

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 018**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61	(2006.01)
C07D 409/06	(2006.01)
C07D 335/02	(2006.01)
C07D 417/06	(2006.01)
C07D 333/48	(2006.01)
C07D 277/32	(2006.01)
C07D 213/71	(2006.01)
A01N 43/40	(2006.01)
A01N 43/10	(2006.01)
A01N 43/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2005 PCT/US2005/011852**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2006 WO06060029**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2005 E 05851160 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 1732895**

54 Título: **Sulfoximinas N-sustituidas insecticidas**

30 Prioridad:

08.04.2004 US 560628 P

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

04.05.2017

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS, INDIANA 46268-10, US**

72 Inventor/es:

**ZHU, YUANMING;
ROGERS, RICHARD BREWER y
HUANG, JIM XINPEI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 611 018 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

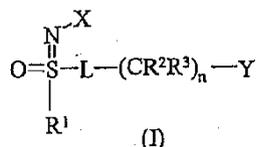
Sulfoximinas N-sustituidas insecticidas

La presente invención se refiere a nuevas sulfoximinas N-sustituidas y a su uso en el control de insectos, particularmente pulgones. Esta invención también incluye nuevos procedimientos sintéticos para preparar los compuestos, composiciones pesticidas que contienen los compuestos, y métodos para controlar insectos que usan los compuestos.

Hay una gran necesidad de nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los insecticidas de uso corriente. Al menos 400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tales como DDT, los carbamatos y los organofosfatos, es bien conocido. Pero la resistencia se ha desarrollado incluso para alguno de los insecticidas piretroides más recientes. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos insecticidas, y particularmente de compuestos que tienen modos nuevos o atípicos de acción.

El documento de patente GB-A-1 307271 describe derivados de sulfoximina y su uso en composiciones herbicidas. Los derivados descritos incluyen sulfoximinas cíclicas, en las que el heterociclo que contiene azufre está sin sustituir en cada caso. También se describen derivados de sulfoximina sin ciclar, en los que al menos un grupo arílico está unido al átomo de azufre.

Esta invención se refiere a compuestos útiles para el control de insectos, especialmente útiles para el control de pulgones y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace sencillo o R¹, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 5 o 6 miembros;

R¹ representa metilo o etilo,

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

n es un número entero de 0-3;

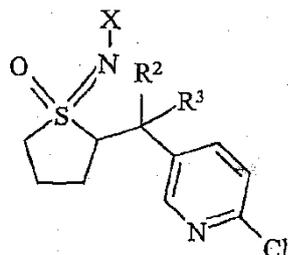
Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alquilpiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alcoxipiridin-3-ilo, 2-clorotiazol-4-ilo, o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-3 y L representa un enlace sencillo, o Y representa alquilo C₁-C₄, fenilo, 6-halopiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alquilpiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alcoxipiridin-3-ilo, 2-clorotiazol-4-ilo, o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-1 y R¹, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 5 o 6 miembros, y

R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

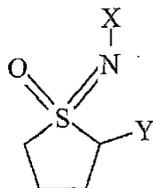
Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen las clases siguientes:

(1) Compuestos de fórmula (I) en la que X es NO₂ o CN, lo más preferiblemente CN.

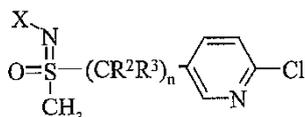
(2) Compuestos de fórmula (I) en la que R¹, S y L tomados conjuntamente forman un anillo de 5 miembros habitual, n = 1, y Y representa 6-cloropiridin-3-ilo, es decir, con la estructura



(3) Compuestos de fórmula (I) en la que R¹, S y L tomados conjuntamente forman un anillo de 5 miembros habitual, y n = 0, es decir, con la estructura



5 (4) Compuestos de fórmula (I) en la que R¹ representa CH₃, L representa un enlace sencillo y Y representa 6-cloropiridin-3-ilo, es decir, con la estructura



en la que n = 1-3.

Se apreciará por los expertos en la técnica que los compuestos más preferidos son generalmente aquéllos que están comprendidos por combinaciones de las clases preferidas anteriores.

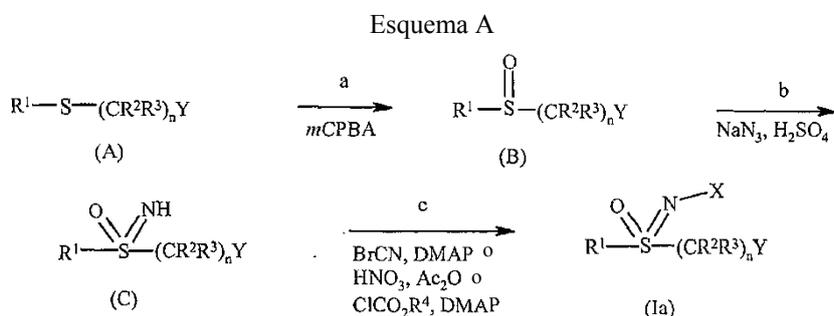
10 La invención proporciona también nuevos procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I), así como nuevas composiciones y métodos de uso, que se describirán con más detalle de aquí en adelante.

A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius, y todos los tantos por ciento son tantos por ciento en peso, a menos que se exprese de otra manera.

15 A menos que se limite específicamente de otra manera, la expresión alquilo (que incluyen expresiones de derivados tales como alcoxi), como se utilizan en la presente invención incluyen grupos de cadena lineal, cadena ramificada y grupos cíclicos. De este modo, los grupos alquílicos típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. La expresión halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereoisómeros y enantiómeros. De este modo, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Se apreciará por los expertos en la técnica que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Pueden obtenerse estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas mediante procedimientos sintéticos selectivos, mediante procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos, o mediante procedimientos de resolución convencionales.

25 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R¹, R², R³, R⁴, X y Y son como se han definido previamente y L es un enlace sencillo, pueden prepararse mediante los métodos ilustrados en el esquema A:



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

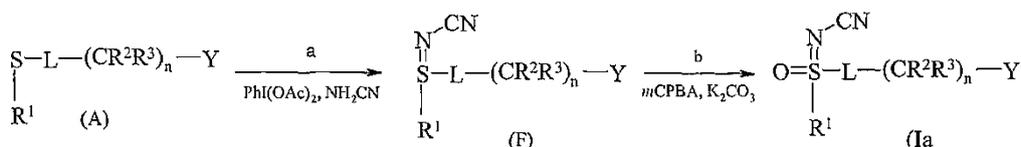
En la etapa b del esquema A, el sulfóxido (B) es iminado con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente aprótico, con calentamiento, para proporcionar la sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, el cloroformo es el disolvente preferido para esta reacción.

35 En la etapa c del esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) puede sustituirse con un grupo ciano con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o con un grupo nitro con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético en

una temperatura elevada moderadamente, o carboxilarse con cloroformiato de alquilo (R^4) en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para proporcionar sulfoximina *N*-sustituída (Ia). Se necesita una base para una cianación y carboxilación eficaces, y la base preferida es DMAP, mientras que se usa ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficaz.

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

Esquema B



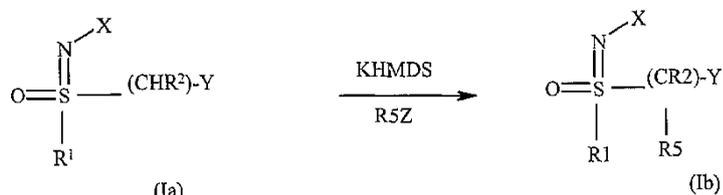
En la etapa a del esquema B, el sulfuro se oxida con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0°C para dar lugar a sulfilimina (F). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico como CH_2Cl_2 .

- 10 En la etapa b del esquema B, la sulfilimina (F) se oxida con *m*CPBA. Una base tal como carbonato potásico se emplea para neutralizar la acidez del *m*CPBA.

Los disolventes polares apróticos tales como etanol y agua se usan para aumentar la solubilidad del material de partida sulfilimina y la base empleada.

- 15 El carbono α de la sulfoximina *N*-sustituída de fórmula (Ia), es decir, $n = 1, R^3 = \text{H}$ en el grupo (CR^2R^3) adyacente a la función sulfoximina *N*-sustituída puede alquilarse o halogenarse más (R^5) en presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDS), para proporcionar sulfoximas *N*-sustituídas de fórmula (Ib), en la que R^1, R^2, R^3, R^4, X, L y Y son como se han definido previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como se ilustra en el esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro ($R^5 = \text{alquilo}$), bencenosulfonimida ($R^5 = \text{F}$), tetracloroetileno ($R^5 = \text{Cl}$) y tetrafluoroetileno ($R^5 = \text{Br}$).

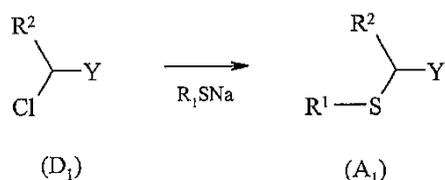
Esquema C



- 20 Los sulfuros de partida (A) en el esquema A pueden prepararse de diferentes maneras como se ilustra en los esquemas D, E, F, G y H.

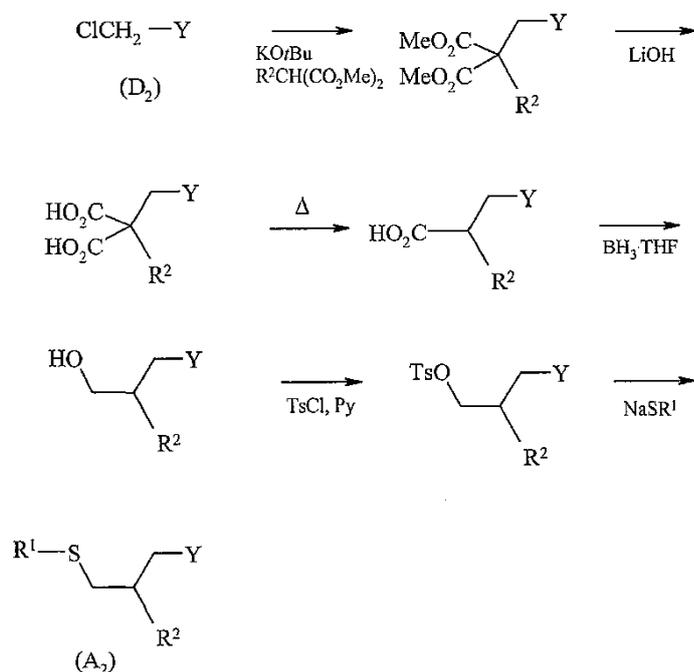
En el esquema D, el sulfuro de fórmula (A_1), en la que R^1, R^2 y Y son como se han definido previamente y $R^3 = \text{H}$, puede prepararse a partir del cloruro de fórmula (D_1) mediante sustitución nucleófila con la sal sódica de un alquiltiol.

Esquema D



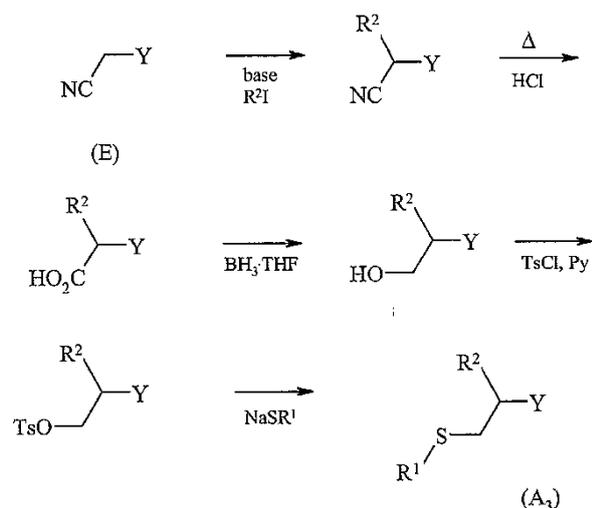
- 25 En el esquema E, el sulfuro de fórmula (A_2), en la que R^1, R^2 y Y son como se han definido previamente y $R^3 = \text{H}$, puede prepararse a partir del cloruro de fórmula (D_2) por reacción con un malonato de metilo monosustituído en la posición 2 en presencia de una base tal como *tert*-butóxido potásico, para proporcionar un malonato disustituído en 2,2, hidrólisis en condiciones alcalinas para formar un diácido, decarboxilación del diácido por calentamiento para proporcionar un monoácido, reducción del monoácido con el complejo borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilo), en presencia de una base como piridina, para proporcionar un tosionato, y la sustitución del tosionato con la sal sódica del tiol deseado.

Esquema E



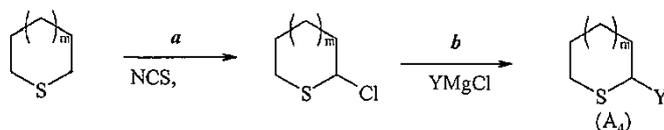
- 5 En el esquema F, el sulfuro de fórmula (A₃), en la que R¹, R² y Y son como se han definido previamente y R³ = H, puede prepararse a partir del nitrilo de fórmula (E) por desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para proporcionar un nitrilo α-alquilado, hidrólisis del nitrilo α-alquilado en presencia de un ácido fuerte como HCl para proporcionar un ácido, reducción del ácido con el complejo borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de tosilato, en presencia de una base como piridina, para proporcionar un tosilato, y la sustitución del tosilato con la sal sódica del tiol deseado.

Esquema F



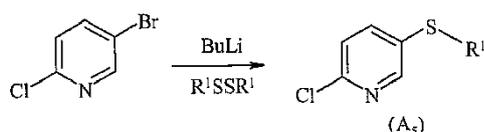
- 10 En el esquema G, el sulfuro de fórmula (A₄), en la que R¹, S y L tomados conjuntamente forman un anillo, n = 0, Y = isopropilo o fenilo, puede prepararse a partir del sulfuro cíclico sin sustituir en el que m = 0, 1. La cloración del sulfuro cíclico material de partida con N-clorosuccinimida en benceno, seguido de alquilación con reactivo de Grignard, puede conducir al sulfuro deseado (A₄) con un rendimiento satisfactorio.

Esquema G



En el esquema H, el sulfuro de fórmula (A₅), en la que R¹ se ha definido previamente, L es un enlace, n = 0 y Y es 6-cloropiridin-3-ilo, puede prepararse a partir de 2-cloro-5-bromopiridina con un intercambio halógeno-metal, seguido de una sustitución con disulfuro.

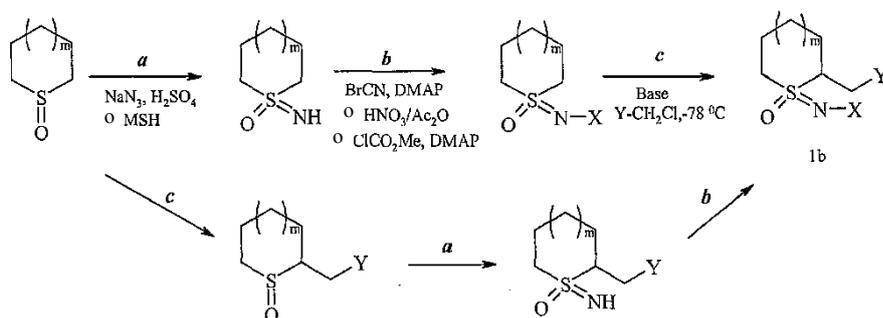
Esquema H



5

Los compuestos de sulfoximina en los que R¹, S y L tomados conjuntamente forman un anillo saturado de 5 o 6 miembros, pueden prepararse también mediante los métodos ilustrados en el esquema I, en el que X y Y son como se han definido previamente y m es 0 o 1.

Esquema I



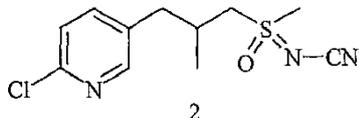
10 En la etapa a del esquema I, que es similar a la etapa b del esquema A, el sulfóxido es iminado con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina en un disolvente aprótico polar, para proporcionar la sulfoximina. El cloroformo o diclorometano son los disolventes preferidos.

15 En la etapa b del esquema I, similar a la etapa c del esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina puede sustituirse con un grupo ciano con bromuro de cianógeno, o con un grupo nitro con ácido nítrico seguido de tratamiento con anhídrido acético en condiciones de reflujo, o carboxilarse con cloroformiato de metilo en presencia de una base tal como DMAP, para proporcionar una sulfoximina cíclica *N*-sustituida. Se necesita una base para una cianación y carboxilación eficaces, y la base preferida es DMAP, mientras que se usa ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficaz.

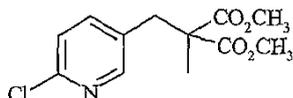
20 En la etapa c del esquema I, el carbón α de la sulfoximina *N*-sustituida puede ser alquilado con un haluro de metilo heteroaromático, en presencia de una base tal como KHMDS o butil-litio (BuLi), para proporcionar las sulfoximinas *N*-sustituidas deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (1b) pueden prepararse mediante una primera α-alkilación de sulfóxidos para proporcionar sulfóxidos α-sustituidos, y luego una iminación del sulfóxido seguido de *N*-sustitución de la sulfoximina resultante usando las etapas c, a y b respectivamente, como se describe anteriormente para el esquema 1.

Ejemplos

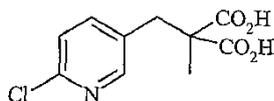
Ejemplos I-X. Preparación de sulfoximas *N*-sustituidasEjemplo I. [3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropil](metil)óxido- λ^4 -sulfanildencianamida (2)

5 A) 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalonato de dimetilo



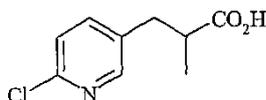
10 A una disolución agitada de *terc*-butóxido potásico (4,49 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano (THF, 100 ml), se añadió metilmalonato de dimetilo (6,43 g, 44 moles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 10 min, se añadió 3-clorometil-6-cloropiridina (6,48 g, 40 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua (400 ml) y luego se extrajo con éter (2 x 150 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite amarillo, que se trituró con hexano a ebullición (2 x 100 ml), decantándose el hexano del aceite insoluble. Las fracciones de hexano se combinaron y se enfriaron para proporcionar 6,3 g del derivado de malonato deseado como un sólido blanco, con 58% de rendimiento: p.f. 80-81°C.

15 B) Ácido 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalónico



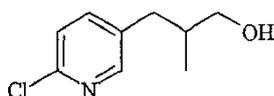
20 A una disolución agitada de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalonato de dimetilo (10,85 g, 40 mmoles) en THF (80 ml), se añadió una disolución de hidróxido de litio monohidratado (5,7 g, 0,136 moles) en agua (43 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se vertió en agua (300 ml). El pH se ajustó a menos de 2 mediante la adición de HCl concentrado. La mezcla resultante se extrajo con éter (3 x 100 ml) y los extractos etéreos se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtración, el disolvente se evaporó para proporcionar 9,26 g del producto como un sólido blanco con 95% de rendimiento: p.f. 168°C (descomp.).

C) Ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropanoico



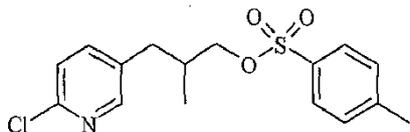
25 El ácido 2-[(6-cloropiridin-3-il)-2-metil]-2-metilmalónico (8,70 g, 37,5 mmoles) sólido, en una matraz de fondo redondo de 500 ml, se sumergió en un baño de aceite calentado a 185°C. Cuando el sólido se fundió se produjo el desprendimiento de dióxido de carbono. Después de calentar durante 30 min, la reacción se consideró completada. Tras enfriar, se obtuvo una goma de color ámbar (6,8 g, 95% de rendimiento). [M+H]⁺ = 200, 202; IR: 1703 (C=O). El producto tuvo una pureza de aproximadamente 85% y se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

D) 3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol



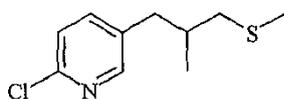
35 A una disolución agitada de ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropanoico (6,5 g, 32,6 mmoles) en THF (75 ml), enfriada en un baño de agua-hielo, se añadió una disolución de borano 1 M en THF (48 ml, 48 mmoles) con una adición rápida gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió con cuidado agua (25 ml), seguido de disolución de NaOH 2 N. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se lavó con éter (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron, para proporcionar 4,2 g del producto como un aceite casi incoloro con un rendimiento bruto de 69%. [M+H]⁺ = 186, 188; IR: 3414 (OH).

E) 4-Metilbencenosulfonato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropilo



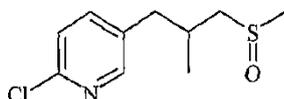
5 A una disolución agitada de 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (4,0 g, 21,5 mmoles) y piridina (3,40 g, 43 mmoles) en CHCl_3 (30 ml) enfriada por debajo de 5°C en un baño de agua-hielo, se añadió cloruro de *p*-toluensulfonilo (6,16 g, 32,3 mmoles) en una porción. Después de 20 min, el baño de agua-hielo se retiró, y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se diluyó luego con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con HCl 1 N (50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se filtró y se evaporó para proporcionar 9,0 g del producto bruto como un aceite amarillo, que se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 15% en hexano (v/v) como fase móvil, para proporcionar 5,45 g del producto de tosilato deseado como un aceite incoloro, con 74,6% de rendimiento. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340, 342$; IR: 1177 (S=O).

F) 2-Cloro-5-[2-metil-3-(metiltio)propil]piridina



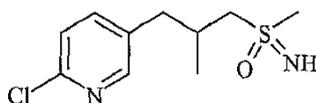
15 Una disolución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropilo (5,0 g, 14,7 mmoles) y metiltiolato sódico (2,10 g, 30 mmoles) en THF (50 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El material de partida sin reaccionar restante indicado en cromatografía en capa fina (TLC) se convirtió en el producto completamente después de calentar la disolución a 55°C durante 4 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con una disolución de NaOH 2 N (50 ml). La fase acuosa se lavó con éter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, para proporcionar 2,94 g del sulfuro deseado bruto con 93% de rendimiento como un aceite amarillento: $\text{M}^+ = 215, 217$; δ 2,07 (s, 3H), 0,95 (d, 20 3H).

G) 2-Cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfinil)propil]piridina



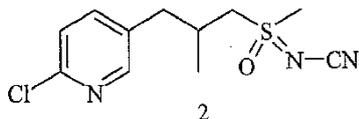
25 A una disolución agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metiltio)propil]piridina (2,60 g, 12,5 mmoles) en CH_2Cl_2 (35 ml) enfriada a -15°C en un baño de sal-hielo, se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA, ~85%, 2,54 g, ~12,5 mmoles) poco a poco a una velocidad tal que la temperatura no superara -10°C . Después de completar la adición, la cromatografía en placa fina (TLC) mostró que en la disolución estaba presente un único producto más una pequeña cantidad de material de partida. Para evitar cualquier formación de sulfona, la reacción se extinguió en este punto mediante la adición de NaHCO_3 saturado (50 ml). La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó, para proporcionar 2,66 g de producto bruto como aceite amarillo. El aceite se trituró con hexano caliente (50 ml), y el hexano se decantó después de enfriamiento. Con este procedimiento se retiró la mayor parte del material de partida, y el producto resultante (una mezcla de dos diastereoisómeros) se usó directamente para la siguiente etapa sin más purificación. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 232, 234$; δ 1,09 (d solapado, 3H), 2,57, 2,59 (2 s, 3H).

H) 2-Cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)propil]piridina



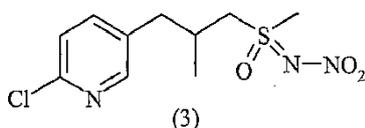
35 A una mezcla agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfinil)propil]piridina (2,15 g, 9,3 mmoles) y azida sódica (1,81 g, 28 mmoles) en cloroformo (30 ml), enfriada en un baño de agua-hielo, se añadió H_2SO_4 concentrado (6 ml), y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 min. La reacción se calentó luego a 55°C en un baño de aceite durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con agua-hielo (70 ml), y se retiró la capa orgánica. 40 La fase acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml) y se descartó la capa orgánica. La fase orgánica se hizo alcalina mediante la adición cuidadosa de amoníaco acuoso, después de lo cual se separó un aceite, que se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó para proporcionar 2,15 g del producto como un aceite amarillento con 94% de rendimiento. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 247, 249$; δ 1,11 (d solapado, 3H).

I) [3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (2)



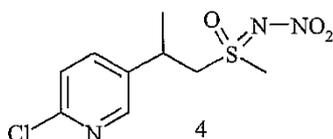
A una disolución agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)propil]piridina (0,432 g, 1,75 mmoles) y DMAP (0,24 g, 2 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 ml), se añadió una disolución de bromuro de cianógeno en CH_2Cl_2 (1,2 ml, 3,5 mmoles) en una porción. Se produjo una reacción exotérmica inmediata acompañada por desprendimiento de gas. Después de agitar 30 min a temperatura ambiente, la cromatografía en capa fina (TLC) mostró que todo el material de partida se hubo consumido y se reemplazó por un único producto. La mezcla de reacción se añadió a la parte superior de un pequeño relleno de gel de sílice, y luego se lavó usando hexano-acetona 7:3 (v/v). La retirada del disolvente proporcionó 0,39 g de la *N*-cianosulfoximina (2) deseada como un aceite incoloro con 82% de rendimiento. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 272, 274$; IR: 2189 cm^{-1} .

Ejemplo II. Preparación de 2-cloro-5-(2-metil-3-{meti(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}propil)piridina (3)

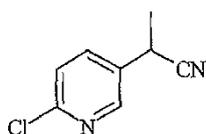


A una disolución agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)-propil]piridina (0,432 g, 1,75 mmoles) (ejemplo I-H) en CH_2Cl_2 (10 ml), enfriada en un baño de agua-hielo, se añadió HNO_3 al 98% (0,11 g, 1,75 mmoles). La sal de nitrato de sulfoximina se separó de la disolución. A esta mezcla se añadió anhídrido acético (4 ml) y una cantidad catalítica de H_2SO_4 concentrado (3 gotas). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante unos pocos minutos, y luego se calentó a reflujo durante 1 h. Durante este periodo, la mezcla de reacción se volvió homogénea. A la disolución resultante se añadió más CH_2Cl_2 (20 ml), seguido de NaOH 1 N (75 ml), y la agitación continuó para extinguir el anhídrido acético. La capa orgánica se separó luego, y la capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 (80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,49 g de producto (3) (aceite amarillo) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros con 96% de rendimiento. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292, 294$.

Ejemplo III - 2-Cloro-5-(1-metil-2-{meti(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (4)



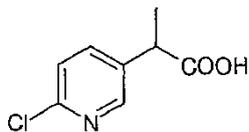
A) 2-(6-Cloropiridin-3-il)propanonitrilo



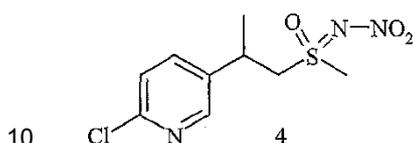
A una disolución de diisopropilamido de litio (LDA) (0,1 moles) recién preparada en THF-hexano (100 y 40 ml, respectivamente), se añadió gota a gota una disolución de 3-cianometil-6-cloropiridina (14,5 g, 0,095 moles) en THF (50 ml) a -78°C . La adición se hizo a una velocidad tal que la temperatura de reacción no superó los -65°C . Después de que se completara la reacción, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, y luego se transfirió lentamente por medio de una cánula a una disolución agitada fría de yodometano (28,38 g, 0,2 moles) en THF (100 ml) a -78°C . La velocidad de transferencia se hizo de nuevo a una velocidad tal que la temperatura de reacción no superó los -65°C . Después de completar la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se dejó que la temperatura subiera a -20°C y la reacción se extinguió con HCl 2 N (200 ml). Se añadió una disolución saturada de cloruro sódico (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con éter (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó para proporcionar un aceite oscuro que se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 15% en hexano (v/v), para proporcionar 9,0 g del producto ciano deseado con 57% de rendimiento: p.f. $67\text{-}69^\circ\text{C}$ (después de recristalización en hexano-éter, que dio como resultado agujas de color amarillo pálido): IR: 2242 cm^{-1} .

40

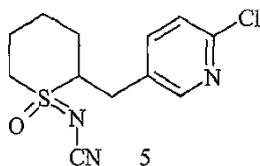
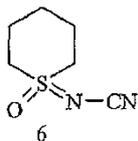
B) Ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoico



Una disolución agitada de 2-(6-cloropiridin-3-il)propanonitrilo (7,5 g, 50 mmoles) y ácido clorhídrico concentrado (70 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, y luego se enfrió a temperatura ambiente. La disolución se trató con carbón y luego se filtró a través de Celite. El pH de las aguas de filtrado se ajustó cuidadosamente a 4-5 mediante la adición de carbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó para proporcionar 5,40 g del ácido deseado con 65% de rendimiento como un líquido amarillo, que solidificó tras reposo: ¹H RMN (CDCl₃): δ 9,75 (sa, 1 H, OH).

C) 2-Cloro-5-(1-metil-2-[metil(óxido)óxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil]etil)piridina (4)

El compuesto (4) se preparó a partir de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoico mediante un procedimiento en seis etapas como se describe en el ejemplo I: reducción del ácido para formar alcohol, tosiliación del alcohol, sustitución del tosionato resultante hasta el sulfuro, oxidación del sulfuro hasta el sulfóxido, iminación del sulfóxido hasta la sulfoximina, y *N*-nitración de la sulfoximina con ácido nítrico y anhídrido acético. [M+H]⁺: 278, 280; δ 3,16, 3,22 (2 s, S-CH₃ diastereoisomérico).

Ejemplo IV. Preparación de 2-[[6-cloropiridin-3-il)metil]-óxido]hexahidro-1 λ⁴-tiopiran-1-ilidencianamida (5)A) 1-Óxidohexahidro-1 λ⁴-tiopiran-1-ilidencianamida (6)

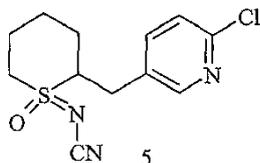
Se preparó 1-óxido de tiano por oxidación de tiano con *m*CPBA. El procedimiento fue como se ha descrito anteriormente en el ejemplo I-F.

Se preparó 1-imina-1-óxido de tiano mediante el siguiente procedimiento: a una disolución de *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina recién preparada (Johnson, C. R.; Robert A. Kirchhoff, R. A.; Corkins, H. G. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2458) (8,82 g, 41 mmoles) en CH₂Cl₂ (80 ml) se añadió una disolución de 1-óxido de tiano (2,45 g, 20 mmoles) en CH₂Cl₂ (70 ml) durante un periodo de 1,5 h, y la mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución acuosa al 10% de NaOH (50 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice para proporcionar 0,77 g de la sulfoximina deseada. La fase acuosa que retuvo la mayor parte del producto se extrajo continuamente con cloroformo durante 3 h. La disolución de cloroformo se secó luego sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, para proporcionar 1,84 g más de producto analíticamente puro como un aceite amarillento. El rendimiento combinado de los dos procedimientos fue de 2,61 g (94%). [M+H]⁺: 134.

Se preparó *N*-ciano sulfoximina (6) a partir de 1-imina-1-óxido usando bromuro de cianógeno, mediante el método descrito anteriormente en el ejemplo I-I.

35

B) 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-óxidohexahidro-1 λ^4 -tiopiran-1-ilidencianamida (5)

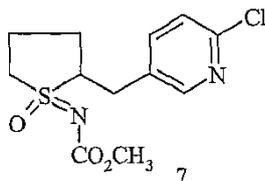


Se preparó en primer lugar 2-cloro-5-yodometilpiridina mediante el siguiente procedimiento.

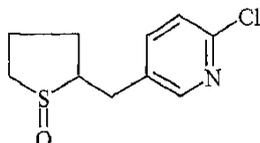
5 Se calentó a reflujo una suspensión de 2-cloro-5-yodometilpiridina (16,2 g, 0,1 moles) y yoduro sódico (22,3 g, 0,15 moles) en acetona (200 ml) durante 3 h, y luego se retiró la acetona con un rotavapor. La mezcla resultante se suspendió en CH_2Cl_2 y el sólido se filtró. Las aguas de filtrado se concentraron, y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con AcOEt:hexano 1:4 para proporcionar 20,8 g de 2-cloro-5-yodometilpiridina como un aceite marrón con 82% de rendimiento, que se volvió sólido una vez que se secó a vacío.

10 A una disolución de *N*-ciano sulfoximina (6) (0,158 g, 1,0 mmoles) en THF (8 ml) se añadió *n*-BuLi 2,5 M en hexano (0,44 ml, 1,1 mmoles) a -78°C . Después de 1 h, se añadió una suspensión de 2-cloro-5-yodometilpiridina (0,28 g, 1,1 mmoles) en THF (3 ml) en una porción por medio de una jeringa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl , se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó en HPLC preparativa de fase inversa usando MeCN al 55% en agua como disolvente, para proporcionar 0,049 g del producto deseado con 17% de rendimiento: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284, 286$.

15 Ejemplo V. Preparación de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-óxidotetrahidro-1*H*-1 λ^4 -tien-1-ilidencarbamato de metilo (7)

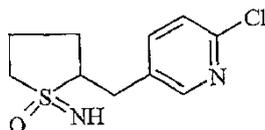


A) 2-Cloro-5-[(1-óxidotetrahidrotien-2-il)metil]piridina



20 Se disolvió sulfóxido de tetrametileno (6,5 g, 62 mmoles) en 30 ml de THF anhidro, se agitó y se enfrió a -70°C , y luego se trató con *n*-BuLi 2,5 M en hexano (24 ml, 61 mmoles) durante un periodo de 10 min. La temperatura se elevó a de -20 a -30°C (N_2 líquido/baño de *o*-xileno), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min más. La mezcla se enfrió a -70°C y luego se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (8,0 g, 70 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se vertió en 75 ml de agua y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato sódico diluido y NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con metanol al 5% en diclorometano, para proporcionar 2,5 g del sulfóxido deseado como un aceite marrón con 35% de rendimiento.

25 B) 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]tetrahidro-1*H*-1 λ^4 -tiofen-1-imina-1 óxido



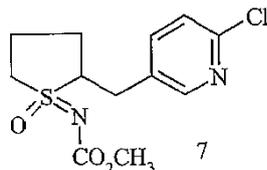
30 El 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]tetrahidro-1*H*-1 λ^4 -tiofen-1-imina-1 óxido se preparó a partir de la 2-cloro-5-[(1-óxidotetrahidrotien-2-il)metil]piridina mediante el método descrito en el ejemplo I-H, usando NaN_3 como agente de iminación.

35 Separación de los dos diastereoisómeros de la sulfoximina: una mezcla de diastereoisómeros en bruto (relación de ~3:1 de diastereoisómeros) de la sulfoximina anterior (20, 0,8 g) se añadió a una placa de gel de sílice de 4 mm de una unidad cromatográfica Chromatron®. El material se eluyó con un gradiente de disolventes de hexano/acetona, comenzando con una mezcla 50:50, aumentando luego la concentración de acetona en cantidades de 5% cada 200

ml. También después de añadir cada 200 ml de disolvente, la placa se secó parcialmente antes de añadir el siguiente incremento de disolvente. De esta manera, se logró una buena separación con solamente una pequeña cantidad de materiales mezclados eluyendo entre los dos diastereoisómeros purificados. Se eluyó primero el diastereoisómero menor que solidificó tras reposo. ^{13}C RMN (CDCl_3): 20,4, 30,0, 30,6, 54,5, 64,0, 124,2, 131,9, 139,0, 149,7 y 150,0. Se eluyó en segundo lugar el diastereoisómero principal (goma amarilla). ^{13}C RMN (CDCl_3): 21,0, 30,1, 30,7, 55,9, 64,7, 124,1, 131,9, 139,3, 149,9 y 150,0. Ambos diastereoisómeros mostraron un $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 245 y 247.

La sulfoximina *N*-sustituida pura se preparó a partir de la sulfoximina diastereoisómera pura.

C) 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-1-óxidotetrahidro-1*H*-1 λ^4 -tien-1-ilidencarbamato de metilo (7)

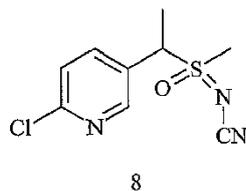


10

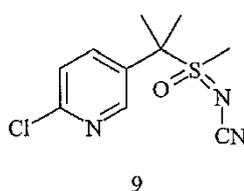
A una disolución agitada de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]tetrahidro-1*H*-1 λ^4 -tiofen-1-imina-1 óxido (mezcla de diastereoisómeros, 0,20 g, 0,82 mmoles) y DMAP (0,104 g, 0,85 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió clorocarbato de metilo (0,077 g, 0,82 mmoles) en una porción, y la disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml) y se secó sobre MgSO_4 , y el disolvente se evaporó para proporcionar 0,23 g del producto deseado analíticamente puro (7) como una goma amarilla con 93% de rendimiento. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303, 305$.

15

Ejemplo VI. Preparación de [1-(6-cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (8) y [1-(6-cloropiridin-3-il)metiletil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (9)

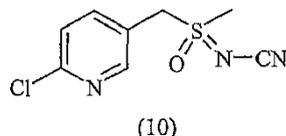


8



9

20 A) [(6-Cloropiridin-3-il)metil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (10)

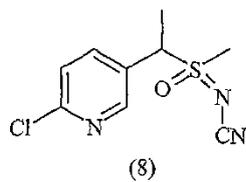


(10)

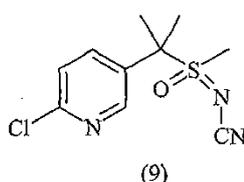
La [(6-cloropiridin-3-il)metil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (10) se preparó a partir de la correspondiente sulfoximina 2-cloro-5-[(metilsulfonimidoil)metil]piridina mediante el método descrito en el ejemplo I-I, usando bromuro de cianógeno como el agente de *N*-cianación.

25 La 2-cloro-5-[(metilsulfonimidoil)metil]piridina se preparó a partir del sulfuro correspondiente por medio de un procedimiento en dos etapas, como se describe en los ejemplos I-G y I-H: oxidación del sulfuro hasta el sulfóxido seguido de iminación del sulfóxido.

B) [1-(6-Cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (8) y [1-(6-cloropiridin-3-il)metiletil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (9)



(8)



(9)

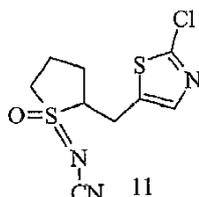
30

A una disolución de *N*-ciano sulfoximina (10) (0,34 g, 1,5 mmoles) y hexametilfosforamida (HMPA) (0,14 ml, 0,8 mmoles) en 15 ml de THF anhidro se añadió gota a gota una disolución de KHMDS 0,5 M en tolueno (3,6 ml, 1,8 mmoles) a -78°C . Después de 45 min, se añadió yodometano (0,11 ml, 1,8 mmoles) en una porción por medio de una jeringa. Diez minutos más tarde, se dejó que la temperatura subiera a 0°C . Después de agitar durante 1,5 h, la

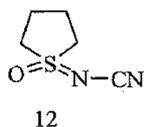
reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en primer lugar sobre gel de sílice dos veces, la primera vez se eluyó con MeOH al 2% en CH_2Cl_2 (v/v) y la segunda vez con acetona al 9% en CH_2Cl_2 (v/v), para proporcionar 0,217 g de *N*-ciano sulfoximina monometilada (8) con 60% de rendimiento ($[\text{M}-\text{H}]^+ = 242, 244$) como una mezcla de diastereoisómeros y 0,066 g de *N*-ciano sulfoximina dimetilada (9) con 17% de rendimiento ($[\text{M}-\text{H}]^+ = 256, 258$).

La relación de la cantidad entre los dos compuestos varió con la cantidad de la base añadida. Además, el compuesto dimetilado (9) puede prepararse también a partir de la molécula monometilada (8) mediante el mismo método.

10 Ejemplo VII. Preparación de 2-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-óxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (11)

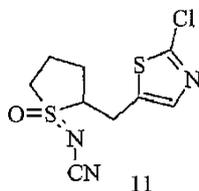


A) 1-Óxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12)



15 La 1-óxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12) se preparó a partir de tetrahidrotiofeno-1-óxido mediante un procedimiento en dos etapas como se ha descrito en los ejemplos I-H y I-I: iminación de los sulfoxidos con azida sódica y *N*-cianación de la sulfoximina resultante con bromuro de cianógeno. ^{13}C RMN (CDCl_3): 112,3, 52,9.

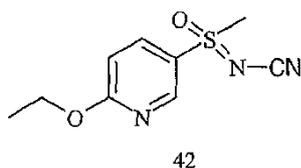
B) 2-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-óxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida



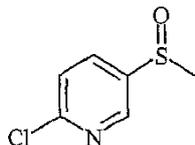
20 Se preparó en primer lugar 2-cloro-5-(yodometil)tiazol a partir de 2-cloro-5-clorometiltiazol usando yoduro sódico como agente de yodación en acetona, mediante el método descrito en el ejemplo IV-B.

25 Se disolvió 1-óxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12) (2,0 g, 14 mmoles) en 30 ml de THF anhidro, se enfrió a -78°C , y se trató con *n*-butil litio 2,5 M en hexano (5,5 ml, 14 mmoles). Después de 2 h a -78°C , el anión se trató gota a gota con una disolución de 2-cloro-5-(yodometil)tiazol en 10 ml de THF anhidro. Después de agitar durante 4 h a -78°C , la mezcla se dejó calentar a 25°C y agitar durante 19 h. El HPLC mostró una conversión de 90% del yoduro en una mezcla de las sulfoximinas mono y dialquiladas. La reacción se extinguió con una disolución saturada de NH_4Cl , y se elaboró con acetato de etilo/agua. Después de evaporación de la fase orgánica, el residuo se cromatografió mediante HPLC preparativa sobre una columna YMC AQ de 50 mm x 250 mm, con 60% de acetonitrilo/40% de H_3PO_4 al 0,1%, para proporcionar el producto monoalquilado deseado, 0,32 g (7,3%), como un aceite amarillo pálido ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 276, 278$).

30 Ejemplo VIII. Preparación de (6-etoxipiridin-3-il)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (42)



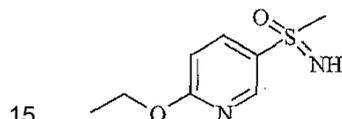
A) 2-Cloro-5-metilsulfinilpiridina



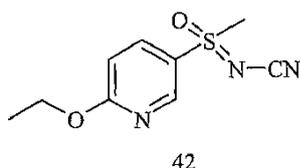
5 A una disolución de 2-cloro-5-bromopiridina en 110 ml de éter anhidro bajo nitrógeno, se añadió *n*-BuLi a -78°C durante un periodo de 5 min. La mezcla se agitó luego a esta temperatura durante 1 h, y se añadió disulfuro de metilo en una porción por medio de una jeringa. Después de 30 min, se dejó que la temperatura se calentara a temperatura ambiente y la reacción continuó durante 1 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado a -78°C , y se añadió una disolución semisaturada de salmuera a la mezcla de reacción. Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con éter dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando éter etílico al 20% en hexano como fase móvil, para proporcionar 3,7 g de 2-cloro-5-metil-tiopiridina como un aceite amarronado con 78% de rendimiento.

La 2-cloro-5-metilsulfinilpiridina se preparó mediante el método descrito en el ejemplo I-F a partir de 2-cloro-5-metilpiropiridina usando *m*CPBA como oxidante.

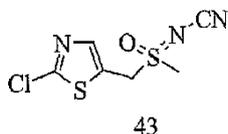
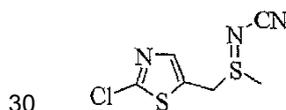
B) 2-Etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina



15 Siguiendo el procedimiento como se describe en el ejemplo I-G, usando NaN_3 y ácido sulfúrico concentrado como agente de iminación en cloroformo como disolvente que contenía etanol como estabilizante, se formaron ambas sulfoximinas 2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)piridina (m/e: $[\text{M}]^+ = 190, 192$) y 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina (m/e: $[\text{M}]^+ = 200$). Cuando se añadió más de un equivalente de etanol en la mezcla de reacción, se formó casi exclusivamente 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina. La 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina también puede prepararse a partir de 2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)piridina calentándola en etanol en presencia de ácido tal como cloruro de hidrógeno.

C) (6-Etoxipiridin-3-il)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida

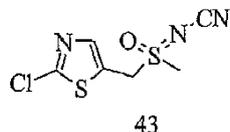
25 Se preparó *N*-ciano 2-etoxisulfoximina (42) (m/e: $[\text{M}]^+ = 225$) a partir de 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina usando bromuro de cianógeno como agente de *N*-cianación, mediante el método descrito en el ejemplo I-I

Ejemplo IX. Preparación de (2-clorotiazol-4-il)metil(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (43)A) (2-Clorotiazol-4-il)metil(metil)óxido- λ^4 -sulfinilidencianamida

30 A una disolución agitada del 2-cloro-4-metilmetiltiazol (1,79 g, 10 mmoles) y cianamida (0,84 g, 20 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 ml) enfriada a 0°C , se añadió diacetato de yodobenceno en una porción, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió con una disolución de bisulfito sódico. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 una vez más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

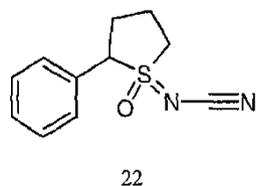
Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y se purificaron sobre gel de sílice usando acetona al 60% en hexano, para proporcionar 1,62 g del producto como un sólido cristalino blanco con 74% de rendimiento, p.f. 106-108°C.

B) (2-Clorotiazol-4-il)metil(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (43)

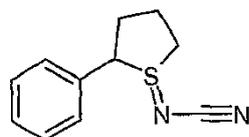


- 5 A una disolución agitada del 80% de ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,1 g, 9,8 mmoles) en etanol (25 ml) enfriada a 0°C, se añadió una disolución de carbonato potásico (2,7 g, 19,6 mmoles) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 min. Luego, se añadió al mismo tiempo una disolución de material de partida de sulfinilimina (1,43, 6,5 mmoles) en etanol (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 40 min a 0°C y se añadió bisulfito sódico saturado para extinguir el exceso de perácido. La mayor parte del disolvente se evaporó, y se añadió agua al residuo. El sólido insoluble se filtró, se lavó con varias porciones de agua, y luego se secó a vacío para proporcionar 1,02 g del producto de sulfoximina deseado como un sólido cristalino blanco con 65% de rendimiento, p.f. 113-114°C.

Ejemplo X. Preparación de (1-óxido-2-feniltetrahydro-1*H*-1 l⁴-tien-1-iliden)cianamida (22)

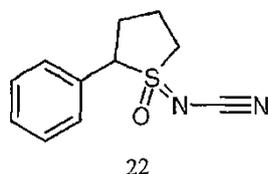


- 15 A) (2-Feniltetrahydro-1*H*-1 l⁴-tien-1-iliden)cianamida



- 20 A una mezcla agitada de 2-feniltetrahidrotiofeno (preparado a partir de tetrahidrotiofeno mediante el método descrito en el esquema G) (0,82 g, 0,005 moles) y cianamida (0,42 g, 0,01 moles) en CH_2Cl_2 (20 ml), enfriada a 0°C, se añadió diacetato de yodobenceno (3,22 g, 0,01 moles) en una porción. La disolución resultante se agitó a 0°C durante 30 min, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla de reacción roja, y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), y el disolvente fue evaporado. El residuo rojo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con hexano-acetona 1:1 para proporcionar 0,57 g (56%) del compuesto deseado como una goma naranja.

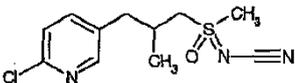
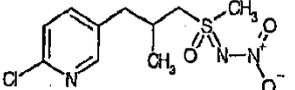
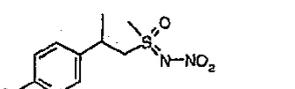
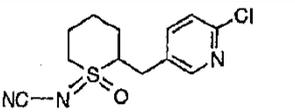
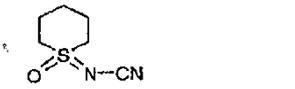
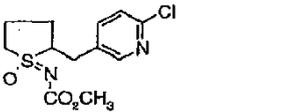
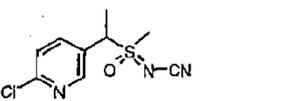
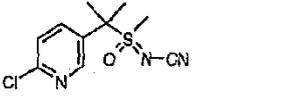
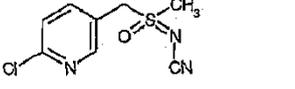
- 25 B) (1-Óxido-2-feniltetrahydro-1*H*-1 l⁴-tien-1-iliden)cianamida (22)



- 30 A una disolución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,41 g, 0,0024 moles) en EtOH al 95% (4 ml) enfriada a 0°C, se añadió una disolución de K_2CO_3 (0,66 g, 0,0048 moles) en agua (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a 0°C, y luego se añadió en una porción una disolución de 2-feniltetrahydro-1*H*-1 l⁴-tien-1-iliden)cianamida (0,25 g, 0,0012 moles) en etanol al 95% (10 ml). El baño de hielo se retiró y la agitación continuó durante 1 hora. La mayor parte del disolvente se retiró a vacío, y se añadió agua (10 ml). El ácido 3-cloroperoxibenzoico restante se extinguió mediante la adición de bisulfito sódico, y el pH se ajustó a ~12 mediante la adición de NaOH al 50%. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4) y el disolvente se evaporó, para proporcionar el compuesto del título como un aceite transparente (0,21 g, 80%), que no necesitó más purificación. El análisis de ^1H RNM fue congruente con el compuesto, que fue una mezcla 65:44 de diastereoisómeros.

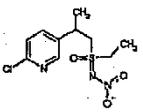
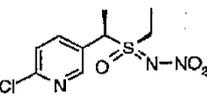
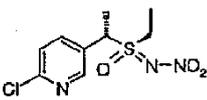
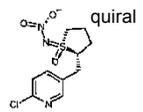
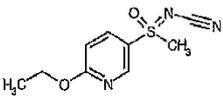
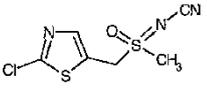
La tabla 1 resume los compuestos preparados en los ejemplos I-X, así como lista otros compuestos de la invención preparados conforme a los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 1

Comp. nº	Estructura	Caracterización
2		$[M+H]^+$: 272, 274; IR: 2189 cm^{-1}
3		$[M+H]^+$: 292, 294
4		$[M+H]^+$: 278, 280
5		$[M+H]^+$: 284, 286
6 *		$[M-H]^+$: 159
7		$[M+H]^+$: 303, 305
8		$[M-H]^+$: 242, 244
9		$[M-H]^+$: 256, 258
10		$[M-H]^+$: 228
11		$[M+H]^+$: 276, 278
12 *		^{13}C RMN (CDCl_3): δ 112.3, 52.9

Comp. nº	Estructura	Caracterización
13		[M+H] ⁺ : 244, 246; IR: 2180 cm ⁻¹
14		[M-H] ⁺ : 268,270
15		[M+H] ⁺ : 258, 260; IR: 2188 cm ⁻¹
16		[M+H] ⁺ : 272, 274; IR: 2189 cm ⁻¹
17		[M+H] ⁺ : 272, 274; IR: 2192 cm ⁻¹
18		[M+H] ⁺ : 258, 260; δ 7.90 (dd, 1H)
19		[M+H] ⁺ : 258,260; δ 7.86 (dd, 1H)
20		[M+H] ⁺ : 270, 272; ¹³ C RMN: δ 20.14
21		[M+H] ⁺ : 270, 272; ¹³ C NMR: δ 21.16
22		[M+H] ⁺ : 221; IR: 2192 cm ⁻¹
23		¹ H RMN (CDCl ₃): δ 7.05, 6.92 (2 s, 1H, diastereoisómeros)
24		¹ H RMN (CDCl ₃): δ 6.42, 6.34 (2 s, 1 H, diastereoisómeros)

Comp. nº	Estructura	Caracterización
25		$[M+H]^+$: 248, 250
26		$[M-H]^+$: 256, 258
27		$[M-H]^+$: 318, 320
28		$[M-H]^+$: 242,244; 1H RMN (DMSO): δ 3.419 (s, 3H)
29		$[M-H]^+$: 242,244; 1H RMN (DMSO): δ 3.406 (s, 3H)
30		$[M-H]^+$: 248
31		$[M+H]^+$: 187; IR: 2192 cm^{-1}
32		$[M+H]^+$: 187; IR: 2188 cm^{-1}
33		$[M-H]^+$: 250, 252
34 *		^{13}C RMN (CDCl ₃): δ 52.3, 24.0
35		^{13}C RMN (CDCl ₃): δ 66.29, 63.85
36		$[M+H]^+$: 264, 266
37		$[M+H]^+$: 264, 266

Comp. n°	Estructura	Caracterización
38		[M+H] ⁺ : 292, 294
39		[M+H] ⁺ : 278, 280; ¹ H RMN: δ 4.92 (q, 1H)
40		[M+H] ⁺ : 278, 280; ¹ H RMN: δ 5.10 (q, 1H)
Comp. n°	Estructura molecular	Caracterización
41	 quiral	[M+H] ⁺ : 290, 292; ¹³ C RMN: δ 66.41
42		[M] ⁺ : 225
43		[M+H] ⁺ : 236
*: ejemplo comparativo		

Ejemplo IX. Ensayo insecticida

5 Los compuestos identificados en la tabla 2 se prepararon usando los procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores, y los compuestos se ensayaron frente al pulgón del algodón, pulgón verde del melocotonero, gusano elotero, gardama, mosca de la fruta, mosquitos, mosca blanca y escarabajo de la patata, usando procedimientos descritos de aquí en adelante.

Tabla 2

Comp. n°	CA 200	CA 50	CEW 50	BAW 50	BAW SYM	FF SYM	FF 25	YFM 26	SPW 200	CPB 50
2	A	B	G	G	G	G	G	G	H	H
3	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H
4	F	G	G	G	F	G	G	G	H	H
5	A	A	G	G	E	G	G	E	H	H
6 *	G	G	G	G	G	G	G	G	H	H
7	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H

ES 2 611 018 T3

Comp. n°	CA 200	CA 50	CEW 50	BAW 50	BAW SYM	FF SYM	FF 25	YFM 26	SPW 200	CPB 50
8	A	A	G	G	E	A	A	A	A	A
9	A	A	G	G	F	A	C	A	H	H
10	A	A	G	G	F	A	A	A	A	B
11	A	A	G	G	D	G	D	A	H	H
12 *	A	A	D	F	A	A	D	G	B	H
13	A	A	G	G	F	G	G	G	A	H
14	A	A	G	G	G	G	F	A	H	H
15	A	B	G	G	G	G	G	G	H	H
16	A	A	G	G	F	G	G	G	H	H
17	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
18	A	A	G	G	F	G	G	G	B	H
19	A	A	G	G	G	G	F	G	C	H
20	A	A	G	G	B	F	F	A	A	A
21	A	A	G	G	G	G	G	B	H	H
22	A	B	G	G	F	G	G	G	H	H
23	A	A	G	G	F	A	A	A	H	H
24	A	A	G	G	F	F	A	A	H	H
25	A	A	G	G	G	B	C	A	H	H
26	A	A	G	G	F	A	A	A	H	H
27	A	A	G	G	G	G	G	B	H	H
28	A	A	G	G	D	A	A	A	A	H
29	A	A	G	G	A	A	A	A	A	H
30	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
31	A	G	G	G	G	G	G	G	H	H
32	B	G	G	G	E	G	G	G	H	H
33	A	A	G	G	G	F	F	G	G	H

ES 2 611 018 T3

Comp. nº	CA 200	CA 50	CEW 50	BAW 50	BAW SYM	FF SYM	FF 25	YFM 26	SPW 200	CPB 50
34 *	A	A	G	G	F	G	F	G	G	H
35	A	A	G	G	F	D	F	B	A	B
36	A	A	G	G	G	F	F	G	G	H
37	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
38	A	B	G	G	G	G	G	F	H	H
39	A	G	G	G	G	G	F	G	H	H
40	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H
41	A	A	G	G	G	G	F	A	A	A
42	A	C	G	G	G	G	G	G	H	H
43	B	C	G	G	G	F	F	G	H	H

CA 200 hace referencia a % control a 200 ppm frente al pulgón del algodón en ensayos de pulverización foliar,
 CA 50 200 hace referencia a % control a 50 ppm frente al pulgón del algodón en ensayos de pulverización foliar,
 CEW 50 hace referencia a % de mortalidad a 50 µg/cm² frente al gusano elotero en ensayos alimentarios,
 BAW 50 hace referencia a % de mortalidad a 50 µg/cm² frente a la gardama en ensayos alimentarios ,
 BAW SYM hace referencia a % que muestran síntomas de intoxicación a 10 µg/larva frente frente a la gardama en ensayos de inyección,
 FF SYM hace referencia a % que muestran síntomas de intoxicación a 25 µg/cm² frente a la mosca de la fruta en ensayos alimentarios,
 FF 25 hace referencia a % de mortalidad a 25 µg/cm² frente a la mosca de la fruta en ensayos alimentarios,
 YFM 26 hace referencia a % de control a 26 ppm frente al mosquito de la fiebre amarilla en ensayos de inmersión,
 SPW 200 hace referencia a % control a 200 ppm frente a la mosca blanca de la patata dulce en ensayos de pulverización foliar,
 CPB 50 hace referencia a % de control a 50 ppm frente al escarabajo de la patata en ensayos de pulverización foliar.
 *: ejemplo comparativo

En cada caso de la tabla 2, la escala de clasificación es como sigue:

% de control (o mortalidad)	Clasificación
90-100	A
80-89	B
70-79	C

ES 2 611 018 T3

% de control (o mortalidad)	Clasificación
60-69	D
50-59	E
Inferior a 50	F
Inactivo	G
Sin ensayar	H

Los compuestos que mostraron actividades altas frente al pulgón del algodón en la tabla 2 se ensayaron adicionalmente con múltiples dosis inferiores (análisis con reducción) frente al pulgón del algodón, usando procedimientos descritos de aquí en adelante. Los resultados se muestran en la tabla 3.

5 Tabla 3

Comp. nº	% de control a ppm, frente al pulgón del algodón						
	0,012	0,049	0,195	0,78	3,12	12,5	50
20	H	B	A	A	A	A	A
41	H	C	A	A	A	A	A
12 *	H	H	G	E	E	A	A
34 *	H	C	B	B	A	A	A
36	H	F	F	C	A	A	A
13	H	G	F	A	A	A	A
28	A	A	A	A	A	H	H
29	A	A	A	A	A	H	H
*: ejemplo comparativo							

En cada caso de la tabla 3, la escala de clasificación es la misma que se usó para la tabla 2.

10 Los compuestos que mostraron actividades altas frente al pulgón del algodón en la tabla 2 se ensayaron adicionalmente en análisis con reducción frente al pulgón verde del melocotonero, usando procedimientos descritos de aquí en adelante. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

	% de control a ppm, frente al pulgón verde del melocotonero						
Comp. nº	0,012	0,049	0,195	0,78	3,12	12,5	50
20	H	F	F	F	F	A	A
41	H	F	F	E	D	A	A
12*	H	H	G	G	G	F	F
34*	H	F	F	E	D	D	D
36	H	F	E	D	C	A	A
13	H	G	G	F	C	c	B
28	F	F	B	A	A	H	H
29	F	D	A	A	A	H	H
*: ejemplo comparativo							

En cada caso de la tabla 4, la escala de clasificación es la misma que se usó para la tabla 2.

- 5 Los compuestos que mostraron actividades altas frente a la mosca blanca de la patata dulce en la tabla 2 se ensayaron adicionalmente en análisis con reducción frente a la mosca blanca de la patata dulce, usando procedimientos descritos de aquí en adelante. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

	% de control a ppm, frente a la mosca blanca de la patata dulce			
Comp. nº	0,4-0,78	2-3,13	10-12,5	50
10	F	D	A	A
20	F	F	A	A
8	A	A	A	A
28	A	A	A	A
29	A	A	A	A

En cada caso de la tabla 5 la escala de clasificación es la misma que se usó para la tabla 2.

- 10 Los compuestos que mostraron actividades altas frente al escarabajo de la patata se ensayaron adicionalmente en análisis con reducción frente al escarabajo de la patata, usando procedimientos descritos de aquí en adelante. Los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6

	% de control a ppm, frente al escarabajo de la patata			
Comp. nº	0,78	3,13	12,5	50
20	F	F	A	A
41	F	F	D	A
10	H	G	E	B
8	H	D	A	A

En cada caso de la tabla 6 la escala de clasificación es la misma que se usó para la tabla 2.

Ensayo insecticida para el pulgón del algodón (*Aphis gossypii*).

- 5 Calabacines con cotiledones completamente expandidos se cortaron para tener un cotiledón por planta, y fueron infestados con el pulgón del algodón (adulto sin alas y ninfa) 1 día antes de la aplicación química. Cada planta se examina antes de la aplicación química para asegurar una infestación apropiada (aproximadamente 30-70 pulgones por planta). Los compuestos (3 mg) se disolvieron en 3 ml of acetona: metanol (50:50) como disolvente, formando disoluciones madre de 1000 ppm. Las disoluciones madre se diluyeron luego con Tween 20 al 0,025% (en H₂O) para preparar disoluciones para pulverización de 200 y 50 ppm. Se usó un pulverizador Devilbiss portátil para aplicar las disoluciones para pulverización hasta vaciarlo sobre ambas caras de los cotiledones del calabacín. Se usaron cuatro plantas (4 repeticiones) para cada concentración de cada compuesto. Se pulverizaron plantas de referencia (comprobación del disolvente) con Tween 20 al 0,025% solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de almacenamiento durante 3 días a aproximadamente 23°C y 40% de HR antes de registrar el número de pulgones vivos sobre cada planta. La actividad insecticida se determinó mediante el porcentaje de control corregido, usando la fórmula de corrección de Abbott, y se presenta en la tabla 2:

$$\% \text{ de control corregido} = 100 * (X - Y) / X$$

en la que X = nº de pulgones vivos sobre las plantas de comprobación del disolvente

Y = nº de pulgones vivos sobre plantas tratadas

- 20 Los compuestos que mostraron una alta actividad (alto % de control corregido) de la selección básica anterior se ensayaron adicionalmente en análisis con reducción, usando los mismos procedimientos con 0,012, 0,049, 0,195, 0,78, 3,13, 12,5 y/o 50 ppm como dosis de ensayo. Los valores de % de control de estos ensayos con reducción se dan en la tabla 3.

Ensayo insecticida para el pulgón verde del melocotonero (*Myzus persicae*).

- 25 Plantas de semillero de repollo cultivadas en macetas de 7,6 centímetros (3 pulgadas) con 2-3 hojas verdaderas pequeñas (3-5 cm) se usaron como sustrato de ensayo. Las plantas de semillero se infestaron con 20-50 pulgones verdes del melocotonero (adulto sin alas y ninfa) 2-3 días antes de la aplicación química. Se usaron cuatro plantas de semillero para cada tratamiento. Se disolvieron cinco miligramos de compuestos de ensayo en 5 ml de acetona:metanol (50:50) como disolvente. Las disoluciones se diluyeron luego con Tween 20 al 0,025% (en H₂O) para preparar disoluciones para pulverización de 0,012, 0,049, 0,195, 0,78, 3,13, 12,5 y/o 50 ppm. Se usó un pulverizador Devilbiss portátil para pulverizar una disolución sobre ambas caras de hojas de repollo hasta vaciarlo. Se pulverizaron plantas de referencia (comprobación del disolvente) con Tween 20 al 0,025% solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de almacenamiento durante tres días a aproximadamente 23 °C y 40% de HR antes de la calificación. La evaluación se llevó a cabo contando el número de pulgones vivos por planta con un microscopio. La actividad insecticida se determinó usando la fórmula de corrección de Abbott:

$$\% \text{ de control corregido} = 100 * (X - Y) / X$$

en la que X = nº de pulgones vivos sobre plantas de comprobación del disolvente

Y = nº de pulgones vivos sobre plantas tratadas

Los valores de % de control corregidos de estos ensayos con reducción se dan en la tabla 4.

Ensayo insecticida para gusano elotero (*Helicoverpa zea*) y gardama (*Spodoptera exigua*) en ensayos alimentarios.

Los ensayos alimentarios se llevaron a cabo en bandejas de plástico de 128 pocillos. Para preparar la disolución de ensayo, el compuesto de ensayo se formuló a 2000 ppm en 2 ml de acetona:agua (9:1). Se pipeteó un volumen de 50 µl de las disoluciones de ensayo sobre la superficie de 1 ml de alimentación de lepidópteros (Southland Multi-Species Lepidopteran Diet) en cada pocillo de las bandejas de plástico de 128 pocillos. Se usaron ocho pocillos (8 repeticiones) para cada tratamiento sobre cada especie de insectos. Esta aplicación fue equivalente a 50 µg/cm². Una larva de segunda fase de gusano elotero o gardama se colocó sobre la alimentación tratada en cada pocillo una vez que el disolvente se hubo secado al aire. Las bandejas que contenían la alimentación tratada y las larvas se cubrieron con láminas transparentes autoadhesivas y se mantuvieron en una cámara de crecimiento a 25 °C, 50-55% de HR, y 16 h de luz: 8 h de oscuridad. Las observaciones se llevaron a cabo 5 días después del tratamiento e infestación. El número de insectos muertos se convierte en % de mortalidad, que se da en la tabla 2.

$$\% \text{ de mortalidad} = 100 * X / Y$$

en la que X = nº de insectos muertos

Y = nº total de insectos ensayados (= 8)

15 Ensayo insecticida para la gardama (*Spodoptera exigua*) en pruebas de inyección.

Se prepararon disoluciones de ensayo disolviendo 2 mg de compuesto de calidad técnica en 100 µl de dimetilsulfóxido o acetona. Cada larva de gardama de cuarta fase fue inyectada con 0.5 µl (10 µg de compuesto de ensayo por larva) de disolución usando una jeringa Hamilton de 10 µl de calibre 33 ½. La disolución de ensayo se inyectó en el abdomen de una larva, justo debajo de la cutícula y con el eje largo de la aguja de la jeringa paralelo al eje largo del cuerpo del insecto. Se incluyeron en cada ensayo un blanco de disolvente y una placa sin tratar para asegurar la validez. Se usaron seis larvas para cada tratamiento. Las larvas inyectadas se colocaron individualmente en los pocillos de placas de poliestireno de 6 pocillos con una pequeña cantidad de alimentación de lepidópteros (Southland Multi-Species Lepidopteran Diet). Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente en el laboratorio, y se clasificaron para 1, 24 y 48 h. Se observaron síntomas de intoxicación en cada periodo de tiempo. El número de larvas que mostraban síntomas se convirtió en % de mostración de síntomas.

$$\% \text{ que muestra síntomas} = 100 * X / Y$$

en la que X = nº de larvas que muestran síntomas

Y = nº total de larvas ensayadas (= 6)

Los resultados (% de mostración de síntomas) a partir de la observación a 1 h se presentan en la tabla 2.

30 Ensayo insecticida para la mosca de la fruta (*Drosophila melanogaster*).

Placas de poliestireno con 24 pocillos se llenaron con aproximadamente 300 µl de una disolución de agar que contenía 20 g de agar en 1000 ml de disolución de sacarosa al 10%. Se añadió colorante verde o amarillo a la disolución de agar para que el color fuera visible en el abdomen de la mosca cuando se ingiriera (proporcionando una indicación de la observación de la ingestión). Antes del tratamiento, se colocaron individualmente discos de papel de filtro de 1.5-cm sobre la parte superior de la capa de agar solidificado en los pocillos. Las disoluciones de ensayo se prepararon añadiendo 500 µl de acetona:agua (2:1) como disolvente a 2 mg de compuestos de calidad técnica, añadiendo luego 500 µl más de disolución de sacarosa al 10%, para proporcionar una concentración final de 2000 ppm. Para el blanco de disolvente, se añadieron 500 µl de acetona:agua (2:1) como disolvente a 500 µl de disolución de sacarosa al 10%. Se pipeteó un volumen de 25 µl de la disolución formulada de 2000 ppm sobre el papel de filtro en cada pocillo (equivalente a 25 µg / cm²). Se usaron cuatro pocillos (4 repeticiones) para cada compuesto. Las placas se colocaron luego en una campana extractora durante 30-45 minutos para dejar que el disolvente se evaporara. Las moscas de ensayo se colocaron en un frigorífico durante 10-15 minutos y se transfirieron a un cristizador que se mantuvo sobre hielo. Las moscas heladas se transfirieron a las placas tratadas con un cepillo de pelo de camello. De media, se usaron 5-8 moscas para cada pocillo. Las placas se cubrieron con tapas inmediatamente después de la infestación y se mantuvieron a temperatura ambiente en el laboratorio. La observación para síntomas de intoxicación se llevó a cabo a las 4 h, y se registró el % de mortalidad a las 48 h. El número de moscas que mostraban síntomas se convirtió en % de mostración de síntomas y el número de moscas muertas se convirtió en % de mortalidad.

$$\% \text{ que muestra síntomas} = 100 * X / Y$$

50 en la que X = nº de moscas que muestran síntomas

Y = nº total de moscas ensayadas

$$\% \text{ de mortalidad} = 100 * X / Y$$

en la que $X = n^{\circ}$ de moscas muertas

$Y = n^{\circ}$ total de moscas ensayadas

Los resultados se presentan en la tabla 2.

Ensayo insecticida para los mosquitos (*Aedes aegypti*).

5 Este ensayo se diseñó para evaluar la actividad insecticida de compuestos frente a las larvas del mosquito de la fiebre amarilla, a través del contacto e ingestión. Se trataron placas de microvaloración con 96 pocillos con compuestos formulados en dimetilsulfóxido a una concentración de 4000 ppm. Se usó un Sistema robótico Tomtec para dispensar 1,5 μ l de cada disolución experimental formulada en cada pocillo de las placas. Cada compuesto se aplicó a 6 pocillos (6 repeticiones). Después de la aplicación, se suspendieron larvas de mosquito (3 horas después de la eclosión) en agua que contenía alimento de mosquitos al 0,4 % (levadura de cerveza:hígado en polvo = 1:3) y se transfirieron a los pocillos. Se usó un Sistema robótico Labsystems Multidrop para dispensar alícuotas de 230 μ l de esta disolución acuosa con 5-8 larvas de mosquito en cada pocillo de las placas tratadas. La concentración final de ensayo fue aproximadamente de 26 ppm. Después de la infestación, las placas se cubrieron con una tapa de plástico transparente que encajaba, que permite escapar la humedad. Las placas infestadas se mantuvieron en un incubador a 22°C durante 72 h antes de examinarlas con un microscopio. Se resgistró la actividad insecticida para cada repetición como 100% del control (todas muertas) o 0 % del control (sin efecto). Los resultados se presentan en la tabla 2.

Ensayo insecticida para la mosca blanca de la patata dulce (*Bemisia tabaci*).

20 Este ensayo se diseñó para determinar la capacidad de los huevos y/o ninfas jóvenes de mosca blanca para desarrollarse hasta ninfas grandes. Las plantas de semillero de algodón en la etapa de crecimiento de una o dos hojas verdaderas en expansión se cortaron para que solamente quedaran la primera hoja verdadera (también se retiraron los cotiledones). Las plantas se preinfestaron con huevos de mosca blanca de la patata dulce, manteniendo plantas cerca de las plantas que mantenían la colonia durante dos o tres días. Se comprobaron cuidadosamente las plantas infestadas para detectar la presencia de una densidad de huevos similar antes del uso en los ensayos insecticidas. Se prepararon disoluciones originales de los compuestos de ensayo a 2000 ppm en acetona:agua (9:1). Las disoluciones de pulverización de 200 ppm se prepararon luego diluyendo 1 ml de la disolución original con 9 ml de Tween 20 al 0,025% (en agua). Las disoluciones de ensayo se pulverizaron con un pulverizador Devilbiss portátil hasta vaciarlo sobre ambas caras de las hojas de algodón infestadas. Se usaron cuatro plantas (4 repeticiones) para cada compuesto. Las plantas de referencia (comprobación del disolvente) se pulverizaron con Tween 20 al 0,025% que contenía acetona al 9%. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de almacenamiento durante 13 o 14 días a aproximadamente 23°C y 40% de HR antes de la evaluación. Para evaluar la eficacia de los compuestos, se contó el número de ninfas grandes vivas en una superficie de 6,45 cm² (1 pulgada cuadrada) sobre la superficie inferior de las hojas de algodón tratadas con un microscopio. La actividad insecticida se determina mediante el % de control corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y se presentan en la tabla 2:

35 $\% \text{ de control corregido} = 100 * (X - Y) / X$

en la que $X = n^{\circ}$ de ninfas grandes sobre plantas de control del disolvente

$Y = n^{\circ}$ de ninfas grandes sobre plantas tratadas

40 Los compuestos que mostraron una alta actividad (alto % de control corregido) de la selección básica anterior se ensayaron adicionalmente en ensayos con reducción, usando los mismos procedimientos con dosis de ensayo que variaron de 0,4 ppm a 50 ppm. Los valores de % de control corregidos de estos ensayos con reducción se dan en la tabla 5.

Ensayo insecticida para el escarabajo de la patata (*Leptinotarsa decemlineata*).

45 Se usaron plantas de invernadero de tomate en la etapa de crecimiento de tres o cuatro hojas en expansión. Se prepararon disoluciones originales de compuestos de ensayo a 2000 ppm en acetona:agua (9:1). Las disoluciones para pulverización de 50 ppm se prepararon diluyendo 0,5 ml de la disolución original con 18,5 ml de Tween 20 al 0,025% (en agua). Las disoluciones de ensayo se pulverizaron con un pulverizador Devilbiss portátil hasta vaciarlo sobre todas las superficies de las plantas. Se usaron cuatro plantas (4 repeticiones) para cada tratamiento. Se pulverizaron plantas de referencia (comprobación del disolvente) con Tween 20 al 0,025% que contenían acetona al 2,25%. Las plantas tratadas se mantuvieron en el laboratorio durante aproximadamente 3 h para dejarlas secar antes de cortar la parte superior (con dos o tres hojas) de una planta, y colocarla en una placa petri de 10 X 2.5-cm que contenía aproximadamente 10 ml de agar al 1% solidificado en la parte inferior. Se colocaron cinco larvas de 2^a o 3^a fase sobre el tejido de las plantas tratadas, y las placas petri se cubrieron y mantuvieron en un incubador a 25°C. A los 5 días del tratamiento, se evaluó la actividad insecticida contando el número de larvas vivas en cada placa. El % de control corregido se calcula usando la fórmula de corrección de Abbott y se presenta en la tabla 2:

55 $\% \text{ de control corregido} = 100 * (X - Y) / X$

en la que X = n° de larvas vivas sobre las plantas de comprobación del disolvente

Y = n° de larvas vivas sobre plantas tratadas

Los compuestos que mostraron una alta actividad (alto % de control corregido) de la selección básica anterior se ensayaron adicionalmente en ensayos con reducción, usando los mismos procedimientos con dosis de ensayo que variaron de 0,78 ppm a 50 ppm. Los valores de % de control corregidos de estos ensayos con reducción se dan en la tabla 6.

Utilidad del insecticida

Los compuestos de la invención son útiles para el control de los insectos. Por lo tanto, la presente invención está dirigida también a un método para inhibir un insecto que comprende la aplicación a un lugar del insecto de una cantidad inhibidora para un insecto de un compuesto de fórmula (I).

El "lugar" de los insectos es una expresión usada en la presente invención para hacer referencia al entorno en el que los insectos viven o en el que sus huevos están presentes, que incluye el aire que los rodea, el alimento que comen, o los objetos con los que contactan. Por ejemplo, los insectos que comen o contactan con plantas comestibles u ornamentales pueden controlarse aplicando los compuestos activos sobre las partes de la planta tales como las semillas, plantas de semillero, o esquejes que se plantan, las hojas, tallos, grano o raíces, o el suelo en que crecen las raíces. Se contempla que los compuestos pueden ser útiles también para proteger tejidos, papel, grano almacenado, semillas, animales domésticos, edificios o seres humanos, aplicando un compuesto activo sobre, o cerca de, tales objetos. La expresión "inhibir un insecto" hace referencia a una disminución en el número de insectos vivos, o una disminución en el número de huevos viables de insectos. El alcance de la reducción lograda por un compuesto depende, desde luego, de la tasa de aplicación del compuesto, el compuesto particular usado, y las especies de insectos objetivo. Debe usarse al menos una cantidad desactivadora. La expresión "cantidad desactivadora de insectos" se usa para describir la cantidad que es suficiente para provocar una reducción medible en la población de insectos tratados. Generalmente, se usa una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, los insectos que pueden ser inhibidos incluyen, pero no están limitados a:

Lepidópteros - *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*

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

Homópteros - *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*, *Quadraspidiotus perniciosus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*

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

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

Isópteros - *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*

Ortópteros - *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Gryllotalpa* spp.

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

Himenópteros - *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp.

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

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

50

Composiciones

Los compuestos de esta invención se aplican en forma de composiciones que son importantes realizaciones de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo inerte fitológicamente aceptable. Las composiciones son formulaciones concentradas que se dispersan en agua para aplicación, o son polvos o formulaciones granulares que se aplican sin más tratamiento. Las composiciones se preparan conforme a procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica de los compuestos químicos agrícolas, pero que son novedosas e importantes por la presencia en ellas de los compuestos de esta invención. Se darán algunas descripciones de la formulación de las composiciones, sin embargo, para asegurar que los químicos agrícolas puedan preparar fácilmente cualquier composición deseada.

Las dispersiones en las que se aplican los compuestos son lo más a menudo suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Tales formulaciones hidrosolubles, suspendibles o emulsionables en agua son sólidos, usualmente conocidos como polvos humectables, o líquidos conocidos usualmente como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo es usualmente desde aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90% en peso. El vehículo inerte se elige usualmente de entre las arcillas de atapulgita, arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas o los silicatos purificados. Tensioactivos eficaces, que comprenden de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% de los polvos humectables, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los sulfatos de alquilo y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración útil de un compuesto, tal como desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 gramos por litro de líquido, equivalente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, disuelto en un vehículo inerte que es un disolvente miscible en agua o una mezcla de un disolvente no miscible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones de petróleo, especialmente las partes naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición tales como nafta aromática pesada. También pueden usarse otros disolventes orgánicos, tales como disolventes terpénicos que incluyen derivados rosínicos, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables se eligen de tensioactivos no iónicos convencionales tales como los discutidos anteriormente.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos insolubles en agua de esta invención, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el compuesto, y mezclándolo vigorosamente con un vehículo comprendido por agua y tensioactivos elegidos de los mismos tipos discutidos anteriormente. También pueden añadirse ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo lo más eficaz es moler y mezclar el compuesto al mismo tiempo, preparando la mezcla acuosa, y homogeneizándola en un instrumento tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo de pistón.

Los compuestos pueden aplicarse también como composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones en el suelo. Las composiciones granulares contienen usualmente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% en peso del compuesto, dispersado en un vehículo inerte que consiste completamente o en una gran parte en arcilla o una sustancia similar económica. Tales composiciones se preparan usualmente disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granular que ha sido preformado con el tamaño de partículas adecuado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 3 mm. Tales composiciones pueden formularse también haciendo una masa o pasta con el vehículo y el compuesto, triturando y secando para obtener el tamaño de partículas deseado.

Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente mezclando íntimamente el compuesto en forma de polvo con un vehículo para la agricultura en polvo adecuado, tal como caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% del compuesto.

Es igualmente práctico, cuando sea deseable por cualquier razón, aplicar el compuesto en forma de una disolución en un disolvente orgánico adecuado, usualmente un aceite de petróleo suave, tal como aceite agrícola; que se usan ampliamente en la química agrícola.

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

Los compuestos de la invención pueden aplicarse también en forma de una composición de aerosol. En tales composiciones, el compuesto activo se disuelve o dispersa en un vehículo inerte, que es una mezcla propelente que

genera presión. La composición de aerosol se envasa en un recipiente desde el que se dispensa la mezcla a través de una válvula atomizadora. Las mezclas propelentes comprenden halocarbonos de bajo punto de ebullición, que pueden mezclarse con disolventes orgánicos o suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

- 5 La cantidad real de compuesto que ha de aplicarse en el lugar de los insectos y ácaros no es crítica, y puede determinarse fácilmente por los expertos en la técnica en vista de los ejemplos anteriores. En general, se espera que concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso proporcionen un buen control. Con muchos de los compuestos, serán suficientes concentraciones de 100 a 1500 ppm.

- 10 El lugar sobre el que se aplica un compuesto puede ser cualquier lugar inhabitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales y de nuez, vides, plantas ornamentales, animales domésticos, superficies interiores o exteriores de edificios y el suelo alrededor de los edificios.

Debido a la capacidad única de los huevos de los insectos para resistir una acción tóxica, pueden ser deseables aplicaciones repetidas para controlar larvas recién salidas, al igual que con otros insecticidas y acaricidas conocidos.

- 15 Los compuestos de la presente invención (fórmula I) se aplican a menudo junto con uno o más de otros insecticidas o fungicidas para obtener control sobre una variedad más amplia de plagas y enfermedades. Cuando se usan junto con otros insecticidas o fungicidas, los compuestos reivindicados en la presente invención pueden formularse con los otros insecticidas o fungicidas, mezclado en tanque con los otros insecticidas o fungicidas, o aplicarse secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas.

- 20 Algunos de los insecticidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos tales como allosamidina y turingiensa; insecticidas de lactona macrocíclica tales como espinosad; 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 con arsénico tales como arseniato cálcico, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito potásico y arsenito sódico; 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, dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de carbamato de oxima tales como as alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de metilcarbamato de fenilo tales como as alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas de dinitrofenol tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas con flúor tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro sódico, hexafluorosilicato sódico y sulfluramid;
- 35 insecticidas de fromamidina tales como amitraz, clordimeform, 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 cálcico, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato potásico y tiocianato sódico; inhibidores de la síntesis de quitina tales como bistrifluron, buprofezina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron y triflumuron; análogos de la hormona juvenil tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, 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 chromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; hormonas de la muda tales como α -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de la muda tales como as diofenolan; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores del crecimiento de los insectos sin clasificar 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, dinotefuran, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno tales como nitenpiram y nitiazina; insecticidas de piridilmetilamina tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; insecticidas de organoclorina tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, γ -HCH, lindano, metoxicloro, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno tales como aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfano, endrin, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzano, isodrina, kelevan y mirex; insecticidas de organofosfato tales como bromfeninfos, chorfeninfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidón propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato tales como dioxabenzofos, fosmetilan y fentoato; insecticidas de organotiofosfatos alifáticos tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, O-demefion, S-demefion, demeton, O-demeton, S-demeton, demeton de metilo, O-demeton de metilo, S-demeton de metilo, metilsulfon-S-demeton, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton de metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos y thiometon; insecticidas de organotiofosfatos de amida alifática como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotion; insecticidas de organotiofosfatos de oxima tales como clorfoxim, foxim y

foxim de metilo; insecticidas de organotiofosfatos heterocíclicos tales como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosadona, piraclufos, piridafention y quinoction; insecticidas de organotiofosfatos de benzotiopirano tales como ditiofos y tiofos; insecticidas de organotiofosfatos de benzotriazina tales como azinfos de etilo y azinfos de metilo; insecticidas de organotiofosfatos de isoindol tales como dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol tales como isoxation y zolapropos; insecticidas de organotiofosfatos de pirazolopirimidina tales como clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfatos de piridina tales como clorpirifós y clorpirifós de metilo; insecticidas de organotiofosfatos de pirimidina tales como butatiofos, diazinón, etrimfos, lirimfos, pirimifos de etilo, pirimifos de metilo, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; insecticidas de organotiofosfatos de quinoxalina tales como quinalfos y quinalfos de metilo; insecticidas de organotiofosfatos de tiadiazol tales como atidation, litidation, metidation y protidation; insecticidas de organotiofosfatos de triazol tales como isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfatos de fenilo tales como azotoato, bromofos, bromofos de etilo, carbofention, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrotion fensulfotion, fention, fention de etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, parathion de metilo, fenkapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfonato tales como butonato y triclorfon; insecticidas de fosfonotioato tales como mecarfon; insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo tales como fonofos y tricloronat; insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo tales como cianofenfos, EPN y leptofos; insecticidas de fosforamida tales como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; insecticidas de fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; insecticidas de fosforadiamida tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradan; insecticidas de oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas de ftalimida tales como dialifos, fosmet y tetrametrina; insecticidas de pirazol tales como acetoprol, etiprol, ipronilo, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de ésteres piretroides tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, β -ciflutrina, cihalotrina, γ -cihalotrina, λ -cihalotrina, cipermetrina, α -cipermetrina, β -cipermetrina, θ -cipermetrina, ζ -cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrin, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinati, fluvalinati, τ -fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, presmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; insecticidas de ésteres piretroides 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 espiromesifeno; insecticidas de tiourea tales como diafentiuon; insecticidas de urea tales como flucofuron y sulcofuron; e insecticidas sin clasificar tales como closantel, crotamitón, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, flubendiamida, hidrametilnona, isoprotiolano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, piridabén, piridalilo, rafoxanida, triaraten y triazamato, y cualquier combinación de los mismos.

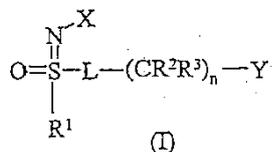
Algunos de los fungicidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tocianatometilitio)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, S-blasticidina, bórax, mezcla de burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro cálcico, captafol, captan, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, cloroneb, clortalonilo, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ión difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditionona, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fencpiclonilo, 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, isoprotiolano, kasugamicina, hidrocloreto de kasugamicina hidratado, kresoxima de metilo, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mefenoxam, metalaxilo-M, metam, metam amónico, metam potásico, metam sódico, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isocianato de metilo, metiram, metaminostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitroal de isopropilo, nuarimol, octilina, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina de cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato potásico, sulfato potásico de hidroxiquinolina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreto de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilona, quinoclamina, quinoxifeno, quintozeno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido sódico, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido sódico, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato de metilo, tiram, tiadinilo, tolclufos de metilo, tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazoxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida oleophila, Fusarium oxysporum, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantea, Streptomyces

griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetróxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metil-rodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo: ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentaluron, benzamacrilo; benzamacrilo-isobutilo, benzamorf, binapacrilo, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato-sulfato de cadmio calcio cobre cinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloranifometano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de cobre cinc, cufraneb, sulfato cúprico de hidracinio, cuprobam, ciclafuramida, cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocton, dinosulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolona, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropano, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, metilmercurio diciandiamida, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolina, 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; hidrocloreuro de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563 y zarilamida, y cualquiera de sus combinaciones.

20

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace sencillo o R¹, S and L tomados conjuntamente representan un anillo de 5 o 6 miembros;

R¹ representa metilo o etilo;

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

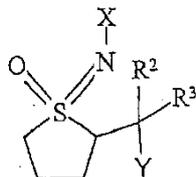
n es un número entero de 0-3;

10 Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alquilpiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alcoxipiridin-3-ilo, 2-clorotiazol-4-ilo, o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-3 y L representa un enlace sencillo, o Y representa alquilo C₁-C₄, fenilo, 6-halopiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alquilpiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alcoxipiridin-3-ilo, 2-clorotiazol-4-ilo, o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-1 y R¹, S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 5 o 6 miembros, y

R⁴ represents C₁-C₃ alkyl.

15 2. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 en el que X representa NO₂ o CN.

3. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula



en la que

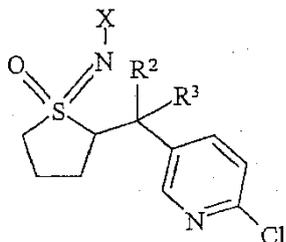
X representa NO₂, CN o COOR⁴;

20 Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alquilpiridin-3-ilo, 6-(C₁-C₄)-alcoxipiridin-3-ilo, 2-clorotiazol-4-ilo, o 3-cloroisoxazol-5-ilo;

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

R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

4. Un compuesto conforme a la reivindicación 3 con la fórmula



25

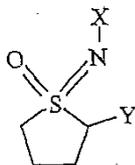
en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

5. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula

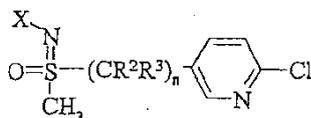


en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

5 Y representa alquilo C₁-C₄ o fenilo; y R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

6. Un compuesto conforme a la reivindicación 1 con la fórmula



en la que

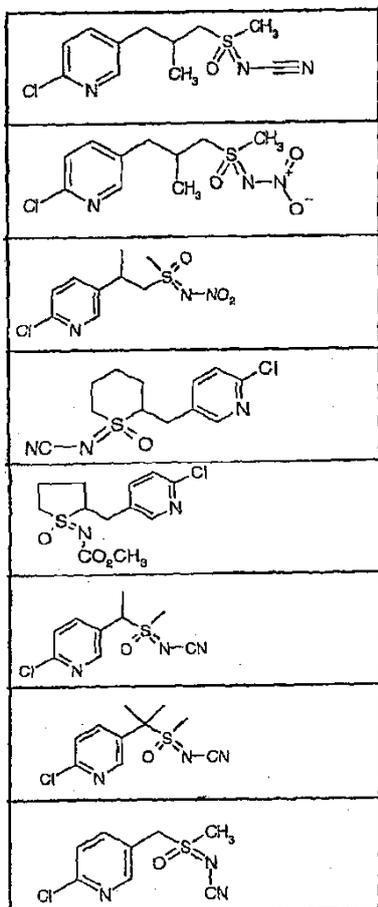
X representa NO₂, CN o COOR⁴;

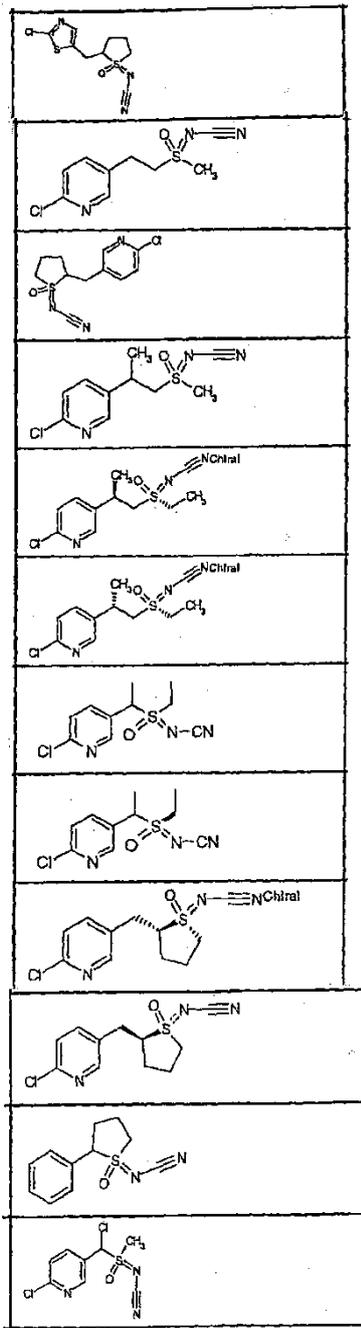
10 R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro o bromo;

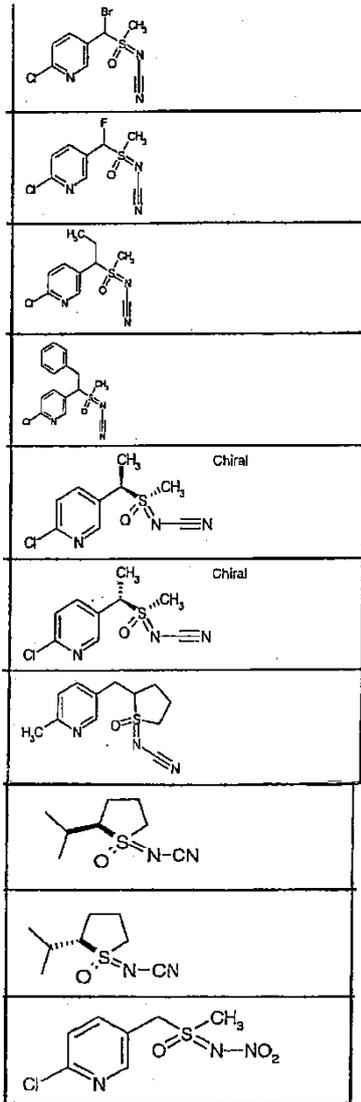
R⁴ representa alquilo C₁-C₃; y

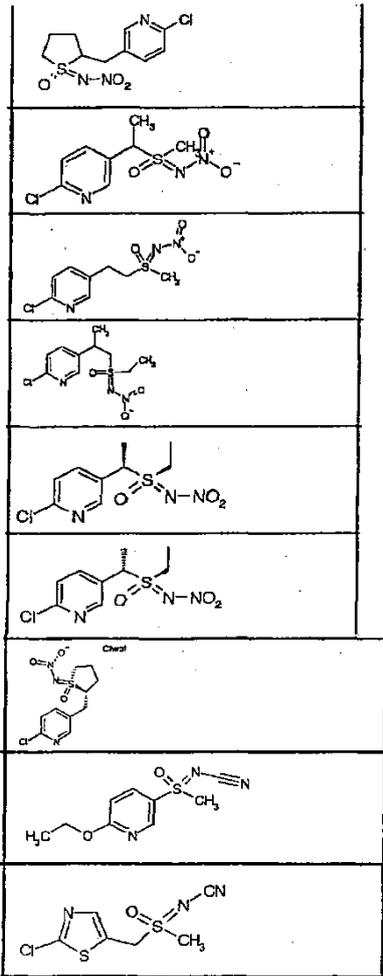
n is an integer from 1-3.

7. Un compuesto conforme a la reivindicación 1, con la fórmula









8. Una composición para controlar insectos, que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en combinación con un vehículo fitológicamente aceptable.

5 9. Un método para controlar insectos, que comprende aplicar a un lugar en el que se desea el control una cantidad desactivadora de insectos de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.