

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 039**

51 Int. Cl.:

C07D 213/34 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 239/30 (2006.01)
C07D 277/26 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
A01N 43/10 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007** **E 11161053 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017** **EP 2338882**

54 Título: **Derivados de 2-(6-(haloalquilpiridin-3-il)-tetrahidro-1H-1(lambda)4-tien-1-ilidenocianamida**

30 Prioridad:

01.09.2006 US 841934 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LOSO, MICHAEL, R.;
NUGENT, BENJAMIN, M.;
ZHU, YUANMING;
ROGERS, RICHARD, B.;
HUANG, JIM, X.;
RENGA, JAMES, M.;
BENKO, ZOLTAN, L.;
WHITEKER, GREGORY, T. y
DAEUBLE, JOHN, F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 628 039 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

Derivados de 2-(6-(haloalquilpiridin-3-il)-tetrahidro-1H-1(λ)4-tien-1-ilidenocianamida

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de EE.UU. número de serie 60/841.934, presentada el 1 de septiembre de 2006.

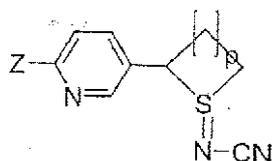
5 La presente invención se refiere a nuevas (heteroaril)alquilsulfiliminas N-substituidas y su uso para reprimir insectos, particularmente áfidos y otros insectos chupadores, así como algunos otros invertebrados. Este documento también describe procedimientos de síntesis para preparar los compuestos, composiciones pesticidas que contienen los compuestos, y métodos para reprimir insectos usando los compuestos.

10 Hay una necesidad aguda de nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los insecticidas usados actualmente. Por lo menos 400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tal como DDT, los carbamatos, y los organofosfatos, es bien conocido. Pero se ha desarrollado resistencia incluso a algunos de los insecticidas piretroides más nuevos. Por lo tanto existe una necesidad de nuevos insecticidas, y particularmente de compuestos que tengan nuevos o atípicos modos de acción.

15 El documento 2006/060029 describe sulfoximinas N-substituidas para uso como compuestos insecticidas. Se describen compuestos tanto cíclicos como no cíclicos.

El documento WO 96/30389 describe compuestos de azufre plaguicidas que contienen grupos sulfoximina o sulfilimina. Los compuestos son compuestos no cíclicos con un grupo heteroaromático directamente unido al átomo de azufre.

20 Esta invención se refiere a compuestos útiles para la represión de insectos, especialmente útil para la represión de áfidos y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

Z representa haloalquilo de C₁-C₂,

25 p es un número entero de 1-3,

con tal de que se excluya 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahidro-1H-1 λ ⁴-tien-1-ilidenocianamida.

El presente documento también describe procedimientos para preparar compuestos de la fórmula anterior que incluyen 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahidro-1H-1 λ ⁴-tien-1-ilidenocianamida así como composiciones que incluyen estos compuestos y su uso. El alcance de la invención se define por medio de las reivindicaciones adjuntas.

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

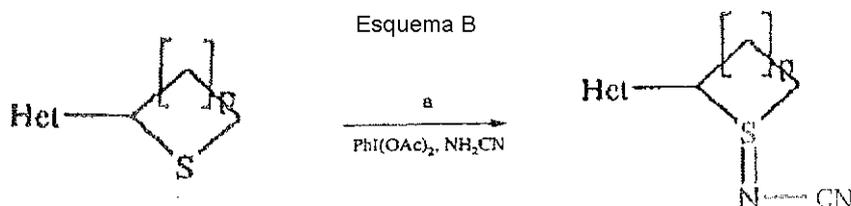
Los términos "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", así como los términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio", "arilalquilo", "heteroarilalquilo" y "alquilsulfonylo", como se usan aquí, incluyen dentro de su alcance restos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. De este modo, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metil-etilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. A menos que se afirme específicamente lo contrario, cada uno puede estar sin substituir o substituido con uno o más substituyentes seleccionados de, pero no limitados a, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquiltio, acilo de C₁-C₆, formilo, ciano, ariloxi o arilo, con tal de que los substituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de enlace químico y de energía de deformación. El término "haloalquilo" y "haloalquenilo" incluye grupos alquilo y alquenilo substituidos con de uno al máximo número posible de átomos de halógeno, incluyendo todas las combinaciones de halógenos. El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferido el flúor. Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se desea que incluyan uno o más enlaces insaturados.

El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, a saber, N, O o S; Estos anillos heteroaromáticos pueden estar condensados con otros sistemas aromáticos. Los substituyentes arilo o heteroarilo pueden estar sin substituir o substituidos con uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, nitro,

ciano, ariloxi, formilo, alquilo de C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado, alcoxi de C₁-C₆ halogenado, acilo de C₁-C₆, alquilio de C₁-C₆, alquilsulfinilo de C₁-C₆, alquilsulfonilo de C₁-C₆, arilo, OC(O)-alquilo de C₁-C₆, NHC(O)-alquilo de C₁-C₆, C(O)O-alquilo de C₁-C₆, C(O)NH₂, C(O)NH-alquilo de C₁-C₆, o C(O)N-(alquilo de C₁-C₆)₂, con tal de que los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se cumplan las reglas de enlace químico y energía de deformación.

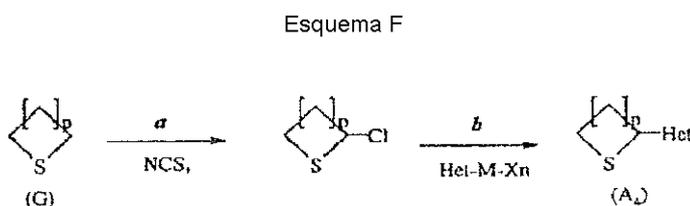
Los compuestos de esta invención pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. De este modo, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas se pueden obtener mediante procedimientos sintéticos selectivos, mediante procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o mediante procedimientos de resolución convencionales.

Los compuestos de fórmula (Ia), en la que Q es CN y Het, y p son como se define previamente se pueden preparar por el método ilustrado en el Esquema B. Por consiguiente, el sulfuro precursor se oxida con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0°C para dar sulfilimina (Ia). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar como CH₂Cl₂.

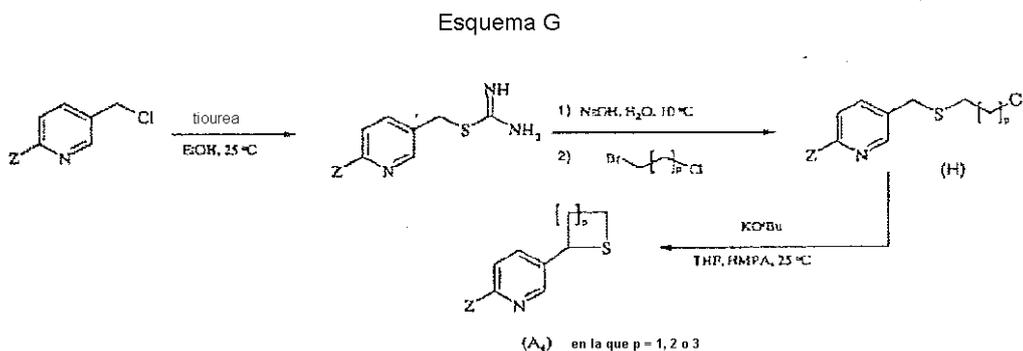


Los sulfuros (A) precursores, a su vez, se pueden preparar de diferentes modos como se ilustra en los Esquemas F y G.

En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A₄), en el que p es 2 o 3 y Het es como se describe previamente se pueden preparar a partir de tetrahidrotiofeno (p=2) o sulfuro de pentametileno (p=3) (G). La cloración del material de partida de sulfuro cíclico con N-clorosuccinimida en benceno seguida de alquilación con ciertos heterociclos litiados o reactivos de Grignard puede conducir a los deseados sulfuros (A₄) con rendimiento satisfactorio.



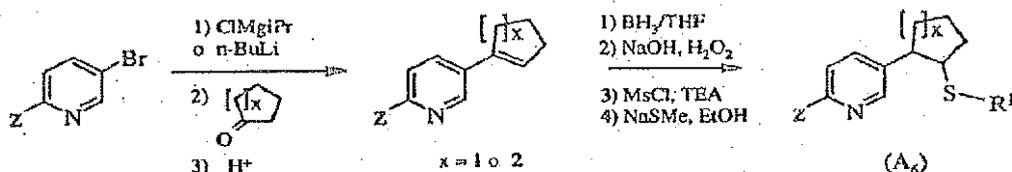
Un protocolo más eficiente para acceder a los sulfuros cíclicos de fórmula (A₄) se ilustra en el Esquema G, en el que Het es un piridin-3-ilo 6-substituido y Z se define previamente. Por consiguiente, se añade tiourea a clorometilpiridina substituida, que después de la hidrólisis, y alquilación con el bromocloroalcano (p = 1, 2, o 3) apropiado en condiciones básicas acuosas, da sulfuro (H). La ciclación subsecuente de (H) en presencia de una base como t-butóxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como THF proporciona sulfuro cíclico (A₄).



30

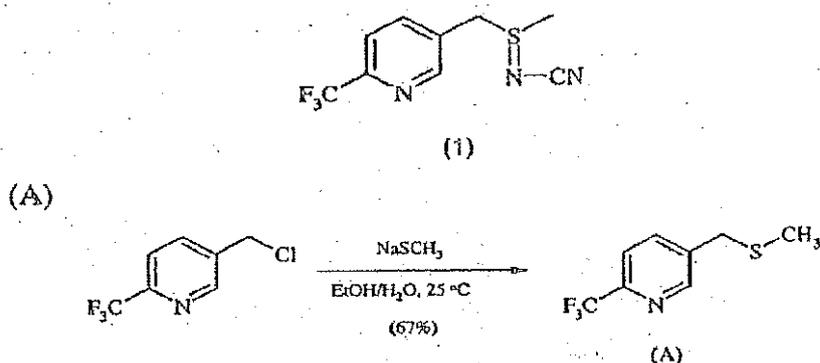
5 En el Esquema K los sulfuros de fórmula (A₆) en la que Z es como se define previamente se pueden preparar a partir de 5-bromopiridinas 2-substituidas vía un intercambio del metal halógeno con Grignard de isopropilo o N-butillitio seguido de adición a cetona cíclica tal como ciclopentanona (x=1), deshidratación a la olefina en condiciones ácidas, hidroboração (borano en tetrahidrofurano), escisión oxidativa (hidróxido de sodio y peróxido de hidrógeno), conversión del alcohol resultante a un resto fácilmente desplazable tal como un grupo metanosulfonilo (por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina), y finalmente sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquiltiol.

Esquema K



Ejemplos comparativos

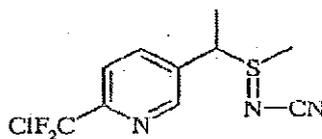
10 Ejemplo comparativo 1. Preparación de {1-[6-trifluorometil]piridin-3-il]metil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (1).



15 A una disolución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmol) en dimetilsulfóxido (DMSO, 20 ml) se añadió tiometóxido de sodio en una porción (1,8 g, 26 mmol). Se observó una reacción exotérmica violenta que dio como resultado que la reacción se volviera oscura. La reacción se agitó durante 1 h, a continuación se añadió lentamente tiometóxido de sodio adicional (0,91 g, 13 mmol). La reacción se agitó durante la noche, después de lo cual se vertió en H₂O y se añadieron varias gotas de HCl conc. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía (Prep 500, 10 por ciento acetona/hexanos, v/v) para proporcionar el sulfuro (A) en forma de un aceite amarillo pálido (3,6 g, 67 por ciento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H); GC-MS: masa calculada para C₈H₈F₃NS [M]⁺ 207. Encontrada 207.

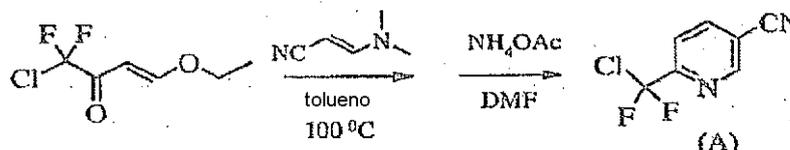
25 (B) A una disolución de sulfuro (A) (3,5 g, 17 mmol) y cianamida (1,4 mg, 34 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0°C se le añadió diacetato de yodobenceno (11,0 g, 34 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 30 minutos y a continuación se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas combinadas de CH₂Cl₂ y acetato de etilo se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto en bruto se trituró con hexanos y se purificó por cromatografía (cromatotron, 60 por ciento de acetona/hexanos, v/v) para proporcionar la sulfilimina (1) en forma de una goma amarilla (0,60 g, 14 por ciento). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H); LC- MS (ESI): masa calculada para C₉H₉F₃N₃S [M+H]⁺ 248,04. Encontrada 248.

Ejemplo comparativo II. Preparación de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (2)



(2)

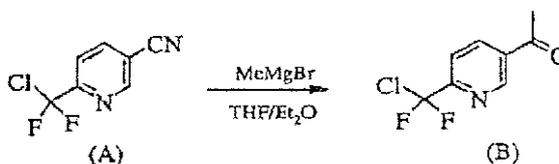
(A)



Se disolvió (3E)-1-cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmol) en tolueno seco (40 ml) y se trató con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4,61 g, 48 mmol) a temperatura ambiente. La disolución se calentó a 100°C durante 3,5 h.

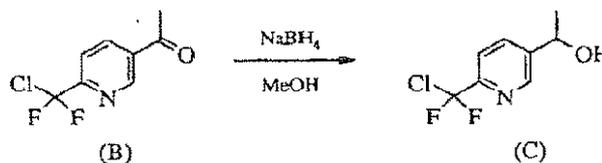
5 El disolvente se retiró a continuación a presión reducida y la mezcla restante se volvió a disolver en dimetilformamida (DMF, 20 ml), se trató con acetato de amonio (4,62 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo dos veces con éter-CH₂CH₂ (1:2, v/v). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar 3,1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) en forma de aceite de color claro con un rendimiento del 41 por ciento. GC-MS: masa calculada para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Encontrada 188.

(B)



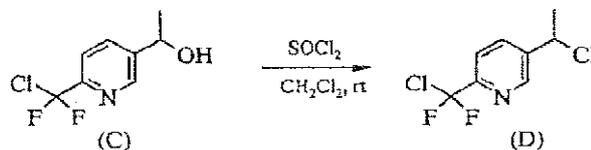
Se disolvió 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g, 15,8 mmol) en éter anhidro (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió una disolución 3M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6,4 ml, 19 mmol) por medio de una jeringa. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 10 h. La reacción se enfrió lentamente con disolución acuosa de ácido cítrico 1N a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó nuevamente a pH 7 con disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla restante se purificó sobre gel de sílice eluida con acetona al 15 por ciento en hexano (v/v) para dar 0,88 g del producto deseado 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) en forma de un aceite parduzco con un rendimiento del 30 por ciento. GC-MS: masa calculada para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Encontrada 205.

(C)



A una disolución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (0,16 g, 4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió disolución acuosa de HCl 2M hasta que el pH llegó a 7. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla restante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, concentró y secó a vacío para dar 0,798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanol (C) analíticamente puro en GC-MS en forma de un aceite amarillo claro con 93 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 207. Encontrada 207.

(D)



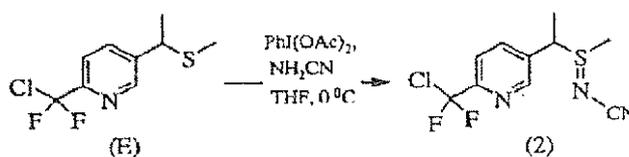
5 A una disolución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanol (B) (0,78 g, 3,77 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,54 ml, 7,54 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se enfrió lentamente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, concentró y secó a vacío para dar 0,83 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) en bruto en forma de un aceite marrón con 98 por ciento de rendimiento, que se usó directamente para la siguiente etapa de reacción. GC-MS: masa calculada para C₈H₇Cl₂F₂NO [M]⁺ 225. Encontrada 225.

(E)



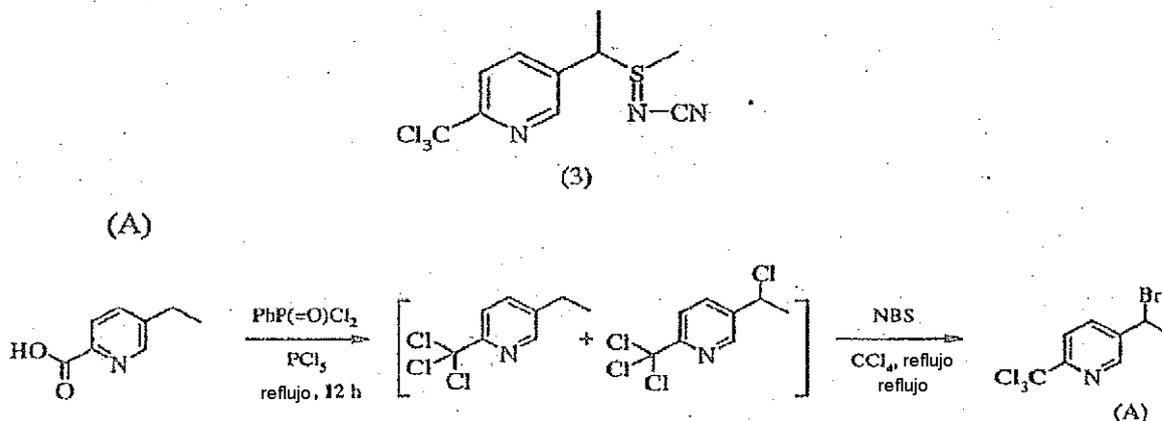
10 A una disolución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió tiometóxido de sodio (0,52 g, 7,4 mmol) con agitación en una porción a 0°C. Después de 10 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El etanol disolvente se retiró a continuación a presión reducida y el residuo se recuperó en éter/CH₂Cl₂ y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ una vez más. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice usando 5 por ciento de acetato de etilo en hexano (v/v) para dar 0,348 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) con un rendimiento de 40 por ciento. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀ClF₂NS [M]⁺ 237. Encontrada 237.

(F)



20 A una disolución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) y cianamida (0,058 g, 1,35 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 7 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (0,44 g, 1,35 mmol) en una porción a 0°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera semisaturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 50 por ciento en hexano (v/v) para dar 0,175 g de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (2) en forma de un aceite amarillo claro con un rendimiento del 48 por ciento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), J = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₀ClF₂N₃S [M + 1]⁺ 278. Encontrada 278

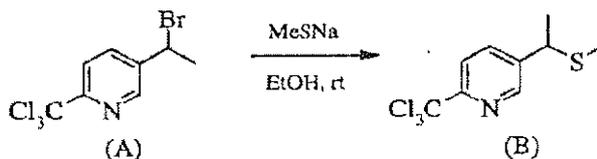
Ejemplo comparativo III. Preparación de {1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (3)



Una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmol), dicloruro fenilfosfónico (2,8 g, 14,3 mmol), pentacloruro de fósforo (7,7 g, 32 mmol) se agitó y se calentó lentamente. Una vez que se formó un líquido amarillo claro, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se retiraron los compuestos volátiles a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio enfriada en un baño de hielo-agua. La fase acuosa se extrajo a continuación con CH₂Cl₂ dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se purificó parcialmente sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 10 por ciento en hexano (v/v) para dar 2,7 g de producto bruto que contiene tanto 5-etil-2-(triclorometil)piridina como 5-(1-cloroetil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada de 3:1 (datos de GC, masas calculadas para C₈H₈Cl₃N y C₈H₇Cl₄N [M]⁺ 223 y 257, respectivamente. Encontradas 223 y 257 respectivamente).

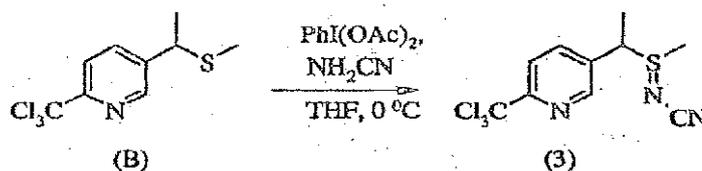
Se trató una mezcla del producto bruto anteriormente mencionado (2,6 g) en tetracloruro de carbono (100 ml) con ca. 80 por ciento de N-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmol) y peróxido de benzoilo (0,66 g, 0,275 mmol) y se calentó a reflujo durante la noche. El sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 4 por ciento en hexano (v/v) para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) en forma de un sólido amarillo. El rendimiento combinado para las dos etapas era el 25 por ciento. GC-MS: masa calculada para C₈H₇BrCl₃N [M-1-Cl]⁺ 266. Encontrada 266.

(B)



Una disolución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmol) en etanol (15 ml) se trató con tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,29 mmol) porción a porción a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El etanol disolvente se retiró a continuación a presión reducida y el residuo se volvió a tomar en CH₂Cl₂ y salmuera. Se separaron las dos fases y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 5 por ciento en hexano v/v para dar 0,57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) parcialmente pura con 67 por ciento de rendimiento en bruto. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀Cl₃NS [M]⁺ 269. Encontrada 269.

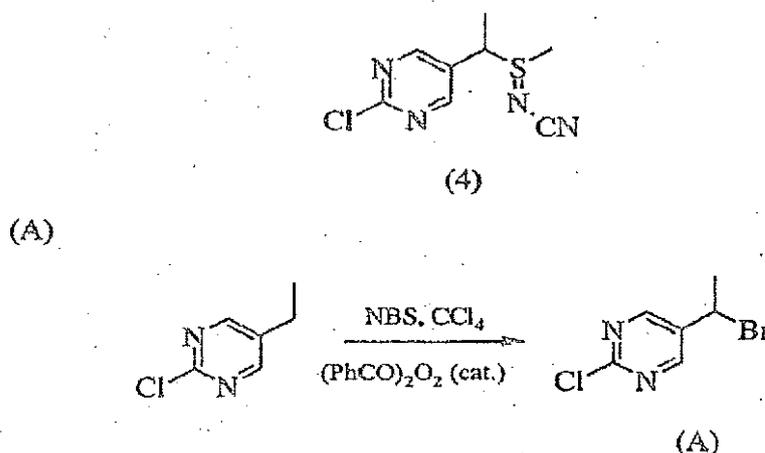
(C)



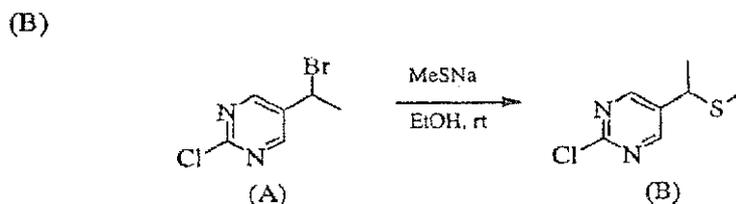
A una disolución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) 0,55 g, 2,3 mmol) y cianamida (0,097 g, 2,3 mmol) en THF (7 ml) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (0,75 g, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se

retiró a vacío y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice usando acetona al 50 por ciento en hexano (v/v) para dar 0,254 g de {1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (3) en forma de un sólido blanquecino con un rendimiento del 40 por ciento. ¹H RMN para la mezcla diastereómera (300 MHz, d₆-acetona) δ 8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 1,88-1,92 (m, 3H).

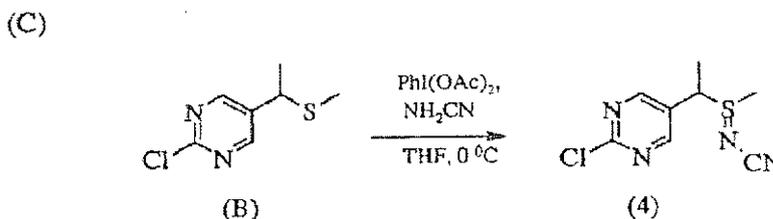
5 Ejemplo comparativo IV. Preparación de (1E)-[1-(2-cloropirimidin-5-il)etil](metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (4)



Una disolución de 2-cloro-5-etilpirimidina (1,15 g, 8,1 mmol) en 20 ml de tetracloruro de carbono se trató con N-bromosuccinimida (1,50 g, 8,4 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo y la mezcla se calentó a 75°C. Después de varias horas y catalizador adicional, el material de partida se consumió completamente. El sólido se retiró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo como disolvente de elución. Los disolventes se retiraron a presión reducida para dar 0,64 g (36 por ciento) de 5-(1-bromoetil)-2-cloropirimidina (A) en forma de un líquido transparente: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,70 (s, 2H) Q, J = 8,0 Hz, 1H), 2,10 (d, J = 8,0 Hz, 3H); GCMS (FID) m/z 222 (M⁺). Se aisló también parte del compuesto de dibromo correspondiente 0,44 g (18 por ciento), en forma de un sólido blanco: p.f. 84-85°C; ¹H RMN (CDCl₃) δ delta 9,00 (s, 2H), 3,00 (s, 3H); EMCL (ESI) m/z 298 (M+H).

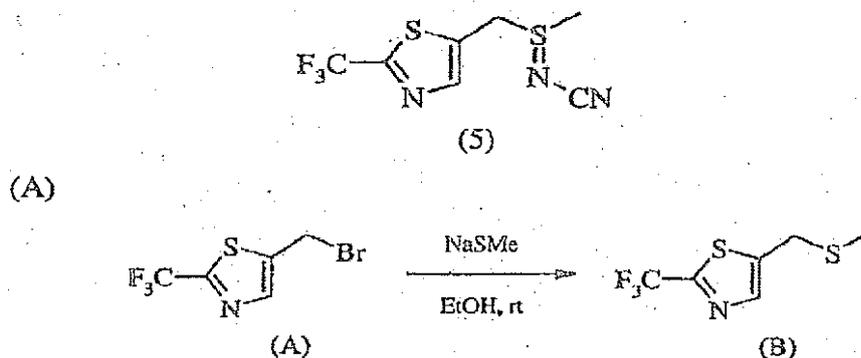


Se obtuvo 2-cloro-5-[1-(metiltio)etil]pirimidina (B) en forma de un jarabe amarillo pálido a partir de bromuro (A) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (B) anterior. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,60 (s, 2H), 3,85 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,65 (d, J = 8,0 Hz, 3H); GCMS (FID) m/z 188 (M⁺).

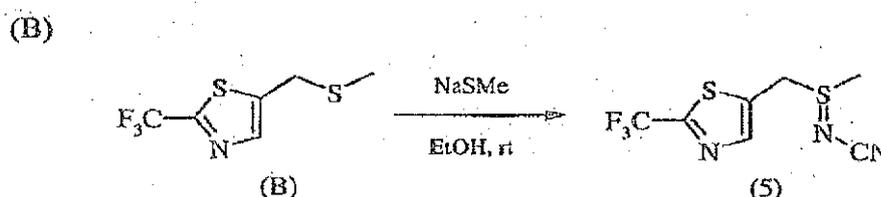


Se obtuvo el compuesto del título (1E)-[1-(2-cloropirimidin-5-il)etil](metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (4) en forma de un jarabe naranja pálido y una mezcla 2:1 de diastereómeros del sulfuro (B) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C) anterior. Diastereómero principal: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,68 (s, 2H), 4,33 q, J = 8,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,92 (d, J = 8,3 Hz, 3H); CL-EM (ESI) m/z 229 (M+H).

Ejemplo comparativo V. Preparación de (1E)-metil[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida (5)

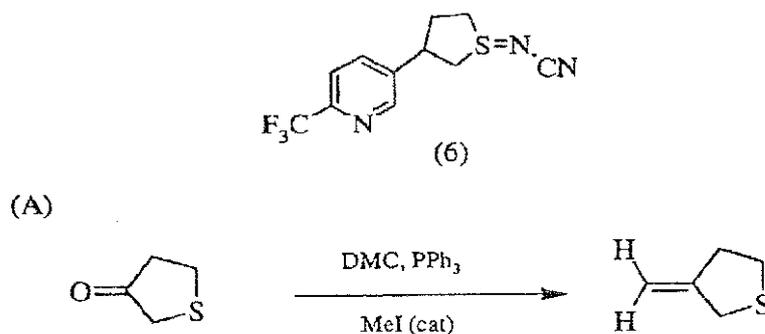


5 Se obtuvo 5-[(metiltio)metil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (B) en forma de un líquido naranja pálido a partir de 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (A) [USP 5.338.856] usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (B). ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,75 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,10 (s, 3H); GC-MS (FID) m/z 213 (M+).

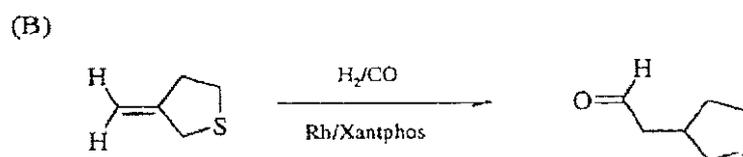


(1E)-metil[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ⁴-sulfanilidenocianamida en forma de un jarabe amarillo pálido a partir de sulfuro (B) usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C) anterior: ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 2,85 (s, 3H); LMCS (ESI) m/z 254 (M+H).

10 Ejemplo VI. Preparación de 3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (6)



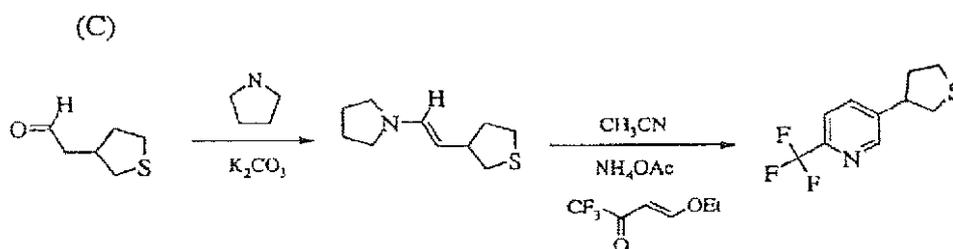
15 Se colocó tetrahidrotien-3-ona (9,947 g, 97,37 mmol) en una bomba Parr de 250 ml. Se añadió trifenilfosfina (28,09 g, 108,0 mmol) seguido de CH₃I (0,30 ml, 4,8 mmol) y carbonato de dimetil (10,0 ml, 119 mmol). El reactor se purgó con nitrógeno y a continuación se calentó durante 3 h a 175°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por destilación de Kugelrohr para dar 3-metilen-tetrahidrotiéfeno en forma de un líquido incoloro (7,65 g) que contenía la olefina deseada junto con metanol y benceno. La olefina deseada se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃) δ 4,77 (m, 1H, H olefínico), 4,72 (m, 1H, H olefínico), 2,63 (t, J = 7 Hz, 2H, H5), 2,55 (s, 2H, H2), 2,41 (t ancho, J = 7 Hz, 2H, H4). ¹³C {¹H} RMN (CDCl₃) δ 107,3 (CH₂ olefínico), 36,7, 35,2, 30,4. GC-MS (EI): 100 [m]⁺.



20 Se colocó 3-metilen-tetrahidrotiéfeno (5,88 g, en forma de mezcla con benceno y metanol) en una bomba Parr de 25 ml que contenía una barra de agitación magnética. Se añadieron como sólidos Rh(CO)₂(acac) (149 mg, 0,58 mmol)

y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (355 mg, 0,61 mmol). El reactor se selló y purgó con CO antes de presurizar hasta 2,41 MPa (350 psi). A continuación se añadió hidrógeno para llevar la presión total a 4,82 MPa (700 psi). El reactor se calentó a 80°C con agitación magnética durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La GC-MS indicó la presencia de un solo regioisómero de aldehído junto con benceno y metanol. No se observó ninguna olefina de partida. El disolvente se retiró a vacío y el producto (tetrahidrotien-3-il-acetaldehído) se aisló mediante destilación de Kugelrohr (50°C/0,01 mm) en forma de un líquido incoloro (1,1 g). ¹H RMN (acetona-d₆) δ 9,76 (t, J = 1,4 Hz, 1H, CH₂CHO), 2,97 (m, 1H), 2,83 (d, J = 5,7 Hz, 1H) 1H), 2,62 (s ancho, 3H), 2,46 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,61 (m, 1H). GC-MS (EI): 130 [m]⁺.

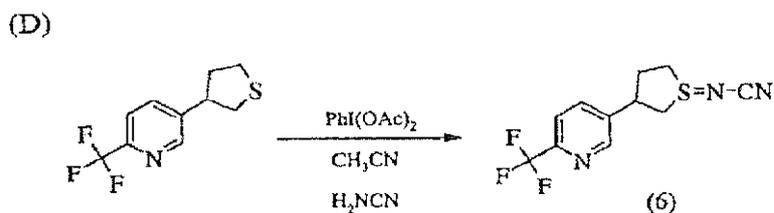
5



10 Se colocó tetrahidrotien-3-il-acetaldehído puro (1,10 g, 8,45 mmol) en un vial que se purgó con nitrógeno. El vial se enfrió en un baño de hielo, y se añadió K₂CO₃ sólido (0,584 g, 4,23 mmol). Se añadió gota a gota pirrolidina pura (1,70 ml) durante 5 min. El baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se agitó bajo N₂ durante 20 h. La GC-MS mostró una formación limpia de la enamina deseada. El sólido se lavó con cuatro porciones de 10 ml de éter. Los extractos etéreos combinados se evaporaron a vacío para dar la enamina intermedia en forma de un aceite amarillo claro (1,617 g). Se disolvió 3-etoxi-1-trifluorometilpropenal (1,634 g, 9,72 mmol) en CH₃CN anhidro (5 ml) bajo nitrógeno. La disolución se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de enamina (1,617 g) en 2 ml de CH₃CN durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 2 h. Se añadió acetato de amonio (1,407 g, 18,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo en nitrógeno durante 1 h. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y el CH₃CN se evaporó a vacío. El aceite rojo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre sílice con hexano-acetato de etilo para producir 5-(2-(trifluorometil)piridina) (1,08 g, rendimiento 52,3 por ciento) en forma de un sólido cristalino naranja. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H, piridina H6), 7,83 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1H, piridina H4), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H, H 3), 3,48 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 6,8, 10 Hz, 1H), 3,09-2,90 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,11 (m, 1H). GC-MS (EI): 233 [m]⁺.

15

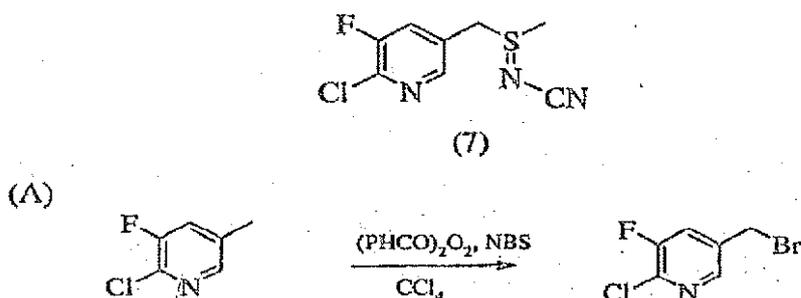
20



(1E)-3-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]tetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (6) se obtuvo a partir de 5-(tetrahidrotien-3-il)-2-trifluorometilpiridina en forma de un polvo blanquecino usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C) anterior. El espectro de ¹H RMN de este sólido mostró resonancias para una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (acetona-d₆) δ 8,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H, piridina H6), 8,83 (d, J = 2,2 Hz, 1H, piridina H6), 8,26 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H, piridina H4), 8,15 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H, piridina H4), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H, piridina H3), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H,), 4,38 (td, J = 6,3, 11,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 8,7, 14 Hz, 1H) J = 8,7, 18 Hz, 1H), 3,68-3,48 (m, 3H), 3,29-3,17 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,85-2,79 (m, 3H), 2,33 (m, 1H). LC-MS (ELSD): 273 [m]⁺

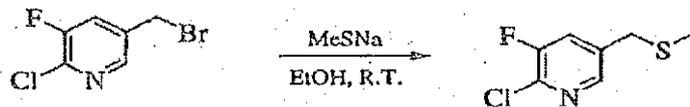
30

Ejemplo comparativo VII. Preparación de [(5-fluoro-6-cloropiridin-3-il)metil](metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (7)



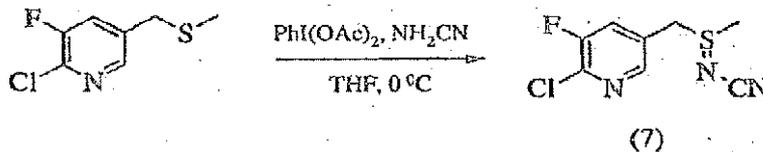
- 5 Una suspensión de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina (5,1 g, 35 mmol), N-bromosuccinimida (6,1 g, 35 mmol) y peróxido de benzoilo (0,16 g, 0,66 mmol) en tetracloruro de carbono se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar, el sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró y se cargó en una columna de gel de sílice eluida con EtOAc al 5 por ciento en hexano para dar 3,77 g de la 2-cloro-3-fluoro-5-bromometilpiridina deseada en forma de aceite incoloro con 48 por ciento de rendimiento. GC-MS calculado para $C_6H_4BrClFN$: 224,46. Encontrada: 224.

(B)



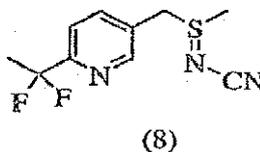
Se obtuvo 2-cloro-3-fluoro-5-metiltiometilpiridina a partir de 2-cloro-3-fluoro-5-bromometilpiridina usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (B) anterior. GC-MS calculada para C_7H_7ClFNS : 191,66. Encontrada: 191.

(C)

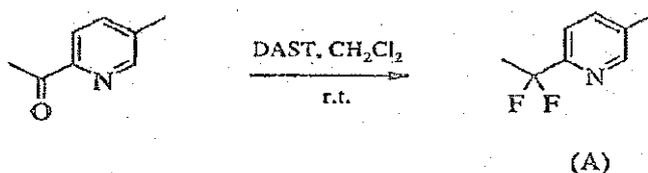


- 10 Se obtuvo [(5-fluoro-6-cloropiridin-3-il)metil]metil- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) en forma de un sólido blanquecino a partir de 2-cloro-3-fluoro-5-metiltiometilpiridina usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C). LC-MS calculada para $C_8H_7ClFN_3S$ $[M+1]^+$: 232,69. Encontrada: 232,04.

Ejemplo comparativo VIII. Preparación de [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8)



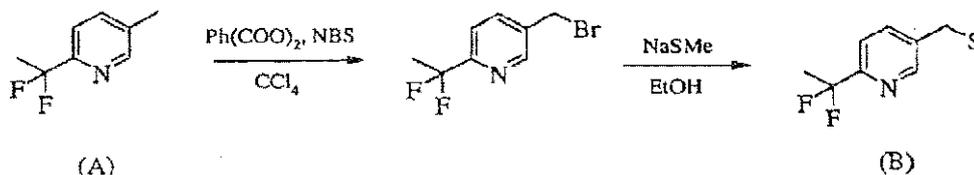
(A)



(A)

- 15 A una disolución de 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mol) en CH_2Cl_2 (150 ml) secado en tamices moleculares, se añadió sulfoniltrifluoruro de dietilamino (DAST) (25,8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió más DAST (12 g, 74 mmol) y la reacción continuó durante otros dos días después de lo cual se añadió DAST adicional (3,8 g, 23 mmol) y la reacción continuó durante otros 3 días. Después de que la reacción se enfrió lentamente con $NaHCO_3$ saturado a $0^\circ C$, la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con EtOAc al 8% en hexano (v/v) para dar 3,91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) en forma de un aceite parduzco claro con un rendimiento del 34 por ciento. GC-MS: masa calculada para $C_8H_9F_2N$ $[M]^+$ 157. Encontrada 157.

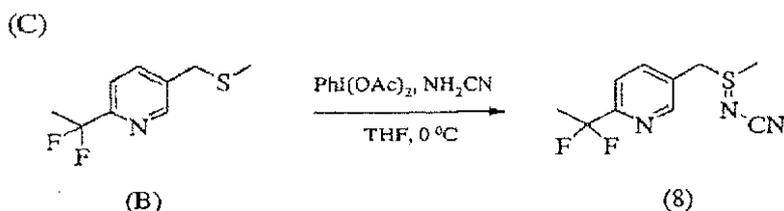
(B)



(A)

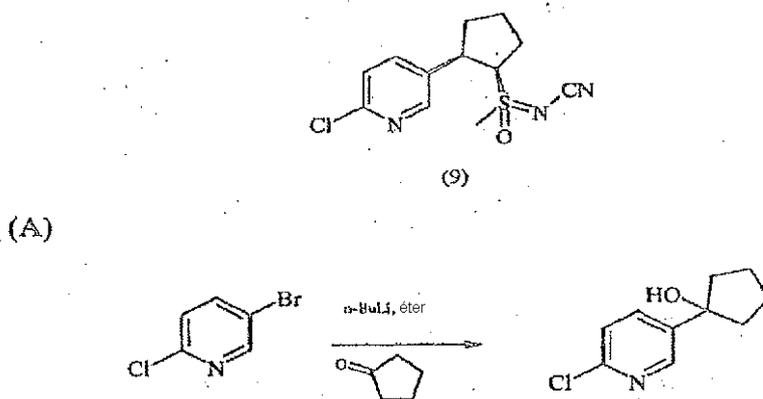
(B)

- Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmol), N-bromosuccinimida (2,2 g, 12,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,15 g, 0,63 mmol) en tetracloruro de carbono 100 ml se calentó a reflujo durante la noche. Después de retirar el sólido por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se redisolvió en etanol (40 ml) y se añadió tiometóxido de sodio (1,33 g, 19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró a presión reducida y la mezcla restante se disolvió en CH_2Cl_2 y agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto en bruto 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) era 94 por ciento puro en GC/MS, que se usó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ [M]⁺ 203. Encontrada 203.

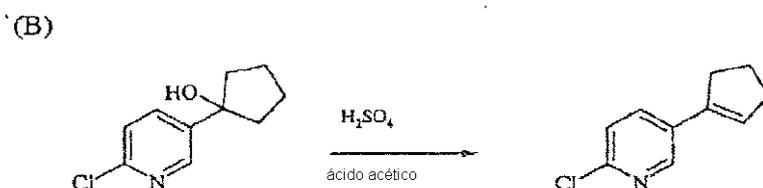


- 10 Se obtuvo [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8) a partir de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) en forma de un sólido parduzco usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C) LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ [M]⁺ 243,28. Encontrada [M+1]⁺ 244,11.

Ejemplo comparativo IX. Preparación de cis-[2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9)

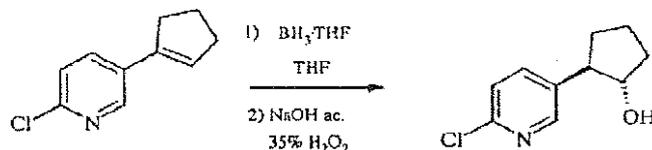


- 15 Se disolvió 5-bromo-2-cloropiridina (3,0 g, 15,6 mmol) en éter dietílico (100 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml lavado con nitrógeno secado en horno y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona bajo nitrógeno. Se añadió n-BuLi (1,05 g, 16,4 mmol, 6,6 ml de una disolución 2,5 M en hexanos) mediante una jeringa y la mezcla heterogénea naranja se dejó agitar durante 1 hora. Se añadió ciclopentanona (1,3 g, 15,6 mmol) mediante una jeringa y la mezcla se dejó calentar a -20°C antes de ser enfriada con HCl 1N. La mezcla se extrajo con EtOAc y el extracto orgánico se lavó con NaHCO_3 saturado. El NaHCO_3 de lavado se usó para neutralizar la primera capa acuosa y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc adicional y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash en gel de sílice (hexanos: EtOAc; 2:1) para dar 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentanol (2,33 g, 76 por ciento) en forma de un sólido blanquecino: p.f. $92-93^\circ\text{C}$, LC/MS (ESI) m/z 197, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,50 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,77 (dd, 1H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,28 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 2,05-1,80 (8H), 1,60 (s, 1H, OH).
- 20
- 25



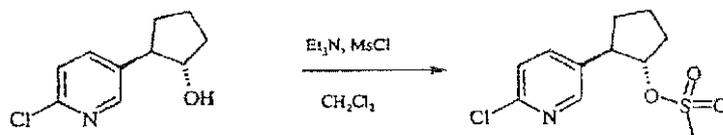
- Se trató 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentanol (2,1 g, 10,5 mmol) con ácido acético (12 ml) y ácido sulfúrico (4 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió hielo y NaOH 2N (180 ml) y el precipitado marrón resultante se recogió por filtración, se lavó con H_2O y se secó dando 2-cloro-5-(ciclopent-1-enil)piridina (1,66 g, 88 por ciento) en forma de un sólido marrón; p.f. $59-60^\circ\text{C}$, LC/MS (ESI) m/z 179, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,41 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,66 (m/z) 2H, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,27 (t, 1H, J = 2,1 Hz), 2,69 (bm, 2H), 2,55 (bm, 2H) 2,05 (m, 2H).
- 30

(C)



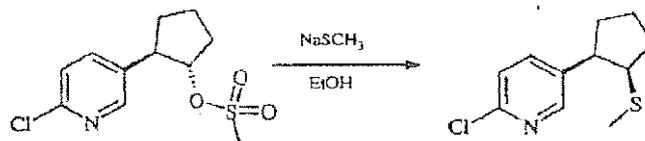
Se disolvió 2-cloro-5-(ciclopent-1-enil)piridina (1,5 g, 8,5 mmol) en THF (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml lavado con nitrógeno secado al horno y la disolución resultante se enfrió en un baño de hielo seco/acetona bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota a un complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (2,4 g, 28,0 mmol, 28 ml de una disolución 1M en THF) con agitación mediante una jeringa y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadieron NaOH 2N (15 ml), etanol (15 ml) y H_2O_2 al 35 por ciento (10 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h y a continuación se diluyó con EtOAc y HCl 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera y NaHSO_3 acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de celite y se concentró. La purificación por cromatografía flash (hexanos : EtOAc / 10:1 \rightarrow 2:1) dio por orden de elución los subproductos 2-cloro-5-ciclopentilpiridina (0,45 g, 29 por ciento) y 1-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentanol (0,44 g, 26 por ciento) seguido del producto deseado trans-2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentanol (0,25 g, 15 por ciento) en forma de un aceite transparente: LC/MS (ESI) m/z 197, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,55 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz) M, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,24-1,62 (m, 6H).

(D)

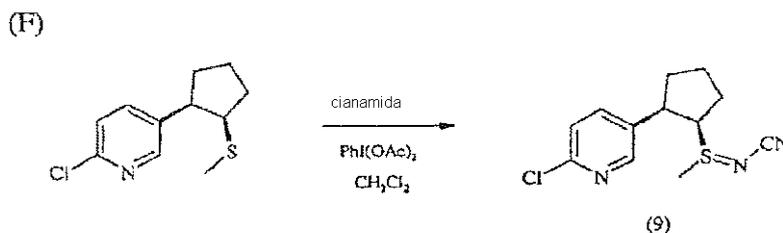


Se disolvió trans-2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentanol (0,225 g, 1,14 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml, la disolución se enfrió en un baño de hielo en nitrógeno y se trató con Et_3N (0,172 g, 1,71 mmol, 0,24 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,163 g, 1,42 mmol, 0,11 ml) mediante una jeringa con agitación. Después de 1 h, la TLC (hexanos : EtOAc / 2:1) indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se concentró a vacío y a continuación se repartió entre EtOAc y HCl 1N. Las capas se separaron y los compuestos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar éster 2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentílico del ácido trans-metanosulfónico (0,303 g, 97 por ciento) en forma de un aceite: LC/MS (ESI) m/z 275, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,56 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,7$ Hz), 7,3 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,93 (q aparente, 1H, $J = 5,7$ Hz), 3,28 (q aparente, 1H, $J = 8,7$ Hz), 2,86 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 3H), 1,73 (m, 1H).

(E)

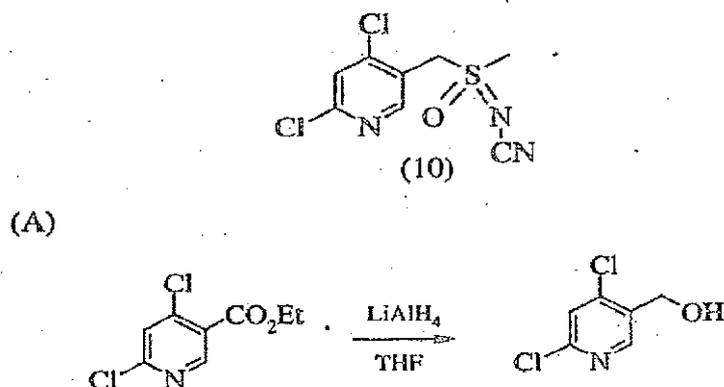


Se disolvió éster 2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentílico del ácido trans-metanosulfónico (0,295 g, 1,07 mmol) en EtOH (5 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml y se enfrió en un baño de hielo bajo nitrógeno. Se añadió metanotiolato de sodio (0,224 g, 3,20 mmol) todo de una vez y la mezcla blanca turbia se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y salmuera y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice (hexanos : EtOAc / 10:1) dio cis-2-cloro-5-(2-metiltio)ciclopentilpiridina (0,148 g, 61 por ciento) en forma de un aceite: LC/MS m/z 227, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,27 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,60 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,7$ Hz), 7,26 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz) , 3,30 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,15-1,65 (m, 5H), 1,74 (s, 3H).

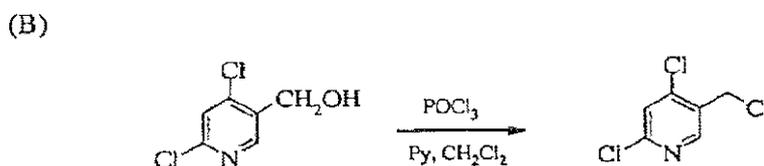


Se obtuvo *cis*-[2-(6-cloropiridin-3-il)ciclopentil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9) en forma de una mezcla oleosa 1:1 de diastereómeros a partir de *cis*-2-cloro-5-(2-metilciclopentil)piridina usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo III (C). LC/MS (ESI) *m/z* 267, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (d, 2H, $J = 2,7$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 7,63 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,7$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,96 (m, 1H) 3,51 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40-1,95 (m, 9H), 1,85 (m, 2H).

Ejemplo comparativo X. Preparación de [(4,6-dicloropiridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (10)

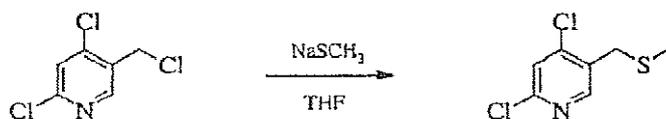


A una disolución agitada de 4,6-dicloronicotinato de etilo (8,8 g, 40 mmol) en THF anhidro (75 ml) enfriada en un baño de hielo-agua se añadió gota a gota una disolución 1M de LiAlH_4 en THF (25 ml, 25 mmol). Durante la adición, no se permitió que la temperatura se elevara por encima de 25°C . Después de que terminó la adición, la reacción se calentó a 40°C durante 15 minutos, se enfrió, a continuación se enfrió por adición sucesiva gota a gota de agua (0,95 ml), NaOH acuoso al 15 por ciento (0,95 ml) y agua (1,85 ml). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se secó (MgSO_4), se pasó a través de una almohadilla corta de gel de sílice y se concentró para dar un aceite rojo. Se añadió éter (100 ml), después de lo cual apareció inmediatamente un precipitado gomoso que se retiró por filtración. La disolución etérea se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche, tiempo durante el cual se formó más precipitado que se retiró de nuevo por filtración. La disolución etérea se concentró y se secó para dar 3,25 g del producto 2,4-dicloro-5-hidroxi-metilpiridina con un rendimiento del 46 por ciento en forma de un sólido aceitoso casi incoloro. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,5 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,8 (s, 2H), 2,7 (s ancho, 1H); GC-MS: masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$, 177. Encontrada 177.



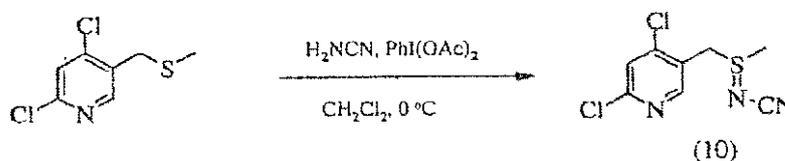
El material de partida 2,4-dicloro-5-hidroxi-metilpiridina (3,2 g, 18 mmol) se convirtió en 2,0 g de 2,4-dicloro-5-clorometilpiridina (rendimiento del 57 por ciento) en forma de un aceite amarillo usando el mismo procedimiento que se describe en el Ejemplo II (D). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,4 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 4,7 (s, 2H); GC-MS: masa calculada para $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}_3\text{N}$ $[\text{M}]^+$, 195. Encontrada 195.

(C)



Se preparó 2,4-dicloro-5-metiltiometilpiridina (2,0 g, rendimiento 94 por ciento) en forma de un aceite amarillo a partir de 2,4-dicloro-5-clorometilpiridina (2,0 g, 1,0 mmol) usando el mismo método que se describe en el Ejemplo I, procedimiento A. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,3 (s, 1H), 7,4 (s, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H); GC-MS: masa calculada para C₇H₇Cl₂NS [M]⁺, 207. Encontrada 207.

(D)



Se preparó [(4,6-Dicloropiridin-3-il)metil](metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (10) en forma de una goma amarilla pálida a partir de 2,4-dicloro-5-metiltiometilpiridina usando el mismo método que se describe en Ejemplo I(B). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,48 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 2,95 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₈H₇Cl₂N₃S [M]⁺ 248. Encontrada 248.

Ejemplo XI. Ensayo de insecticidas

Los compuestos identificados en los ejemplos comparativos anteriores y el ejemplo VI se ensayaron contra el áfido del algodón y el áfido verde del melocotonero usando procedimientos descritos aquí a continuación.

Ensayo de insecticidas para el áfido del algodón (*Aphis Gossypii*) en el ensayo de pulverización foliar

Calabazas con hojas cotiledonares totalmente expandidas se podaron hasta un cotiledón por planta y se infestaron con áfido de algodón (adulto sin alas y ninfa) 1 día antes de la aplicación de productos químicos. Cada planta fue examinada antes de la aplicación de productos químicos para asegurar una infestación apropiada (ca. 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de disolvente acetona:metanol (1:1), formando disoluciones patrón de 1.000 ppm. Las disoluciones patrón se diluyeron 5 veces con Tween 20 al 0,025 por ciento en H₂O para obtener una disolución de 200 ppm. Se prepararon concentraciones más bajas (50, 12,5 y 3,13 ppm) haciendo diluciones secuenciales 4x de la disolución de 200 ppm con un diluyente que consiste en 80 partes de Tween 20 al 0,025 por ciento en H₂O y 20 partes de acetona:metanol (1:1). Se usó un pulverizador de mano Devilbiss para aplicar las disoluciones de pulverización hasta el escurrimiento a ambos lados de las hojas cotiledonares de calabaza. Se usaron cuatro plantas (4 repeticiones) para cada concentración de cada compuesto. Las plantas de referencia (control de disolvente) se pulverizaron solo con el diluyente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de espera durante 3 días a aproximadamente 23°C y 40% de HR antes de que se registrara el número de áfidos vivos en cada planta. La actividad insecticida se midió mediante el porcentaje de represión corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y presentado en la Tabla 1:

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

en la que X = No. de áfidos vivos en plantas de control de disolvente

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Ensayo de insecticidas para el áfido verde del melocotonero (*Myzus persicae*) en el ensayo de pulverización foliar

Plántulas de col cultivadas en macetas de 3 pulgadas, con 2-3 hojas pequeñas (3-5 cm) verdaderas, se usaron como substrato de ensayo. Las plántulas fueron infestadas con 20-50 áfidos verdes del melocotonero (adulto sin alas y ninfa) 2-3 días antes de la aplicación de productos químicos. Se usaron cuatro plántulas para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de disolvente acetona:metanol (1:1), formando disoluciones patrón de 1.000 ppm. Las disoluciones patrón se diluyeron 5 veces con Tween 20 al 0,025% en H₂O para obtener una disolución a 200 ppm. Se prepararon concentraciones más bajas (50, 12,5 y 3,13 ppm) haciendo diluciones secuenciales 4x de la disolución de 200 ppm con un diluyente que consiste en 80 partes de Tween 20 al 0,025% en H₂O y 20 partes de acetona:metanol (1:1). Se usó un pulverizador Devilbiss de mano para pulverizar una disolución a ambos lados de las hojas de col hasta el escurrimiento. Las plantas de referencia (control de disolvente)

ES 2 628 039 T3

se pulverizaron solo con el diluyente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de espera durante tres días a aproximadamente 23°C y HR del 40% antes de la clasificación. La evaluación se realizó contando el número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. La actividad insecticida se midió usando la fórmula de corrección de Abbott:

5 $\% \text{ de represión corregido} = 100 * (X-Y) / X$

en la que X = No. de áfidos vivos en plantas de control de disolvente

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los valores de porcentaje de represión corregido de los ensayos se dan en la Tabla 1.

Tabla 1

Compuesto nº	CA 200	CA 50	GPA 200	GPA 50
1	A	D	G	G
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
4	A	C	F	G
5	A	E	G	G
6	A	A	C	E
7	A	A	C	D
8	A	A	A	D
9	D	G	D	G
10	B	G	G	G

10

CA 200 se refiere al % de represión a 200 ppm contra el áfido del algodón en ensayos de pulverización foliar,

CA 50 se refiere al % de represión a 50 ppm contra el áfido del algodón en ensayos de pulverización foliar,

GPA 200 se refiere al % de represión a 200 ppm contra el áfido verde del melocotonero en ensayos de pulverización foliar,

15 GPA 50 se refiere al % de represión a 50 ppm contra el áfido verde del melocotonero en ensayos de pulverización foliar.

En cada caso de la Tabla 1, la escala de calificación es la siguiente:

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

Utilidad del insecticida

Los compuestos de la invención son útiles para la represión de invertebrados incluyendo insectos. Por lo tanto, el presente documento también describe un método para inhibir un insecto que comprende aplicar una cantidad inhibitoria de insectos de un compuesto de fórmula (I) a un lugar del insecto, al área a proteger, o directamente sobre el insecto a reprimir. Los compuestos de la invención también se pueden usar para reprimir otras plagas de invertebrados tales como ácaros y nematodos.

El "lugar" de insectos u otras plagas es un término usado aquí para referirse al medio ambiente en el que viven los insectos u otras plagas o donde están presentes sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, los alimentos que comen u objetos con los que están en contacto. Por ejemplo, los insectos que comen, dañan o están en contacto con plantas comestibles, ornamentales, de césped o de pasto se pueden reprimir aplicando los compuestos activos a la semilla de la planta antes de la siembra, a la plántula o corte que se siembra, las hojas, tallos, frutos, granos y/o raíces, o al suelo u otro medio de cultivo antes o después de plantar el cultivo. La protección de estas plantas contra enfermedades de virus, hongos o bacterias también se puede conseguir indirectamente mediante la represión de plagas que se alimentan de savia tales como mosca blanca, saltahojas, áfidos y ácaros. Tales plantas incluyen aquellas que se crían por medio de enfoques convencionales y que se modifican genéticamente usando la biotecnología moderna para obtener resistencia a los insectos, resistencia a los herbicidas, mejora de la nutrición y/o cualquier otro rasgo beneficioso.

Se contempla que los compuestos también pueden ser útiles para proteger materiales textiles, papel, grano almacenado, semillas y otros productos alimenticios, casas y otros edificios que puedan ser ocupados por seres humanos y/o animales de compañía, granja, rancho, zoológico u otros, aplicando un compuesto activo a o cerca de tales objetos. Los animales domésticos, los edificios o los seres humanos se pueden proteger con los compuestos mediante la represión de plagas de invertebrados y/o nematodos que son parásitos o son capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Tales plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y dirofilaria. Las aplicaciones no agronómicas también incluyen la represión de plagas de invertebrados en los bosques, en los huertos, a lo largo de los lados de la carretera y en el lado derecho del ferrocarril.

La expresión "inhibir un insecto" se refiere a una disminución del número de insectos vivos, o una disminución del número de huevos viables de insecto. La extensión de la reducción lograda por un compuesto depende, por supuesto, de la velocidad de aplicación del compuesto, del compuesto particular usado, y de la especie de insecto diana. Se debe usar por lo menos una cantidad de inactivación. La expresión "cantidad de inactivación 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 1 a 1.000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, los insectos u otras plagas que se pueden inhibir incluyen, pero no están limitados a:

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

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

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

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

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

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

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

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

Mallophaga (piojos masticadores)

Anoplura (piojos chupadores) - Pthirus pubis, Pediculus spp.

Orthoptera (saltamontes, grillos) - Melanoplus spp., Locusta migratoria, Schistocerca gregaria, Gryllotalpidae (alacranes cebolleros).

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

Siphonaptera - Ctenophalides spp., Pulex irritans

10 Acari - 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.

Nematoda - Diofilaria immitis, Meloidogyne spp., Heterodera spp., Hoplolaimus columbus, Belonolaimus spp., Pratylenchus spp., Rotylenchus reniformis, Criconemella ornata, Ditylenchus spp., Aphelenchoides besseyi, Hirschmanniella spp.

Composiciones

15 Los compuestos de esta invención se aplican en forma de composiciones que son realizaciones importantes de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo inerte fitológicamente aceptable. La represión de las plagas se consigue aplicando compuestos de la invención en formas de aerosoles, tratamiento tóxico, geles, revestimientos de semillas, microencapsulaciones, captación sistémica, cebos, marcas auriculares, bolos, aspersores, aerosoles fumigantes, polvos y muchos otros. Las composiciones son formulaciones sólidas o

20 líquidas concentradas que se dispersan en agua para aplicación, o son formulaciones en polvo o granulares que se aplican sin tratamiento adicional. Las composiciones se preparan según procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica química agrícola, pero que son nuevas e importantes debido a la presencia en ellas de los compuestos de esta invención. Sin embargo, se dará cierta descripción de la formulación de las composiciones para asegurar que los químicos agrícolas puedan preparar fácilmente cualquier composición deseada.

25 Las dispersiones en las que se aplican los compuestos son lo más a menudo suspensiones acuosas o emulsiones preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son sólidos, usualmente conocidos como polvos humectables, o líquidos usualmente conocidos como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto

30 activo, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración del compuesto activo es usualmente de 10% a 90% en peso. El vehículo inerte se elige generalmente de entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas o los silicatos purificados. Los tensioactivos efectivos, que comprenden de 0,5 por ciento a 10 por ciento del polvo humectable, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los alquilsulfatos y los tensioactivos no iónicos tales como los

35 aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como de 50 a 500 gramos por litro de líquido, equivalente a de 10 por ciento a 50 por ciento disuelto en un

40 vehículo inerte que es un disolvente miscible con agua o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones de petróleo, especialmente las fracciones de petróleo naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición tales como nafta aromática pesada. También se pueden usar otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes terpénicos que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes apropiados para concentrados emulsionables se eligen de tensioactivos aniónicos y/o no iónicos convencionales, tales como los descritos anteriormente.

45 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos de esta invención insolubles en agua, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de 5 por ciento a 50 por ciento en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el compuesto, y mezclándolo vigorosamente en un vehículo compuesto por agua y tensioactivos elegidos de los mismos tipos discutidos anteriormente. También se pueden

50 añadir ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más efectivo triturar 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 también se pueden aplicar en forma de composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares contienen normalmente de 0,5 por ciento a 10 por ciento

55 en peso del compuesto, dispersado en un vehículo inerte que consiste totalmente o en gran parte en arcilla o en una sustancia barata similar. Tales composiciones se preparan usualmente disolviendo el compuesto en un disolvente

apropiado y aplicándolo a un soporte granular que ha sido preformado hasta el tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de 0,5 a 3 mm. Tales composiciones también se pueden formular haciendo una masa o pasta del soporte y compuesto y triturándola y secándola para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

5 Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente mezclando íntimamente el compuesto en forma de polvo con un vehículo agrícola polvoriento apropiado, tal como arcilla de caolín, roca volcánica molida y similares. Los polvos pueden contener apropiadamente de 1 por ciento a 10 por ciento del compuesto.

Es igualmente práctico, cuando sea deseable por cualquier razón, aplicar el compuesto en forma de una disolución en un disolvente orgánico apropiado, usualmente un aceite de petróleo suave, tal como los aceites de pulverización, que son ampliamente utilizados en química agrícola.

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

15 Los compuestos de la invención también se pueden aplicar 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 propulsora generadora de presión. La composición de aerosol se envasa en un recipiente del que se dispensa la mezcla a través de una válvula de atomización. Las mezclas propulsoras comprenden halocarbonos de bajo punto de ebullición, que se pueden mezclar con disolventes orgánicos, o suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

20 La cantidad real de compuesto a aplicar a los lugares de insectos y ácaros no es crítica y se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica en vista de los ejemplos anteriores. En general, se espera que las concentraciones de 10 ppm a 5.000 ppm en peso de compuesto proporcionen una buena represión. Con muchos de los compuestos, las concentraciones de 100 a 1.500 ppm serán suficientes.

25 El lugar al que se aplica un compuesto puede ser cualquier lugar habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos de hortalizas, árboles frutales y de frutos de cáscara, vid, plantas ornamentales, animales domesticados, las superficies interiores o exteriores de los edificios y el suelo alrededor de los edificios.

Debido a la capacidad única de los huevos de insectos para resistir la acción tóxica, las aplicaciones repetidas pueden ser deseables para reprimir las larvas recién emergidas, como es el caso de otros insecticidas y acaricidas conocidos.

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

35 Se puede usar una composición de cebo insecticida que consiste en compuestos de la presente invención y atrayentes y/o estimulantes de la alimentación para incrementar la eficacia de los insecticidas contra plagas de insectos en un dispositivo tal como una trampa, estación de cebo, y similares. La composición de cebo es usualmente una matriz de cebo sólido, semisólido (incluyendo gel) o líquido que incluye los estimulantes y uno o más insecticidas no microencapsulados o microencapsulados en una cantidad eficaz para actuar como agentes mortales.

40 Los compuestos de la presente invención (Fórmula I) se aplican a menudo junto con uno o más de otros insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener la represión de una variedad más amplia de plagas, enfermedades y malezas. Cuando se usan junto con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, los compuestos reivindicados se pueden formular con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclados en recipiente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicados secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

45 Algunos de los insecticidas que se pueden emplear beneficiosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos tales como alosamidina y thuringiensina; insecticidas de lactona macrocíclica tales como spinosad, espinetoram y otras espinosinas que incluyen las 21-butenil-espinosinas y sus derivados; insecticidas de avermectina tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; insecticidas de milbemicina tales como lepimectina, milbemectina, milbemecinoxima y moxidectina; insecticidas de arsénico tales como arseniato de calcio, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; insecticidas biológicos tales como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, virus de la granulosis de *Cydia pomonella*, NPV de la polilla del abeto de Douglas, NPV de la

mosca gitana, VPN de *Helicoverpa zea*, virus de la granulosis de la polilla de la harina india, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photographus luminescens*, NPV de *Spodoptera exigua*, factor oostático modulador de tripsina, *Xenorhabdus nematophilus* y *X. bovienii*, insecticidas protectores incorporados en la planta tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3B1, Cry34, Cry35 y VIP3A; insecticidas botánicos tales como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenona, ryania y sabadilla; insecticidas de carbamato tales como bendiocarb y carbaril; insecticidas de benzofuranilmetilcarbamato tales como benfuracarb, carbofuran, carbosulfán, decarbofuran y furatiocarb; insecticidas de dimetilcarbamato tales como dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de oximacarbamato tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomil, nitrilacarb, oxamil, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de fenilmetilcarbamato tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacil, 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 de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfluramid; insecticidas de formamida tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; insecticidas de fumigante 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 sulfurilo y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de la síntesis de quitina tales como bistrifluorón, buprofezina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron y triflumuron; imitadores de hormonas juveniles tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; hormonas juveniles tales como la hormona juvenil I, la hormona juvenil II y la hormona juvenil III; agonistas de la hormona de muda tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenoza y tebufenoza; hormonas de muda tales como α -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de muda tales como diofenolan; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores de crecimiento de insectos sin clasificar tales como diciclanil; insecticidas análogos de nereistoxina tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides tales como flonicamid; insecticidas de nitroguanidina tales como clotianidina, dinotefurano, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno tales como nitenpiram y nitiiazina; insecticidas de piridilmetilamina tales como acetamiprid; imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; insecticidas organoclorados tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxicloro, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno tales como aldrina, bromociclina, clorobicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfan, endrina, HEO, heptacloro, HHDN, isobenzano, isodrina, kelevano y mirex; insecticidas de organofosfato tales como bromfenvinfos, clorofenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metacrotosfos, mevinfos, monocrotosfos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato tales como dioxabenzofos, fosmetilan y fentoato; insecticidas de organotiofosfato alifático tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, demefion-O, demefion-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfon, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malatión, metacrifos, oxidemetón-metilo, oxideprofos, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufos y tiometón; insecticidas de organotiofosfato de amida alifática tal como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotión, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotión; insecticidas de organotiofosfato de oxima tales como clorfoxim, foxim y fomexim; insecticidas de organotiofosfato heterocíclico tales como azametifos, cumafos, cumitoato, dioxatión, endotion, menazon, morfotion, fosalona, piraclofos, piridafentión y quinotion; insecticidas de organotiofosfato de benzotiopirano tales como diticrofos y ticrofos; insecticidas de organotiofosfato de benzotriazina tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de isoindol tales como dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol tales como isoxatión y zolaprofos; insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina, tales como clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfato de piridina tales como clorpirifos y clorpirifos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de pirimidina tales como butatotiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebutipirimfos; insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina tales como quinalfos y quinalfos-metilo; insecticidas de organotiofosfato de tiadiazol tales como atidatión, litidatión, metidation y protidation; insecticidas de organotiofosfato de triazol tales como isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfatos de fenilo como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fensulfotion fenitrotión, fentiión, fentiión-etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paratión, paration-metilo, fencapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfonato tales como butonato y triclorfón; 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 fosforamidato tales como crufomato, fenamifos, fostietano, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; insecticidas de fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; insecticidas de fosforodiamida tales como dimefox, mazidox, mipafos y schradan; insecticidas de oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas de ftalimida tales como dialifos, fosmet y tetrametrina; insecticidas de pirazol tales como acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de éster piretroide tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, ciclotrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato,

5 fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, biorremetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrino y transflutrino; insecticidas de éter piretroide tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuta
 10 y silafluofen; insecticidas de pirimidinamina tales como flufenerim y pirimidifen; insecticidas de pirrol tales como clorfenapir; insecticidas de ácido tetrónico tales como espirodiclofen, espiromesifen y espirotetramat; insecticidas de tiourea tales como diafentiuuron; insecticidas de urea tales como flucufuron y sulcufuron; e insecticidas no clasificados
 15 tales como AKD-3088, closantel, crotamitón, ciflumetofen, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnon, IKI-2002, isoprotiolano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridaben, piridil, Qcide, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triarateno y triazamato y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los fungicidas que se pueden emplear ventajosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)tió-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxil, benomil, bentiavalicarb-isopropilo, sal de sulfonato de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamida, carvona, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, cyazofamid, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, debacarb, etilenobis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ión difenozquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fencipclonil, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimizona, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalil, sulfato de imazalil, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, kasugamicina, hidrocloreuro de kasugamicina hidrato, cresoxim-metilo, mancobre, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronil, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxil, mafenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, micobutanil, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilnona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixil, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopyrad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de hidroxiquinolina y potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreuro de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, quinoclamina, quinoxifén, quintoceno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, tolilfluaniid, triadimefon, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triflorina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida oleophila, Fusarium oxysporum, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantean, Streptomyces griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona hidrato, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditioina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, sulfato cromato de cinc, cobre, calcio y cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis-(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de cobre y cinc, cufraneb, sulfato de hidrazinio y cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentin, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocion, dinosulfon, dinoterbon, dipiritona, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvin, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovallediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclorico, miclozolin, N-3,5-diclorofenilsuccinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifen, protiocarb; hidrocloreuro de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamida, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutil, triclamida, urbacid, XRD-563 y zarilamid y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los herbicidas que se pueden emplear en conjunción con los compuestos de la presente invención incluyen: herbicidas de amida tales como alidocloro, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamid, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafén, isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y

tebutam; herbicidas de anilida tales como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen y propanil; herbicidas de arilalanina tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; herbicidas de cloroacetanilida tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatil, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor y xilaclor; herbicidas de sulfonanilida tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; herbicidas de sulfonamida tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalin; herbicidas antibióticos tales como bilanafos; herbicidas de ácido benzoico tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; herbicidas de ácido pirimidiniloibenzoico tales como bispiribac y piriminobac; herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico tales como pirtiobac; herbicidas de ácido ftálico tales como clortal; herbicidas de ácido picolínico tales como aminopirialid, clopiralid y picloram; herbicidas de ácido quinolinacarbónico tales como quinclorac y quinmerac; herbicidas de arsénico tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; herbicidas de benzoilciclohexanodiona tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo tales como benfuresato y etofumesato; herbicidas de carbamato tales como asulam, carboxazol, clorprocarb, diclormato, fenasulam, carbutilato y terbutcarb; herbicidas de carbanilato tales como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; herbicidas de oxima de ciclohexeno tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; herbicidas de ciclopropilisoxazol tales como isoxaclortol e isoxaflutol; herbicidas de dicarboximida tales como benzfendizona, cinidón-etilo, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropin; herbicidas de dinitroanilina tales como benfluralin, butralin, dinitramina, etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin, nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin y trifluralin; herbicidas de dinitrofenol tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen y medinoterb; herbicidas de éter difenílico tales como etoxifeno; insecticidas de éter nitrofenílico tales como acifluorfen, aclonifen, bifenox, clometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglucofen, fluoronitrofen, fomesafén, furiloxifen, halosafén, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; herbicidas de ditiocarbamato tales como dazomet y metam; herbicidas alifáticos halogenados tales como alorac, cloropón, dalapón, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; herbicidas de imidazolinona tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin e imazetapir; herbicidas inorgánicos tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; herbicidas de nitrilo tales como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, yodobonil, ioxinil y piraclonil; herbicidas organofosforados tales como amiprofos-metilo, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; herbicidas de fenoxi tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etnipromid, fenteracol y trifopsima; herbicidas fenoxiacéticos tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; herbicidas fenoxibutíricos tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; herbicidas fenoxipropiónicos tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; herbicidas ariloxifenoxipropiónicos tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; herbicidas de fenilendiamina tales como dinitramina y prodiamina; herbicidas de pirazolilo tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifen, piroxasulfona y topramezona; herbicidas de pirazolifenilo tales como fluazolato y pirafufen; herbicidas de piridazina tales como credacina, piridafol y piridato; herbicidas de piridazinona tales como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; herbicidas de piridina tales como aminopirialid, clodinato, clopiralid, ditiopir, fluoroxipir, haloxidina, picloram, picolinafen, piclor, tiapopir y triclopipir; herbicidas de pirimidinadiazina tales como iprimidam y tioclorim; herbicidas de amonio cuaternario tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; herbicidas de tiocarbamato tales como butilato, cicloato, dialato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazil, trialato y vernolato; herbicidas de tiocarbonato tales como dimexano, EXD y proxano; herbicidas de tiourea tales como metiuron; herbicidas de triazina tales como dipropetrin, triaziflam y trihidroxitriazina; herbicidas de clorotriazina tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; herbicidas de metoxitriazina tales como atraton, metometon, prometon, sebumeton, simeton y terbumeton; herbicidas de metiltiotriazina tales como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrin, dimetametrin, metoprotrina, prometrin, simetrin y terbutrin; herbicidas de triazinona tales como ametrindiona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron y metribuzin; herbicidas de triazol tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; herbicidas de triazolona tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tienocarbazona-metilo; herbicidas de triazolopirimidina tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; herbicidas de uracilo tales como butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil y terbacil; 3-feniluracilos; herbicidas de urea tales como bentiazuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabentiazuron, monisouron y noruron; herbicidas de fenilurea tales como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildimron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron y tidiazuron; herbicidas de pirimidinilsulfonilurea tales como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, rimsulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; herbicidas de triazinilsulfonilurea tales como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, yodosulfuron,

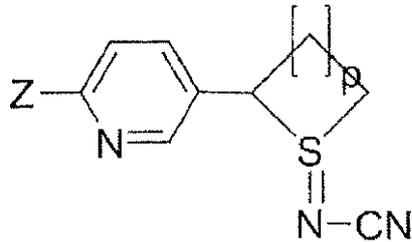
5 metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; herbicidas de tiadiazolilurea tales como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafluron y tidiazuron; y herbicidas no clasificados como acroleína, alcohol alílico, azafenidin, benazolin, bentazona, benzobiclon, butidazol, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, ortodichlorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromnidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclufen, OCH, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, pirifitalid, quinoclamina, rodetanil, sulglicapin, tidiazimin, tridifano, trimeturon, tripropindan y tritac.

Las (heteroaril)alquilsulfiliminas N-substituidas son efectivas para reprimir insectos.

10

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula



5 en la que

Z representa haloalquilo de C₁-C₂, y

p es un número entero de 1-3,

con tal de que se excluya 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida.

10 2. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 en combinación con un vehículo fitológicamente aceptable.

3. Un método para reprimir insectos que comprende aplicar a un lugar en el que se desea la represión una cantidad inactivante de insectos de un compuesto de la reivindicación 1 o 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida, con tal de que el lugar no sea un cuerpo humano o de animal.

15 4. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida para uso en la represión de insectos para proteger animales o seres humanos, en el que la cantidad inactivante de insectos del compuesto de la reivindicación 1 o 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida se aplica a un cuerpo humano o de animal.