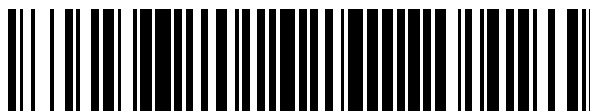


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 589 007**

51 Int. Cl.:

**A01N 25/22** (2006.01)

**A01N 47/40** (2006.01)

**A01N 51/00** (2006.01)

**A01P 7/04** (2006.01)

**C07D 213/26** (2006.01)

**C07D 213/34** (2006.01)

**C07D 409/04** (2006.01)

**C07D 213/52** (2006.01)

**C07D 213/57** (2006.01)

**C07D 213/61** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2009 PCT/US2009/006676**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.07.2010 WO10074751**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09795589 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 2369921**

54 Título: **Composiciones estables de insecticida de tipo sulfoximina**

30 Prioridad:

**26.12.2008 US 203689 P**

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

**08.11.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 589 007 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composiciones estables de insecticida de tipo sulfoximina

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas:

5 La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 61 / 203.689 presentada el 26 de diciembre de 2008.

**Campo de la invención**

La invención descrita en este documento está relacionada con el campo de los plaguicidas y su uso en el control de plagas.

**Antecedentes de la invención**

10 Las plagas causan millones de muertes de seres humanos en todo el mundo cada año. Además, hay más de mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año. Las termitas causan daños en diversas estructuras como casas. Estas pérdidas de daños causados por termitas ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año. Como nota final, muchas plagas de alimentos almacenados comen y adulteran alimentos almacenados. Estas pérdidas de alimentos almacenados asciende a miles de millones de dólares estadounidenses al año, pero lo más importante, privan a la gente de alimentos necesarios.

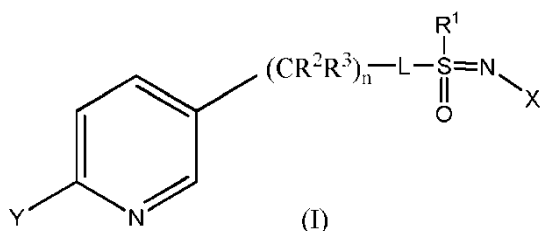
20 Con el tiempo se han desarrollado muchas composiciones de pesticidas para destruir las plagas y aliviar los daños que causan. Con respecto a por lo menos algunas de estas composiciones, inestabilidades químicas y físicas pueden conducir a una reducción en la actividad pesticida de la composición y/o presentar complicaciones cuando llega el momento de aplicar la composición a un locus donde el control de plagas es necesario o deseado. Por ejemplo, las inestabilidades químicas y físicas pueden alterar una o más propiedades de la composición lo que puede hacer difícil o imposible preparar soluciones apropiadas de la composición para su uso. Más particularmente, muchas composiciones plaguicidas se proporcionan en una formulación concentrada del fabricante y son diluidas posteriormente por un usuario final antes de su aplicación. Durante el tiempo entre la fabricación y la aplicación, las formas líquidas de las composiciones de pesticidas pueden solidificarse como resultado de inestabilidades físicas y químicas de la composición. Muchas veces, esta solidificación impide o impide sustancialmente la dispersión de la composición en una solución adecuada para su aplicación, lo que resulta en una mayor carga y costo del usuario y / o productos pesticidas desperdiciados. Por otra parte, cuando las inestabilidades químicas y físicas conducen a una reducción de la actividad pesticida de una composición, un aumento en la concentración en la que se aplica el pesticida y / o, a menudo se requieren aplicaciones más frecuentes de la composición plaguicida. Como resultado, los costos del usuario y el costo para los consumidores puede escalar. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas composiciones pesticidas que presentan un aumento de las propiedades de estabilidad físicas y químicas.

30 La publicación de solicitud de patente de EE.UU. 2007/0203191 A1 y WO 2007/095229 A2 describen ciertos compuestos de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquil sulfoximina N-sustituida y su uso en el control de insectos. Ahora se ha descubierto la forma de mejorar la estabilidad de las composiciones que incluyen uno o más de estos compuestos durante mayores periodos de tiempo.

**Compendio de la invención**

40 La presente invención se refiere a nuevas composiciones que incluyen una o más de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquil sulfoximinas N-sustituidas y un ácido carboxílico o sal del mismo y su uso en el control de insectos y otros invertebrados, particularmente áfidos y otros de insectos chupadores. Esta invención también incluye métodos de control de insectos que utilizan las composiciones.

45 La presente invención se refiere a composiciones útiles para el control de insectos, especialmente útiles para el control de áfidos y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención se refiere a composiciones que incluyen un ácido carboxílico o sal del mismo, en la que el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico, y un compuesto de la fórmula (I)



en donde

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

L representa un enlace simple o R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

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

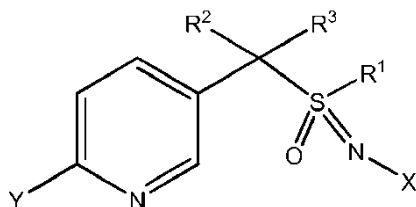
5 R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, flúor, cloro o bromo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

n es 1 cuando L representa un enlace simple o es 0 cuando R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3); y

10 En una realización particular, la composición incluye un compuesto de fórmula (I) en la que L representa un enlace simple, es decir que tiene la siguiente estructura en la que n es 1



en la que

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

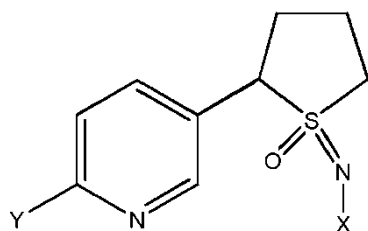
15 R<sup>1</sup> representa alquilo (C1-C4);

5 R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, flúor, cloro o bromo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3).

20 En otra realización particular, la composición incluye un compuesto de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto forman un anillo saturado de 5 miembros, y n es 0, es decir, que tiene la estructura



en la que

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

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

25 R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3).

En ciertas realizaciones, la composición incluye compuestos de fórmula (I) en una o más de las siguientes clases:

(1) Compuestos de fórmula (I) en la que X es NO<sub>2</sub> o CN, mucho más preferentemente CN.

(2) Compuestos de fórmula (I) en la que Y es CF<sub>3</sub>.

(3) Compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> representa metilo o etilo.

30 (4) Compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>1</sup> representa CH<sub>3</sub>.

Los expertos en la técnica apreciarán que una o más de las composiciones descritas en este documento pueden estar compuestas de combinaciones de las clases anteriormente descritas del compuesto de fórmula (I).

El ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico y ácido láctico.

- 5 En otra realización, un método incluye la utilización de una composición descrita aquí como un insecticida, opcionalmente, en combinación con uno o más de otros insecticidas.

Sin embargo, otras formas de realización, formas, características, aspectos, beneficios, objetos, y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción y ejemplos detallados proporcionados.

#### Sustituyentes (Lista no exhaustiva)

- 10 Los ejemplos dados para los sustituyentes son (a excepción de halo) no exhaustivos y no deben interpretarse como limitativos de la invención descrita en este documento.

"Alquilo" (incluyendo términos derivados tales como alcoxi) significa cadena lineal, cadena ramificada y grupos cíclicos incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo.

- 15 "Alcoxi" significa un alquilo que además consiste en un enlace simple de carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi, y decoxi.

"Ariilo" significa un sustituyente cíclico, aromático que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenililo.

"Halo" significa flúor, cloro, bromo, y yodo.

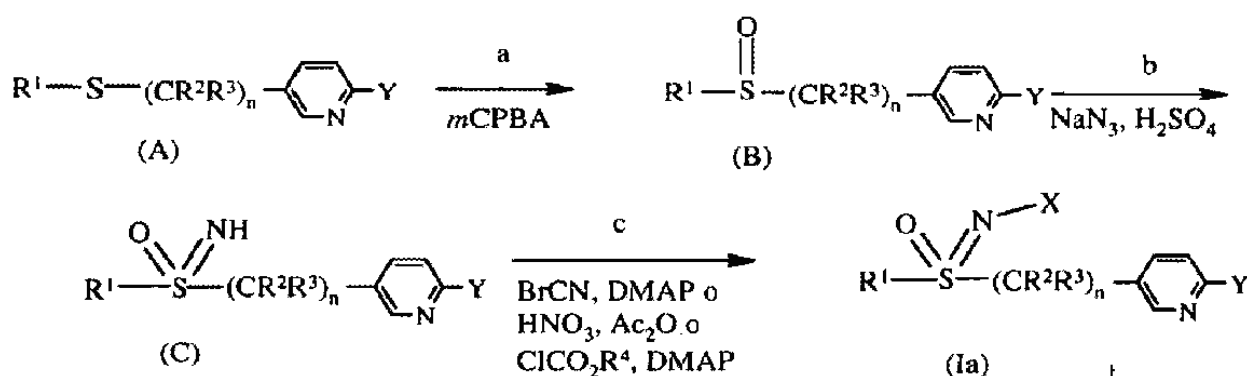
- 20 "Haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido con de uno al máximo número posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos.

#### Descripción detallada de la invención

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

- 25 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X, e Y son como se definió previamente, L es un enlace simple y n es 1, pueden prepararse mediante los procedimientos que se ilustran en el Esquema A:

Esquema A



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

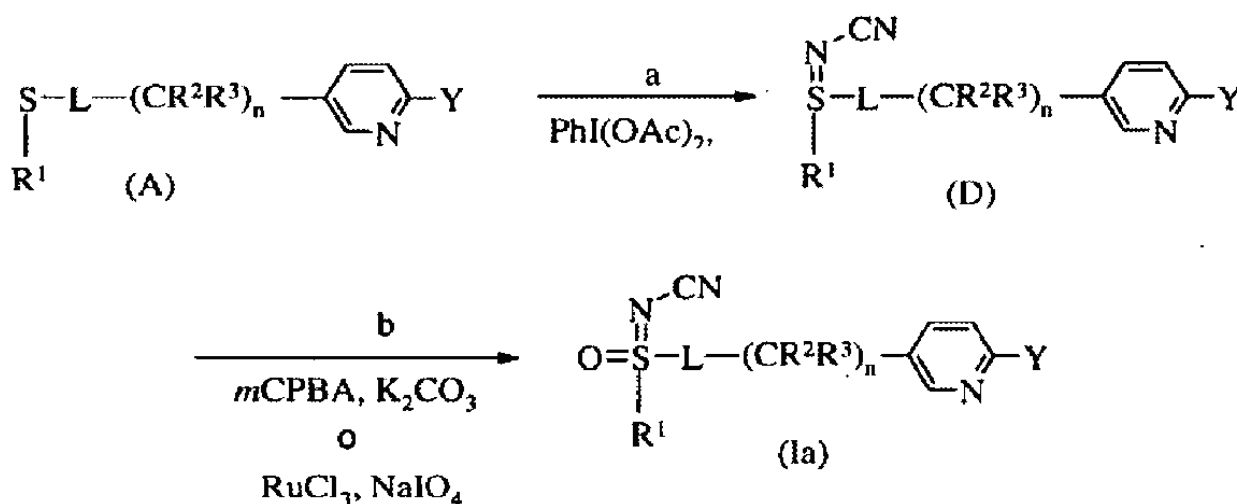
En la etapa b del Esquema A, sulfóxido (B) se somete a iminación con azida sódica en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente aprótico bajo calentamiento para proporcionar sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, cloroformo es el disolvente preferente para esta reacción.

- 35 En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina (C) puede someterse a cianación con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o someterse a nitración ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo temperatura levemente elevada, o someterse a carboxilación con clorofornato de alquilo (R<sup>4</sup>) en presencia de base

tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proporcionar sulfoximina N-sustituida (Ia). La base se requiere ara la eficiente cianación y carboxilación y la base preferente es DMAP, mientras que ácido sulfúrico se utiliza como catalizador para reacción de nitración eficiente.

- 5 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que X representa CN y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e Y son como se definió previamente y n es 1, pueden prepararse por el método suave y eficiente que se ilustra en el Esquema B.

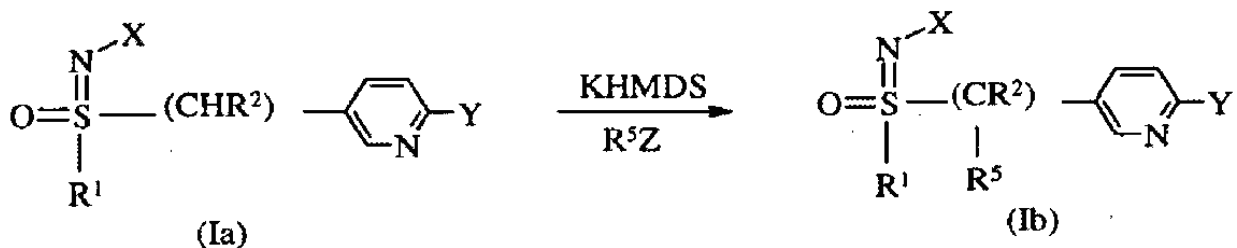
Esquema B



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

- 10 En la etapa b del Esquema B, la sulfilimina (D) se oxida con mCPBA. Una base tal como carbonato de potasio se emplea para neutralizar la acidez de mCPBA. Los disolventes polares próticos tales como etanol y agua se utilizan para aumentar la solubilidad del material de partida de sulfilimina y la base empleada. La sulfilimina (D) también puede ser oxidada con una solución acuosa de peryodinato de potasio o de sodio en presencia de catalizador de tricloruro de rutenio hidratado o catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser disolvente aprótico polar tal como  $CH_2Cl_2$ , cloroformo, o acetonitrilo.
- 15 El  $\alpha$ -carbono de la sulfoximina N-sustituida de fórmula (Ia), es decir,  $n=1$ ,  $R^3=H$  en el grupo  $(CR^2R^3)$  adyacente a la función de sulfoximina N-sustituida puede estar más además alquilado o halogenado ( $R^5$ ) en presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDS) para dar sulfoximinas N-sustituidas de fórmula (Ib), en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , X, L e Y son como se definió previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como se ilustra en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro ( $R^5 =$  alquilo), bencenosulfonimida ( $R^5 = F$ ), tetracloroetano ( $R^5 = Cl$ ), y tetrafluoroetano ( $R^5 = Br$ ).
- 20

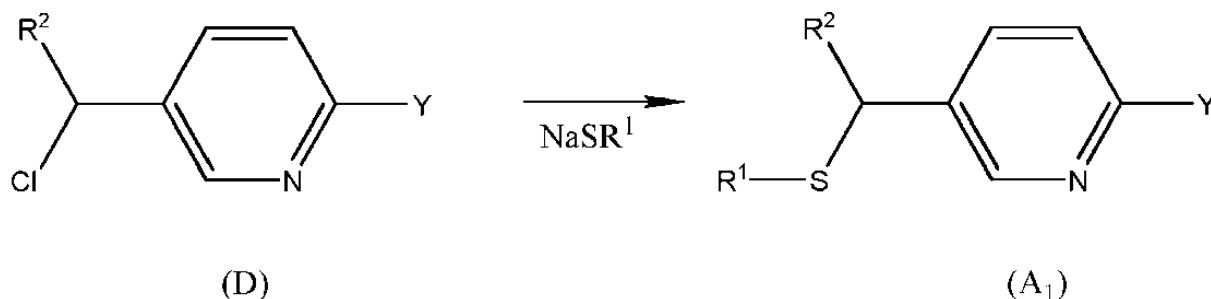
Esquema C



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

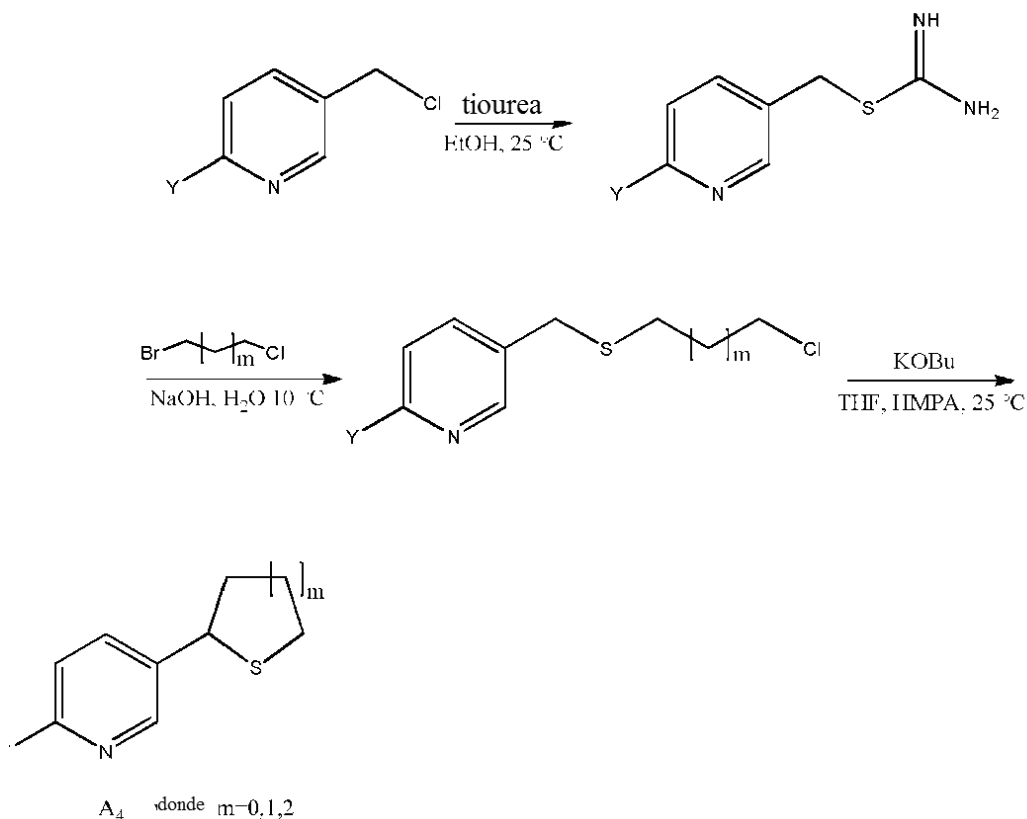
- 25 En el Esquema D, el sulfuro de fórmula (A<sub>1</sub>), en el que  $R^1$ ,  $R^2$  e Y son como se definió previamente,  $n=1$ , y  $R^3=H$ , pueden prepararse a partir de cloruro de fórmula (D) por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol.

Esquema D



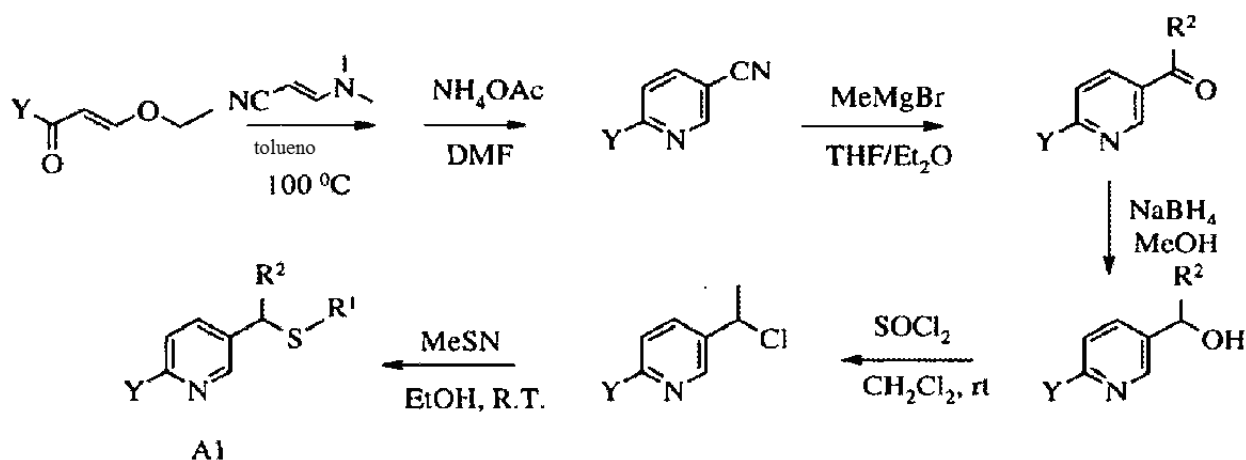
5 En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A<sub>4</sub>), en la que R<sup>1</sup> S y L tomados en conjunto representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros (m = 0, 1, o 2) y n es 0 puede prepararse a partir de la correspondiente clorometil piridina sustituida por tratamiento con tiourea, hidrólisis y posterior alquilación con el bromo cloroalcano apropiado (m = 0, 1, o 2) en condiciones de base acuosa, y ciclación en presencia de una base como t-butóxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como THF.

Esquema E



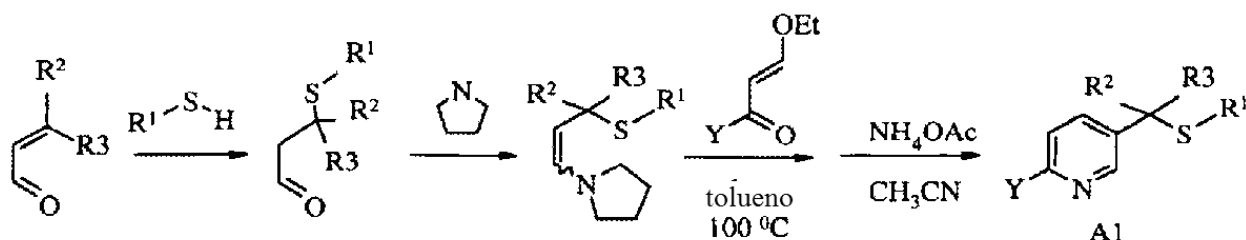
10 Los sulfuros de fórmula (A<sub>1</sub>), en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>, Y como se define anteriormente, y R<sup>3</sup> = H, pueden prepararse alternativamente a través de métodos ilustrados en el Esquema F. Por consiguiente, la enona apropiada está acoplada con dimetil- aminoacrilonitrilo y ciclada con acetato de amonio en DMF para dar el correspondiente nicotinonitrilo 6-sustituido. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, la reducción con borohidruro de sodio, la cloración con cloruro de tionilo, y la sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquil tiol proporcionan los sulfuros deseados (A<sub>1</sub>).

Esquema F



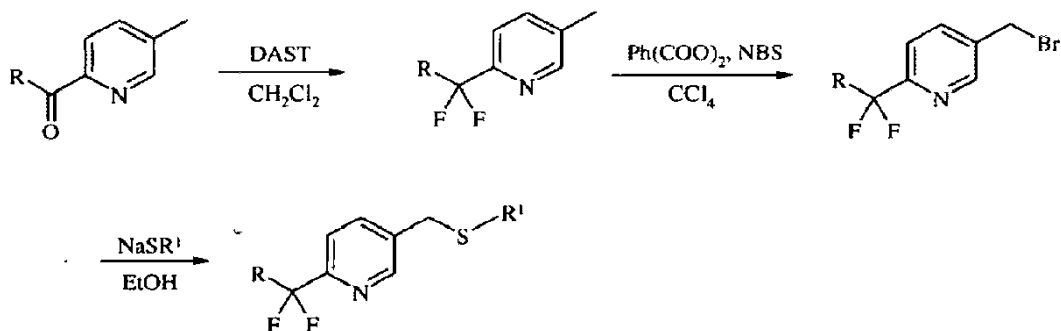
- 5 Los sulfuros de fórmula (A<sub>1</sub>), en los que R<sup>1</sup> = metilo o etilo, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son distintos entre sí y representan independientemente hidrógeno, metilo o etilo, e Y se define como anteriormente pueden prepararse a través de una variación del Esquema F, representada en el Esquema G, en la que las enaminas, formadas a partir de la adición de una amina, por ejemplo, pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos α, β-insaturados apropiadamente sustituidos, están acopladas con enonas sustituidas y se ciclan con acetato de amonio en acetonitrilo para dar los sulfuros deseados (A<sub>1</sub>).

Esquema G



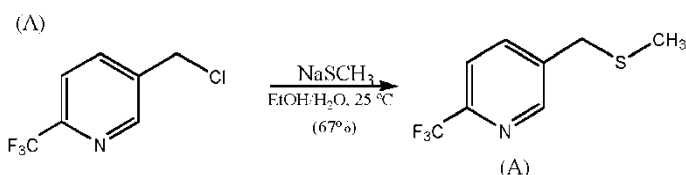
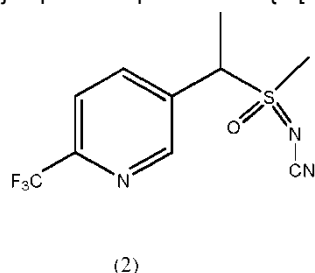
- 10 En el Esquema H, los sulfuros de fórmula (A<sub>1</sub>), en los que Y es un grup fluoroalquilo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se definió previamente, y n=1 pueden prepararse a partir de 6-acilpiridina o 6-formil piridina por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La posterior halogenación del grupo 3-metilo con NBS seguido por la sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol proporciona el sulfuro deseado.

Esquema H

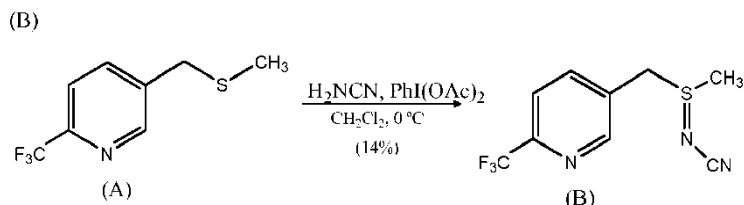


Los ejemplos de los compuestos no limitativos de acuerdo a la fórmula (I):

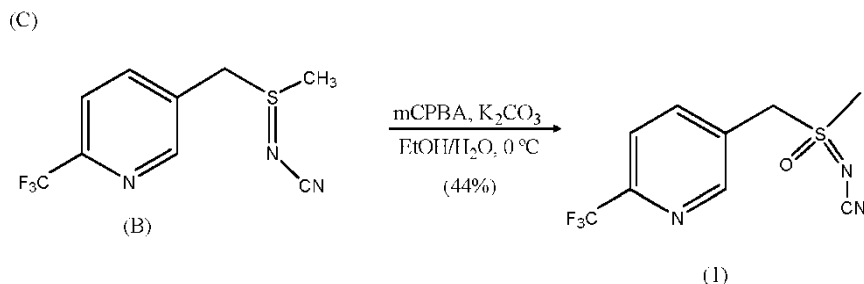
Ejemplo I. Preparación de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (2).



- 5 A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO; 20 ml) se añadió en una porción tiometóxido de sodio (1,8 g, 26 mmol). Se observó una violenta reacción exotérmica que dio lugar a que la reacción se volviera oscura. La reacción se agitó durante 1 hora, después se añadió lentamente tiometóxido de sodio adicional (0,91 g, 13 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, después de lo cual se vertió en H<sub>2</sub>O y varias gotas de HCl concentrado se añadieron. La mezcla se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (Prep 500, 10% acetona/hexanos) para dar el sulfuro (A) como un aceite amarillo pálido (3,6 g, 67%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NS [M]<sup>+</sup> 207. Experimental 207.
- 10



- 15 A una solución de sulfuro (A) (3,5 g, 17 mmol) y cianamida (1,4 mg, 34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) a 0 °C se añadió yodobencenodiacetato (11,0 g, 34 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml), y las capas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinado y acetato de etilo se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto crudo se trituró con hexanos y se purificó por cromatografía (chromatotron, 60 por ciento acetona/hexanos) para dar la sulfilimina (B) como una goma amarilla (0,60 g, 14 por ciento). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 2,9 (s, 3H); LC-MS (ESI): masa calculada para C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 248,04. Experimental 248.
- 20

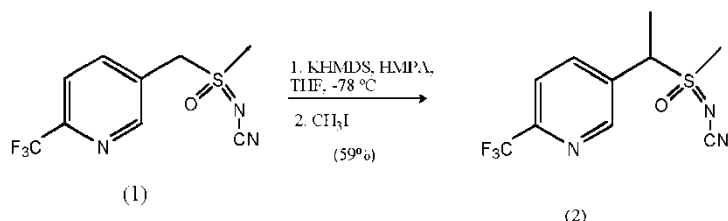


- 25 A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA; 80 por ciento, 1,0 g, 4,9 mmol) en EtOH (10 ml) a 0° se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 g, 10 mmol) en H<sub>2</sub>O (7 ml). La solución se agitó durante 20 minutos, después una solución de sulfilimina (B) (0,60 g, 2,4 mmol) en EtOH (20 ml) se añadió toda de una vez. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora. La reacción después se desactivó con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentró para eliminar etanol. La



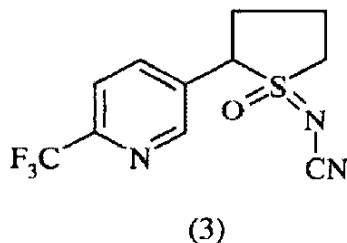
mezcla resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para dar la sulfoximina (1) como un sólido blancuzco (0,28 g, 44 por ciento).  $\text{Mp}=135\text{-}137\text{ }^\circ\text{C}$ .;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  264,04. Experimental 263,92.

(D)

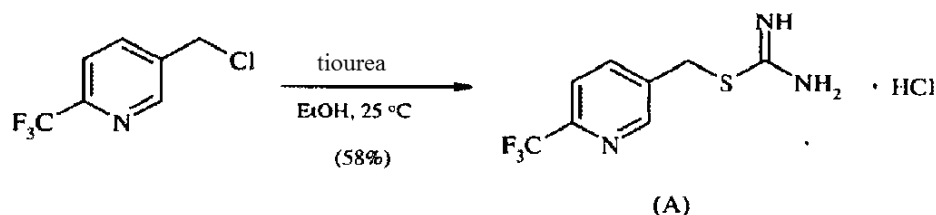


A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0,19 mmol) y hexametilfosforamida (HMPA; 17 ml, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 2 ml) a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  se añadió hexametildisilazano de potasio (KHMDS; 0,5 M en tolueno, 420 ml, 0,21 mmol) en gotas. La solución se agitó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 20 minutos adicionales, después de lo que se añadió yodometano (13 ml, 0,21 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora, después de lo cual se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 70 por ciento acetona/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar la sulfoximina (2) como una mezcla 2:1 de diastereómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59 por ciento). Sulfoximina (2) es comúnmente conocida como sulfoxaflor, de la cual están disponibles más detalles en [http://www.alanwood.net/pesticides/index\\_cn\\_frame.html](http://www.alanwood.net/pesticides/index_cn_frame.html). De acuerdo a una versión revisada de la nomenclatura IUPAC, sulfoximina (2) también es referida como [metil(óxido){1-[6-(trifluorometil)-3-piridil]etil}- $\lambda^6$ -sulfanilideno]cianamida, y el nombre CAS dado a sulfoximina (2) es N-[metilóxido[1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil]- $\lambda^4$ -sulfanilideno]cianamida.  $^1\text{H RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (diaestereómero principal) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); (diaestereómero menor) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278,06. Experimental 278,05.

Ejemplo II. Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-óxido-tetrahydro-1H-1 $\lambda^4$ -tien-1-ilidenocianamida (3).

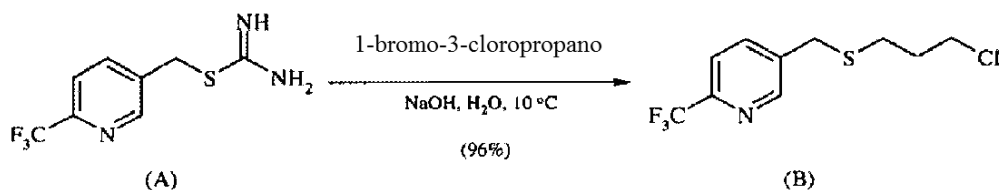


(A)



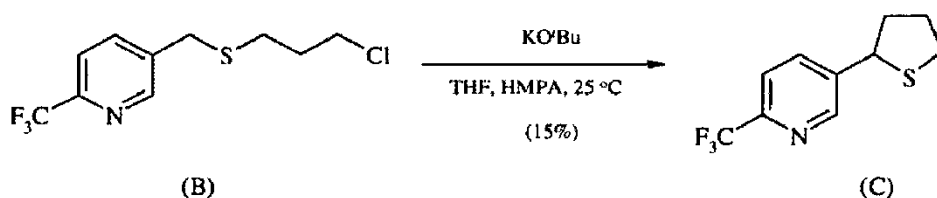
A una suspensión de tiourea (1,2 g, 16 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante lo cual se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para dar el hidrocloreto de amidina deseado como un sólido blanco (2,4 g, 58 por ciento).  $\text{Mp} = 186\text{-}188\text{ }^\circ\text{C}$ . No se hizo ningún intento posterior para purificar el producto.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,9 (bs, 4H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,2 (s, 2H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236,05. Experimental 236,01.

(B)



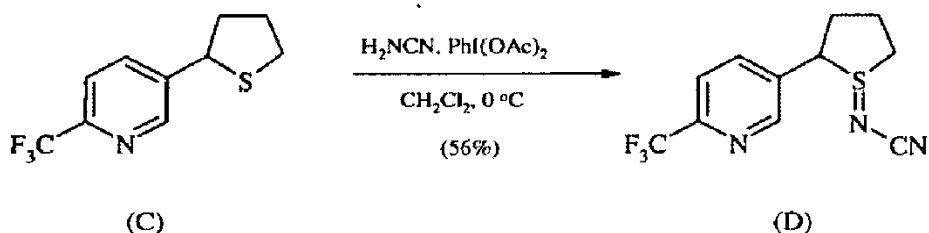
A una solución de hidrocloruro de amidina (A) (1,8 g, 6,8 mmol) en H<sub>2</sub>O (12 ml) a 10 °C se añadió NaOH 10 N (0,68 ml, 6,8 mmol), lo que dio como resultado la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a 100 °C durante 30 minutos, a continuación, se enfrió de nuevo a 10 °C. Después se añadió NaOH 10 N adicional (0,68 ml, 6,8 mmol), seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,67 ml, 6,8 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, después se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar el sulfuro (B) como un aceite incoloro (1,7 g, 96 por ciento). No se hizo ningún intento posterior para purificar el producto. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (quint, 2H).

(C)



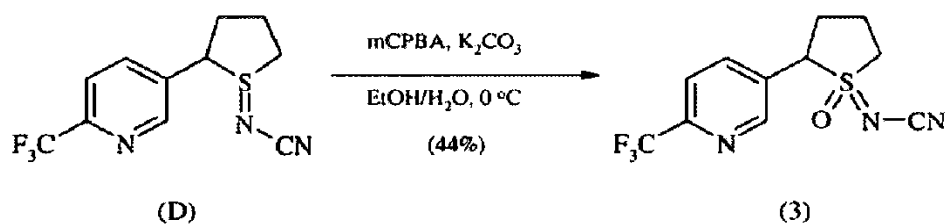
A una suspensión de terc-butóxido de potasio (1,5 g, 13 mmol) en THF (12 ml) se añadió HMPA (1,7 ml, 10 mmol) seguido por una solución de sulfuro (B) (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (3 ml) en gotas. Se permitió que la reacción se agite a temperatura ambiente durante toda la noche, seguido por concentración y purificación por cromatografía (Biotage, 40 por ciento EtOAc/hexanos) para dar el producto ciclado (C) como un aceite naranja (230 mg, 15 por ciento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,6 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H).

(D)



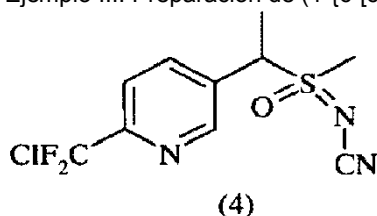
A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0,99 mmol) y cianamida (83 mg, 2,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a 0 °C se añadió yodobencenodiacetato (350 mg, 1,1 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 3 horas, después se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para dar la sulfilimina (D) como un aceite naranja (150 mg, mezcla de diastereómeros, 56 por ciento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,8 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,8 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H).

(E)

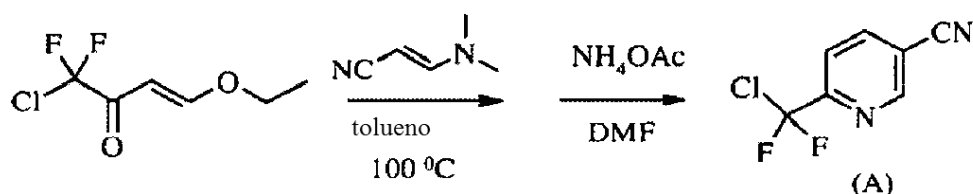


A una solución de mCPBA (80 por ciento, 180 mg, 0,82 mmol) en EtOH (3 ml) a 0 °C se añadió una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (230 mg, 1,7 mmol) en H<sub>2</sub>O (1,5 ml). La solución se agitó durante 20 minutos, después se añadió una solución de sulfilimina (D) (150 mg, 0,55 mmol) en EtOH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

Ejemplo III. Preparación de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil(metil)-óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (4).

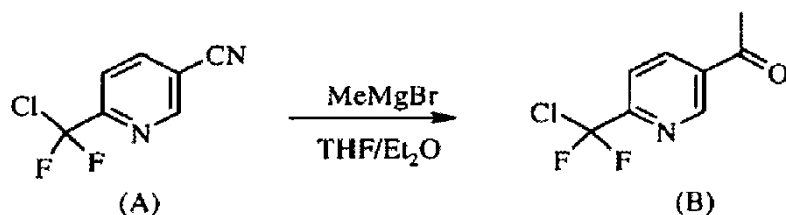


(A)



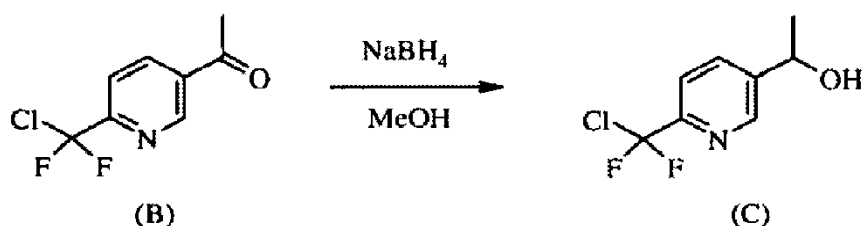
(3E)-1-Cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmol) se disolvió en tolueno seco (40 ml) y se trató con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4,61 g, 48 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100 °C durante 3,5 horas. El disolvente después se eliminó bajo presión reducida y la mezcla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

(B)



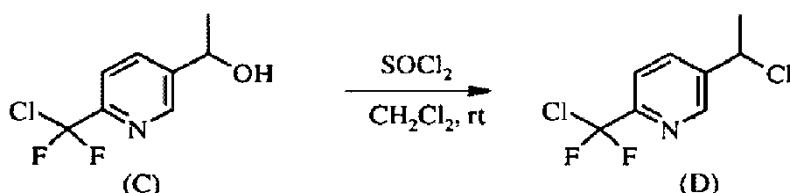
6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g 15,8 mmol) se disolvió en éter anhidro (25 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Una solución de 3 M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6,4 ml, 19 mmol) se añadió a través de una jeringa. Después de que se completó la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción se desactivó lentamente con solución acuosa de ácido cítrico 1N a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó de nuevo a pH 7 con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se concentró. La mezcla restante se purificó sobre gel de sílice eluido con 15 por ciento acetona en hexano para dar 0,88 g del producto deseado 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}-etanona (B) como un aceite parduzco en 30 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClF<sub>2</sub>NO [M]<sup>+</sup> 205. Experimental 205.

(C)



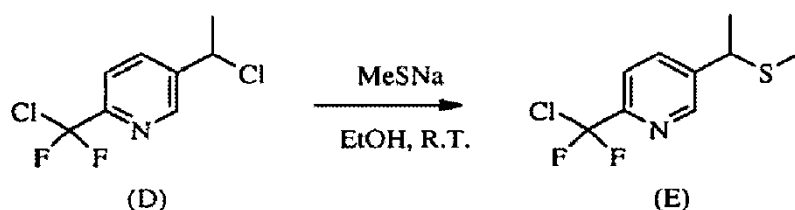
5 A una solución de 1-[6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il]etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (0,16 g, 4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió solución acuosa de HCl 2M hasta que el pH llegó a 7. Se eliminó el disolvente bajo presión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

(D)



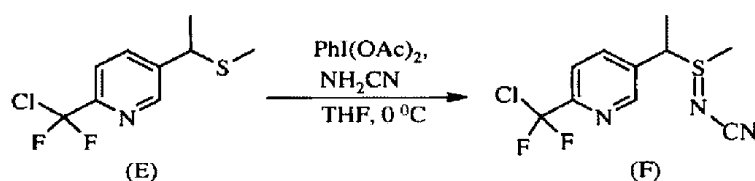
10 A una solución de 1-[6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il]etanol (0,78 g, 3,77 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,54 ml, 7,54 mmol) en gotas a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se desactivó lentamente con solución acuosa saturada de NaHCO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

(E)



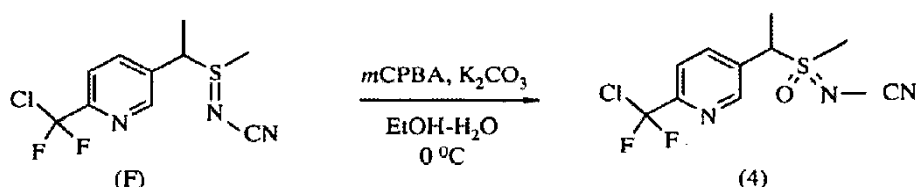
20 A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió tiometóxido de sodio (0,52 g, 7,4 mmol) bajo agitación en una porción a 0 °C. Después de 10 minutos, la mezcla se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la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

(F)



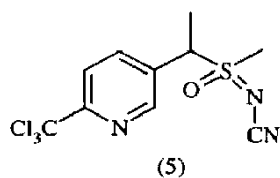
A una solución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)-etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) y cianamida (0,058 g, 1,35 mmol) en THF (7 ml) se añadió diacetato de yodobenceno (0,44 g, 1,35 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente después se eliminó bajo presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera medio saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice utilizando 50 por ciento acetona en hexano para dar 0,175 g de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (F) como un aceite amarillo claro en 48 por ciento de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>S [M+]<sup>+</sup> 278. Experimental 278.

(G)

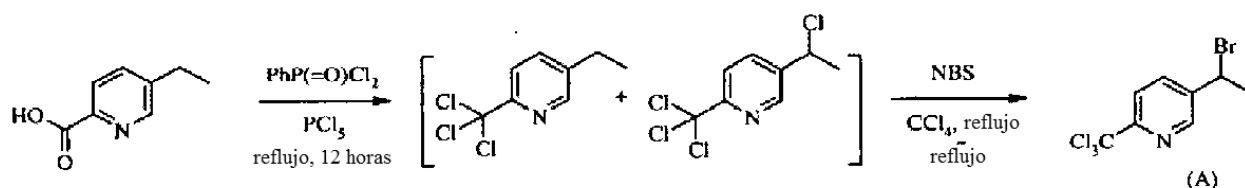


A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (F) (0,16 g, 0,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió 20 por ciento de solución acuosa de carbonato de potasio (1,24 g, 1,8 mmol) a 0 °C bajo agitación. Después de 10 minutos de agitación,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

Ejemplo IV. Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (5).



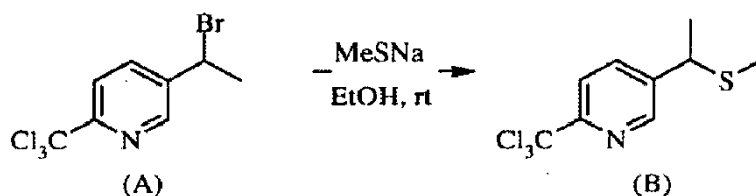
(A)



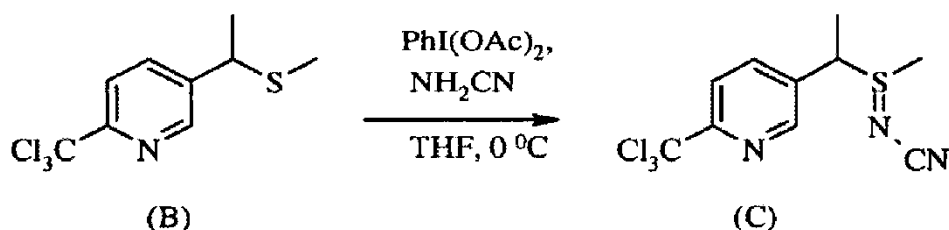
Una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmol), dicloruro de fenilfosfónico (2,8 g, 14,3 mmol), pentacloruro de fósforo (7,7 g, 32 mmol) se agitó y se calentó lentamente. Una vez que se formó el líquido amarillo

claro, la mezcla se calentó hasta reflujo durante toda la noche. Después de enfriar, los componentes volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en solución acuosa saturada de carbonato de sodio enfriada en un baño de hielo-agua. La fase acuosa después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró, y parcialmente se purificó sobre gel de sílice eluido con 10 por ciento de EtOAc en hexano para dar 2,7 g de producto bruto que contenía ambos 5-etil-2-(triclorometil)piridina y 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada de 3: 1 (datos de GC, masas calculadas para  $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$  y  $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$   $[\text{M}]^+$  223 y 257 respectivamente. Experimental 223 y 257 respectivamente).

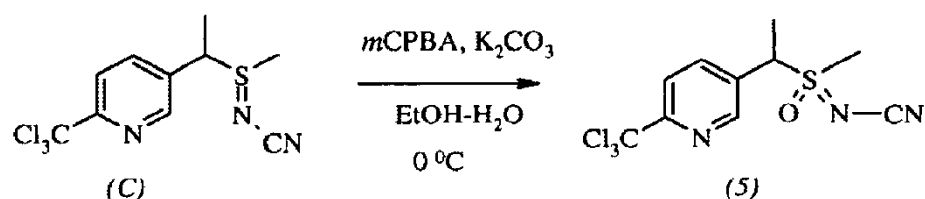
Una mezcla del producto crudo mencionado más arriba (2,6 g) en tetracloruro de carbono (100 ml) después se trató con 80 por ciento de N-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmol) y peróxido de benzoilo (0,66 g, 0,275 mmol) y después se calentó a reflujo durante la noche. El sólido se separó por filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando 4 por ciento de EtOAc en hexano para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) como un sólido de color amarillo. El rendimiento combinado para las dos etapas fue 25 por ciento. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}$   $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  + 266. Experimental 266.

**(B)**

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

**(C)**

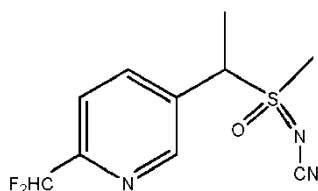
A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) (0,55 g, 2,3 mmol) y cianamida (0,097 g, 2,3 mmol) en THF (7 ml) se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  se añadió diacetato de yodobenceno (0,75 g, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice utilizando 50 por ciento acetona en hexano para dar 0,254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (C) como un sólido blancuzco en 40 por ciento de rendimiento.  $^1\text{H}$  RMN para la mezcla diaestereomérica (300 MHz,  $\text{d}_6$ -acetona)  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 1,88-1,92 (m, 3H).

**(D)**

A una solución agitada de (1E)-metil {1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (C) (0,20 g, 0,65

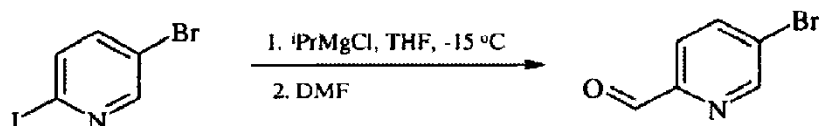
mmol) en etanol (15 ml) se añadió 20 por ciento de solución acuosa de carbonato de potasio (1,3 ml) a 0 °C, seguido por la adición de 80 por ciento de mCPBA. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0 °C y después se desactivó con tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se añadió 1:1 de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado - salmuera (v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando 40 por ciento acetona en hexano para dar 0,10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilideno-cianamida (5) como aceite incoloro en 50 por ciento de rendimiento. <sup>1</sup>HRMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15(q, 1H), 3,37 y 3,28 (2 s, 3H, una mezcla de os grupos diaestereoméricos α-CH3 entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2,03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS [M+1]<sup>+</sup> 328. Experimental 328.

10 Ejemplo V. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenocianamida (6).



(6)

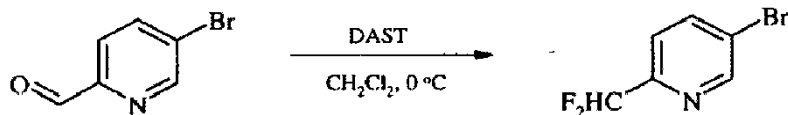
(A)



(A)

A una solución de 2-iodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmol) en THF (100 ml) a -15 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M, 35 ml, 70 mmol) en gotas a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excedió los 0 °C. La reacción se agitó a -15 °C durante 1 hora, después se añadió en gotas DMF (7,5 ml, 97 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excedió los 0 °C. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió en gotas HCl 2N (80 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió NaOH 2 N hasta que se alcanzó el pH 7. La capa orgánica después se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>, 10% EtOAc/hexanos) para dar 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7,3 g, 60 por ciento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

(B)



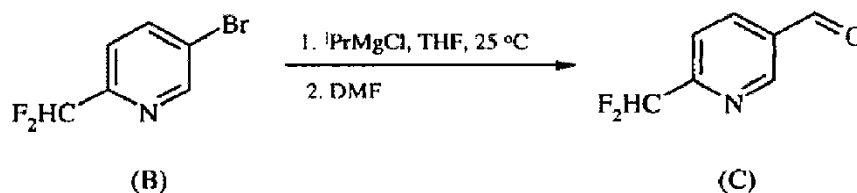
(A)

(B)

25 A una solución enfriada de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) (7,0 g, 38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) a -78 °C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 10,8 ml, 83 mmol). Se dejó que la reacción se entibiara hasta temperatura ambiente en el transcurso de 6 horas, después se desactivó lentamente con H<sub>2</sub>O, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Concentración y purificación por tapón de gel de sílice (eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como cristales marrones (5,3 g, 67 por ciento). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

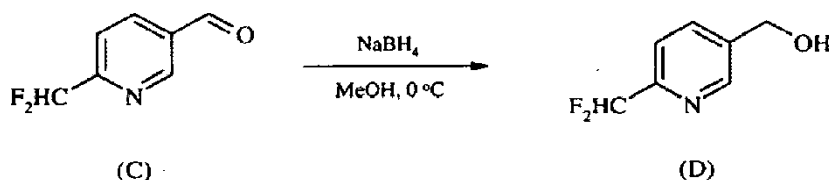
30

(C)



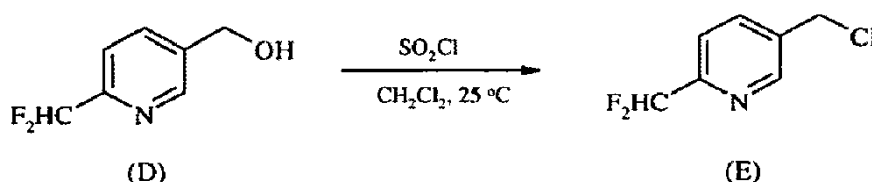
5 A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmol) en THF (40 ml) a 25 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M, 8,6 ml, 17 mmol) en gotas. Se dejó que la reacción se agite durante 2 horas, después se añadió DMF (660 ml, 8,6 mmol) y la reacción se agitó durante 22 horas adicionales. La reacción se desactivó con 2M HCl y se basificó con NaOH 1M hasta que se alcanzó pH 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (10 por ciento EtOAc/hexanos) para dar 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) como un aceite naranja (320 mg, 24 por ciento).

(D)



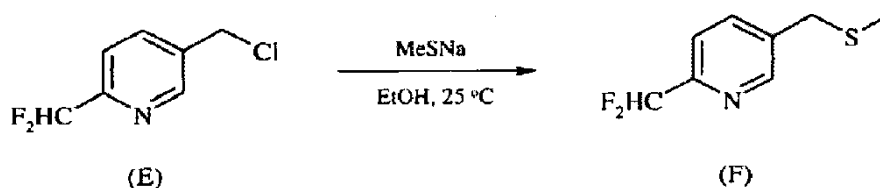
10 A una solución de 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3,2 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se añadió NaBH<sub>4</sub> (60 mg, 1,6 mmol). Se dejó que la reacción se agite durante 30 minutos, después se añadió HCl 2M hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) como un aceite naranja (420 mg, 82 por ciento) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

(E)



20 A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a temperatura ambiente se añadió SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 ml, 3,1 mmol). Se dejó que la reacción se agite durante 1 hora, después la reacción se desactivó lentamente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La solución resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como un aceite marrón rojizo (490 mg, 98%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

(F)

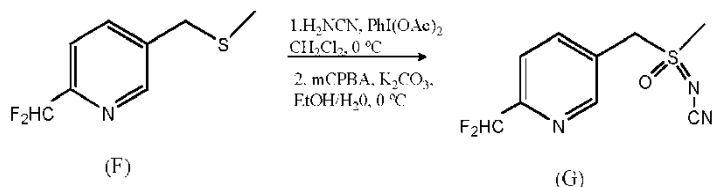


25 A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3,3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmol) en EtOH (3 ml). Se dejó que la reacción se agite durante 9 horas, después la reacción se concentró, se captó en Et<sub>2</sub>O, y se lavó con H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se



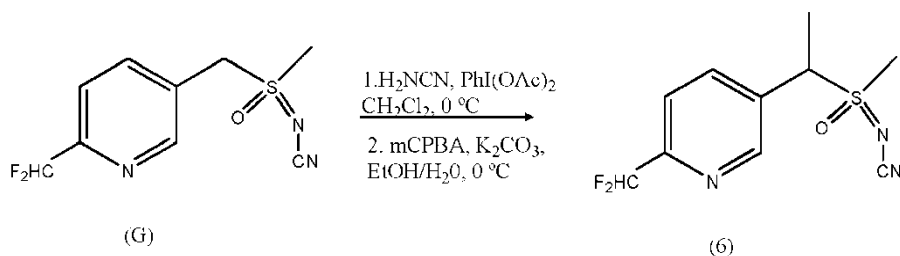
secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 2-difluorometil-5-metiltiometil-piridina (F) como un aceite naranja (422 mg, 81%) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H).

(G)



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

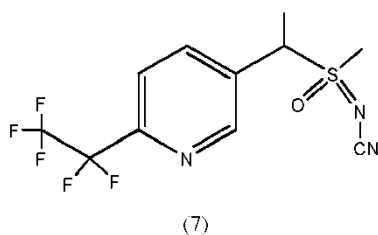
(H)



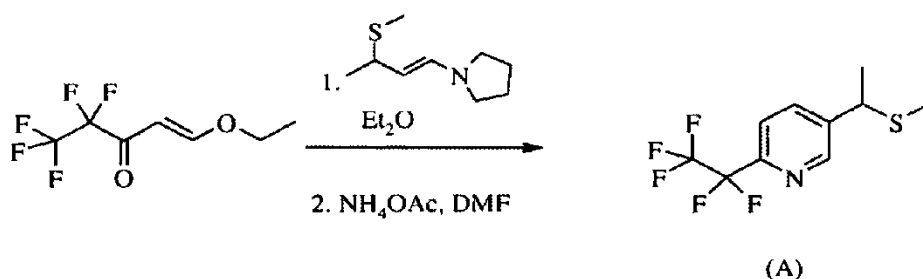
- 10 [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (6) se sintetizó a partir de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (G) en una etapa como se describe en el Ejemplo I. Se aisló como un aceite incoloro (74 por ciento de rendimiento) y una mezcla 1:1 de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de dos diastereómeros) 8,7 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (t, 2H), 4,6 (q, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 6H), LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 260. Experimental 260.

15

Ejemplo VI. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (7).



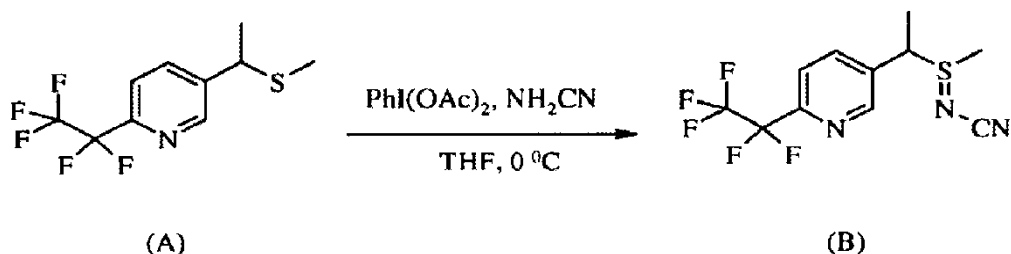
(A)



- 20 (E)-1-etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1,09 g, 5 mmol) éter etílico anhidro (5 ml) se trató con 1-(E)-3-metiltiobut-1-enilpirrolidina (0,85 g, 5 mmol) en 2 ml de éter seco a  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  durante un período de 5 minutos y la reacción se continuó durante 20 minutos. Después se permitió que la temperatura se elevara hasta temperatura ambiente y la reacción se continuó durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió nuevamente en DMF anhidro (5 ml). Se añadió acetato de amonio (0,58 g, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó a

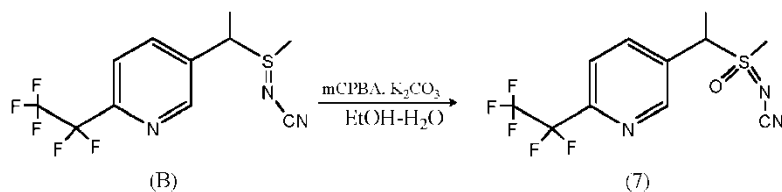
temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano (v/v) para dar 0,16 g de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) deseada como un aceite de color parduzco en 12 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$  271. Experimental 271.

(B)



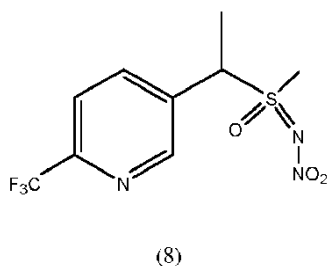
A una solución agitada de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoro-etilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmol) y cian-amida (0,025 g, 0,6 mmol) en THF (3 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió diacetato de yodobenceno (0,19 g, 0,6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó *al vacío* y la mezcla resultante se suspendió salmuera-  $\text{NaHCO}_3$  saturado(9:1), que después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, se concentró, y se secó para dar 0,16 g de (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B) como un aceite parduzco en 85 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$   $[\text{M}]^+$  311,28. Experimental  $[\text{M}-\text{I}]^+$  309,84.

(C)

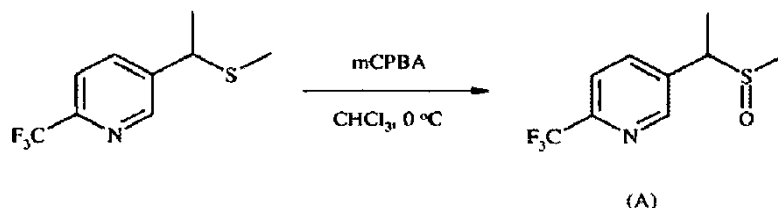


A una solución agitada de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 80 por ciento (0,17 g, ca 0,8 mmol) en etanol (3 ml) enfriada hasta 0 °C se añadió 20 por ciento de carbonato de potasio acuoso (1,0 ml, 1,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Después se añadió de una vez (1-{6-[pentafluoro-etil]piridin-3-il}etil)(metil)- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se desactivó con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se añadió solución de salmuera y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice utilizando 10% acetona en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (v/v) para dar 0,089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (7) como un sólido blanco en 54% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{OS}$   $[\text{M}]^+$  327,28. Experimental  $[\text{M}-1]^+$  325,83.

Ejemplo VII. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]- $\lambda^4$ -sulfanil}etil)piridina (8).

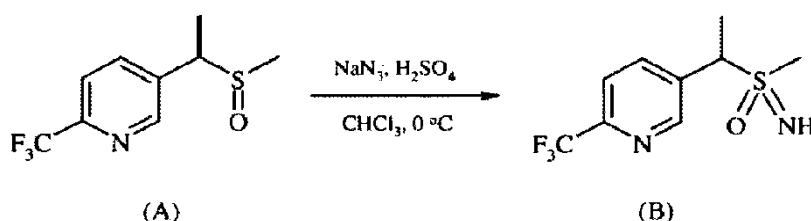


(A)



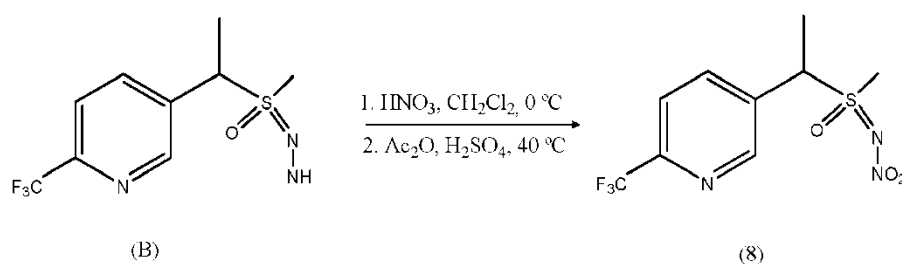
5 A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2,0 g, 9 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) a 0 °C se añadió solución de mCPBA (2,1 g, 10 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (25 ml) durante el transcurso de 1,5 horas. La solución se agitó 2 horas adicionales, después se concentró y se purificó por cromatografía flash (10 por ciento  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 5-(1-metilsulfinil-etil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite amarillo (710 mg, 33 por ciento) y una mezcla ~2:1 de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (diastereómero principal) 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,75 (d, 3H); (diastereómero menor) 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,8 (q, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 238. Experimental 238.

(B)



10 A una solución de 5-(1-metilsulfinil-etil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2,5 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (5 ml) a 0 °C se añadió azida sódica (260 mg, 4,0 mmol) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 ml). La reacción se entibió hasta 55 °C hasta que se observó desprendimiento de gas, después se enfrió de nuevo hasta temperatura ambiente durante toda la noche. El líquido se decantó en un matraz separado y el jarabe residual se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ , se basificó con  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para dar 5-[1-(metilsulfonimidóil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) como un aceite amarillo (130 mg, 20 por ciento) y una mezcla ~ 1:1 de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,0 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$   $[\text{M}]^+$ , 252. Experimental 252.

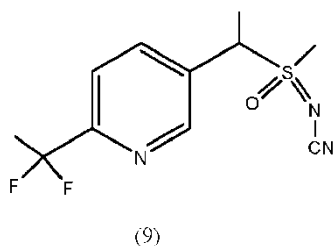
(C)



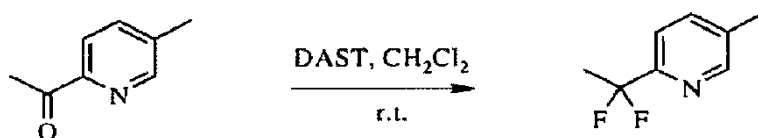
20 A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidóil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0,4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a 0 °C se añadió  $\text{HNO}_3$  (16 ml, 0,4 mmol) en gotas. A la suspensión resultante se añadió anhídrido acético (750 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (5 ml) y la mezcla se calentó hasta 40 °C. La suspensión se volvió lentamente homogénea en el transcurso de 15 minutos. El disolvente después se eliminó y el residuo crudo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$ . Se añadió  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  sólido hasta que se alcanzó pH 8 y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para dar 2-trifluorometil-5-(1-{metil(óxido)-[óxido(oxo)hidrazono]-λ4-sulfanil}etil)piridina (8) como un aceite amarillo (22 mg, 19 por ciento) y una mezcla 1:1 de diastereómeros.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,0 (q, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 298. Experimental 298.

30

Ejemplo VIII. Preparación de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil[(metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (9).



(A)

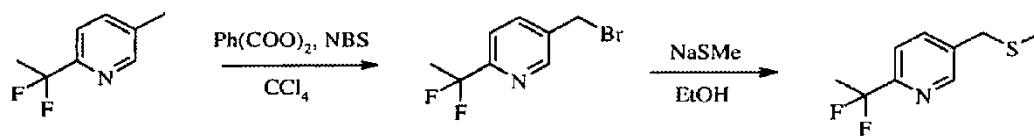


(A)

5 A una solución de 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmol) en tamices moleculares-  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (150 ml) se añadió sulfonilnitrófluoruro de dietilamino (DAST) (25,8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más DAST (12 g, 74 mmol) y la reacción continuó durante dos días más después de lo que se añadió DAST adicional (3,8 g, 23 mmol) y la reacción continuó durante otros 3 días. Después de que la reacción se desactivó lentamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado a  $0^\circ\text{C}$ , la fase orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano para dar 3,91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite parduzco claro en 34 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$   $[\text{M}]^+$  157. Experimental 157.

10

(B)



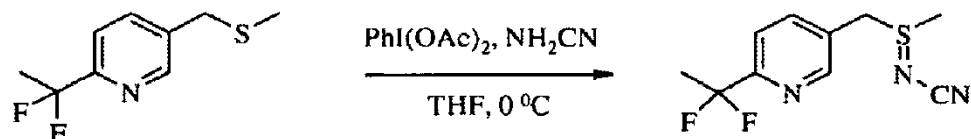
(A)

(B)

15 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 benzilperóxido (0,15 g, 0,63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de que el sólido se eliminó por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se disolvió nuevamente en etanol (40 ml) y se añadió tiometóxido de sodio (1,33 g, 19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla restante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) fue 94 por ciento puro en GC/MS, que se utilizó directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. GC-MS: masa calculada para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$   $[\text{M}]^+$  203. Experimental 203.

20

(C)

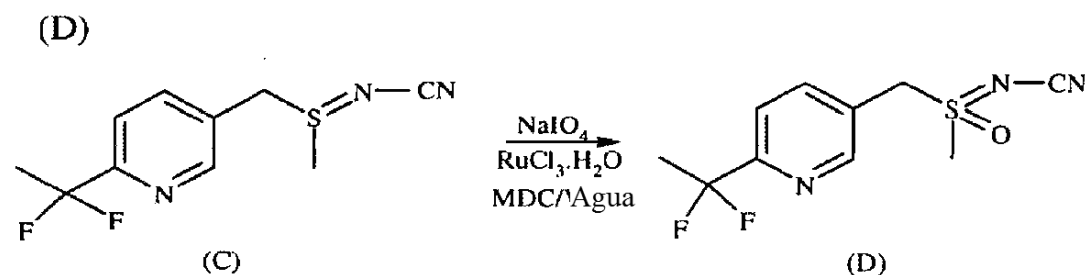


(B)

(C)

25 A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g, 6,0 mmol) y cianamida (0,25 g, 6,0 mmol) en THF (7 ml) enfriada hasta  $0^\circ\text{C}$  se añadió diacetato de yodobenceno (1,93 g, 6,0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *al vacío* y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice utilizando 60 por ciento acetona en hexano (v/v) para dar 1,22 g de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil[(metil)- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (C) (84 por ciento de

rendimiento) como un aceite parduzco que se volvió un sólido parduzco después de reposar en el refrigerador durante toda la noche. LC-MS: masa calculada para  $C_{10}H_{11}F_2N_3S$   $[M]^+$  243,28. Experimental  $[M+1]^+$  244,11.

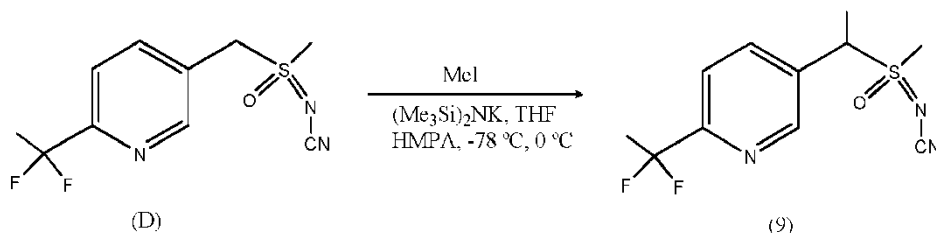


5 A un matraz de base redonda de 100 ml equipado con agitador magnético, embudo de adición, y termómetro se cargó el peryodato de sodio (0,95 g, 4,44 mmol) y agua (12 ml). Después de que el sólido se había disuelto, se añadió 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seguido por tricloruro de rutenio hidratado (0,033 g, 0,15 mmol). [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (C) (0,72 g, 2,96 mmol) disuelta en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió en gotas durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se filtró a través de un papel de filtro para eliminar algunos componentes insolubles. La mezcla después se separó en embudo de separación después se añadió acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dos veces. Los componentes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seco, se filtraron, se concentraron, y se purificaron brevemente sobre gel de sílice con 70 por ciento acetona en hexano para dar 0,652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (D) como un sólido blanco en 87 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para  $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$   $[M]^+$  259,28. Experimental  $[M+1]^+$  260,02.

10

15

(E)



20 A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (D) (0,55 g, 2,0 mmol) y HMPA (0,09 ml, 0,55 mmol) en 20 ml de THF anhidro se añadió bis(trimilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (4,4 ml, 2,2 mmol) a  $-78$  °C en gotas. Después de 45 minutos, se añadió yodometano (0,14 ml, 2,2 mmol) en una porción a través de una jeringa. Diez minutos más tarde, se permitió que la temperatura se eleve hasta  $0$  °C y la mezcla se continuó agitando durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, se diluyó con salmuera, se extrajo una vez cada uno con  $\text{EtOAc}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 0,15 g de la [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil)(metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (9) deseada en 26 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para  $C_{11}H_{13}F_2N_3OS$   $[M]^+$  273,31. Experimental  $[M+1]^+$  274,21.

25

Otros detalles con respecto a los Ejemplos I-VIII y otros compuestos relacionados se proporcionan en la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense 2007/0203191 A1.

Se debe apreciar que las composiciones de esta invención pueden incluir compuestos que pueden existir como uno o más estereoisómeros.

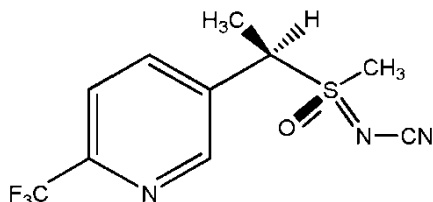
30 Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Por lo tanto las composiciones de la presente invención pueden incluir compuestos de mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros.

35 Los estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales utilizando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

Como ejemplo más particular con respecto a los estereoisómeros, el compuesto de{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida que se describe en el Ejemplo I incluye cuatro estereoisómeros separados. Estos cuatro estereoisómeros definen dos pares de diastereómeros, que para

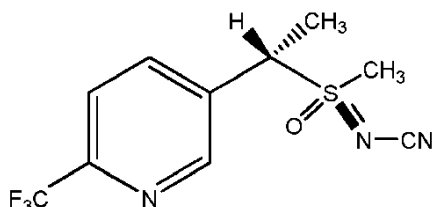
los fines de este documento están etiquetados como grupos de diastereómeros A y B. El grupo de diastereómero A está definido por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (A<sup>1</sup>) y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (A<sup>2</sup>) como se representa a continuación.

5 Grupo de diastereómero A



A<sup>1</sup>

{(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (A<sup>1</sup>)

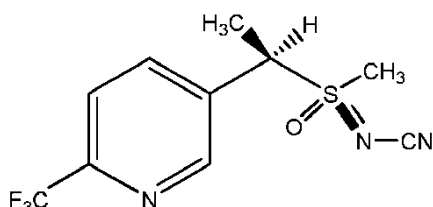


A<sup>2</sup>

{(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (A<sup>2</sup>)

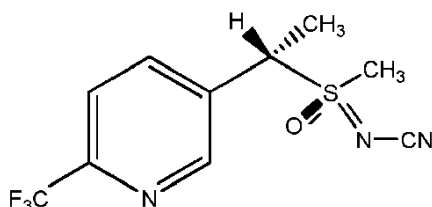
10 El grupo diastereómero B está definido por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B<sup>1</sup>) y {{{(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B<sup>2</sup>) como se representa a continuación.

Grupo de diastereómero B



B<sup>1</sup>

15 {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B<sup>1</sup>)



B<sup>2</sup>

{(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida (B<sup>2</sup>)

20 Después de la síntesis inicial del compuesto de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida, los grupos de diastereoisómeros (A) y (B) están presentes en una mezcla aproximada 1: 2. Sin embargo, se ha sido descubierto que se produce una conversión entre los grupos de diastereoisómeros (A) y (B) en el tiempo. Por ejemplo, como se establece en el Ejemplo IX a continuación, la presencia del grupo diastereómero A aumenta significativamente como resultado de la exposición a temperaturas elevadas con el tiempo, lo que

presenta problemas de estabilidad física y química con respecto a las composiciones que incluyen el compuesto de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il] etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida.

Ahora se ha descubierto sorprendentemente que la adición de pequeñas cantidades de uno o más ácidos orgánicos o las sales de los mismos a un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) estabiliza sustancialmente la relación entre los estereoisómeros del compuesto. En una forma, la adición de ácido orgánico mantiene la relación entre dos pares de diastereómeros. El ácido orgánico es un ácido carboxílico seleccionado del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico o, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico. Como se utiliza en la presente memoria, la "sal" de un ácido carboxílico se refiere a un compuesto en el que el hidrógeno del ácido se sustituye por un metal o sus equivalentes al tiempo que conserva el mismo resto orgánico que el ácido carboxílico. Los ejemplos de metales que pueden ser experimentales en las sales incluyen, pero no se limitan a, potasio, sodio, litio, calcio, y aluminio. En una forma particular, la sal es una sal de citrato de ácido cítrico. Los ejemplos no limitantes de sales de citrato incluyen citrato de sodio, citrato trisódico dihidratado, citrato de sodio dihidratado, citrato de potasio, citrato de litio y mezclas de los mismos. En otra forma, la sal es una sal de flato hidrógeno de potasio de ácido oftálico. Aún así, se contempla que la sal también puede ser proporcionada en una o más formas alternativas.

La composición incluye un compuesto o una mezcla de compuestos según la fórmula (I) y un ácido carboxílico o una sal del mismo. En una forma, la composición incluye una proporción, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo de alrededor de 300: 1 a aproximadamente 10: 1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo es de aproximadamente 280: 1 a aproximadamente 20: 1. En aún otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo es de aproximadamente 260: 1 a aproximadamente 30: 1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo es de aproximadamente 250: 1 a aproximadamente 40: 1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo es de aproximadamente 245: 1 a aproximadamente 45: 1. En aún otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto según la fórmula (I) y el ácido carboxílico o sal del mismo es de aproximadamente 240: 1 a aproximadamente 48: 1.

La composición puede incluir un compuesto según la fórmula (I) en una mezcla de isómeros. Más particularmente, la mezcla de isómeros está definida por dos pares de diastereómeros. En una forma de esta realización, los dos pares de diastereoisómeros están presentes en una relación de aproximadamente 2: 1. Sin embargo, se contemplan valores alternativos para la relación entre los diastereoisómeros. Por ejemplo, los dos pares de diastereoisómeros pueden estar presentes en una relación de aproximadamente 1: 4 a aproximadamente 12: 1, de aproximadamente 1: 2 a aproximadamente 8: 1 o de aproximadamente 1: 1 a aproximadamente 4: 1. En un aspecto de esta realización, la adición del ácido carboxílico o sal del mismo a la composición mantiene sustancialmente la relación entre los dos pares de diastereoisómeros en un período de tiempo. Los ejemplos no limitativos del período de tiempo que la relación se mantiene puede ser al menos dos semanas, al menos un mes, al menos tres meses, al menos seis meses o, al menos, 12 meses o más. Sin embargo, se contemplan valores alternativos para el período de tiempo en que se mantiene la relación. En otro aspecto de esta realización, la relación entre los dos pares de diastereoisómeros se mantiene sustancialmente durante al menos dos semanas cuando la composición está en presencia de temperaturas por encima de ambiente, que como se usa en la presente memoria significa entre 18 a 28 ° C. Como uno no ejemplo no limitativo, la temperatura por encima de ambiente está en el intervalo de 50-60 ° C, aunque se contemplan rangos alternativos para la temperatura por encima de ambiente, así como el período de tiempo en que se mantienen las proporciones.

Las composiciones de esta invención también pueden estar provistas de un vehículo inerte fitológicamente aceptable en forma de aerosoles, tratamientos tópicos, geles, revestimientos de semillas, microcapsulaciones, captación sistémica, cebos, marcas auriculares, bolos, nebulizadores, fumigantes aerosoles, polvos y muchos otros. Típicamente, las formulaciones se aplican en forma de suspensiones o emulsiones acuosas. Tales suspensiones o emulsiones se producen a partir de formulaciones soluble en agua, suspendibles en agua, o emulsionables que son (1) sólidas, generalmente conocidas como polvos humectables o gránulos dispersables en agua o (2) líquidas, generalmente conocidas como concentrados emulsionables, emulsiones acuosas, concentrados en suspensión y cápsulas suspendidas en agua que contienen la composición. Como se apreciará fácilmente, se puede utilizar cualquier material al que se puede añadir la composición, siempre que den la utilidad deseada sin una interferencia significativa con la actividad de la composición como plaguicida.

Los polvos humectables, que se pueden compactar, extruir o procesar a través de una dispersión en agua seguido de secado por pulverización o de aglomeración de lecho fluido para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de la composición, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración de la composición en el polvo humectable es usualmente de 10 por ciento a 90 por ciento en peso en base al peso total del polvo humectable, más preferiblemente 25 por ciento en peso a 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones de polvos humectables, la composición se puede combinar con cualquier sólido finamente dividido, tales como profilita, talco, tiza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En tales operaciones, el vehículo finamente dividido y tensioactivos se mezclan habitualmente con la composición y son molidos.

- Los concentrados emulsionables de la composición comprenden una concentración conveniente, tal como de 5 por ciento en peso a 75 por ciento en peso de la composición, en un líquido adecuado, en base al peso total del concentrado. La composición se disuelve en un vehículo inerte, que es agua, un disolvente miscible en agua, un disolvente inmiscible en agua, o una mezcla de los mismos y emulsionantes. Los concentrados pueden ser diluidos con agua y aceite para formar mezclas de pulverización en forma de emulsiones de aceite en agua. Los disolventes orgánicos útiles incluyen porciones aromáticas, especialmente porciones naftalénicas de alto punto de ebullición y olefínicas de petróleo tales como nafta aromática pesada. Otros disolventes orgánicos también se pueden utilizar, tal como, por ejemplo, disolventes terpénicos, incluyendo derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y complejos de alcoholes, tales como 2-etoxietanol.
- Los emulsionantes que se pueden emplear ventajosamente en el presente documento pueden ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica e incluyen diversos tensioactivos no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una mezcla de dos o más emulsionantes.
- Los ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres productos de polialquilenglicol y productos de condensación de alquil y aril fenoles o, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido etileno, óxidos de propileno tales como los alquil fenoles etoxilado y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o poliooquilquileno. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos alquilaryl sulfónicos, sales solubles en aceite o éteres de poliglicol sulfatado y sales apropiadas de éter poliglicólico fosfatado.
- Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear en la preparación de los concentrados emulsionables de la composición son los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones mixtas de naftaleno, aceites minerales, líquidos orgánicos sustituidos aromáticos tales como ftalato de dioctilo; queroseno; dialquil amidas de diversos ácidos grasos, en particular las dimetil amidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como el éter n-butílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, y el éter metílico de trietilenglicol y similares.
- Las mezclas de dos o más líquidos orgánicos se pueden emplear también en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos preferidos incluyen, fracciones de propil benceno y xileno, siendo los más preferidos las fracciones de propilbenceno. Los agentes emulsionantes de superficie activa se emplean típicamente en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0,1 a 20 por ciento en peso en base al peso combinado del agente emulsionante con la composición. Las formulaciones que comprenden la composición de la presente invención también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, acaricidas, insecticidas, reguladores del crecimiento vegetal, otros fungicidas, otros compuestos biológicamente activos y utilizados en la agricultura.
- Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de la composición, dispersas en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de 5 a 50 por ciento de peso, en base al peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones acuosas se preparan mezclando vigorosamente la composición de la presente invención, o su solución, en un vehículo compuesto de agua y tensioactivos elegidos entre los mismos tipos debatidos anteriormente. Otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, también se pueden añadir para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Los ejemplos de suspensiones acuosas incluyen suspensiones de gotitas de aceite (EW), sólidos (SC), y cápsulas (CS).
- La composición también se puede aplicar como formulaciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granulares contienen normalmente de 0,5 a 10 por ciento en peso, en base al peso total de la formulación granular de la composición, dispersas en un vehículo inerte que consiste enteramente o en gran parte de material inerte gruesamente dividido tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia poco costosa similar. Tales formulaciones se preparan por lo general por dilución de la composición en un disolvente adecuado y aplicándola a un vehículo granular que ha sido preformado al tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de 0,5 a 3 mm. Un disolvente adecuado es un disolvente en el que el compuesto es sustancialmente o completamente soluble. Tales formulaciones se pueden preparar también haciendo una masa o pasta del vehículo y la composición y disolvente, y triturando y secando para obtener la partícula granular deseada.
- La composición de la presente invención también se puede aplicar como un gránulo dispersable en agua, o formulación fluida seca. Los gránulos dispersables en agua contienen típicamente de 10 a 70 por ciento de la composición, en base al peso total de la formulación. Tales formulaciones se obtienen normalmente a través de la mezcla y / o pulverización de la mezcla en un vehículo con la adición de un agente dispersante y / o humectante, y la combinación con agua para formar una mezcla adecuada para su posterior procesamiento utilizando tecnologías de granulación bien conocidas, tales como granulación en cubeta, extrusión, secado por pulverización, aglomeración en lecho fluido, y similares.
- Los polvos que contienen la composición pueden prepararse mezclando íntimamente la composición con un vehículo agrícola en polvo adecuado, tal como, por ejemplo, arcilla de caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente de 1 a 10 por ciento en peso de la composición, en base al peso total del polvo. Los polvos se pueden preparar también mediante la impregnación de la composición en un vehículo de una manera similar a la descrita para gránulos más arriba.



Las formulaciones de la presente invención pueden contener adicionalmente agentes tensioactivos adyuvantes para potenciar la deposición, humectación y penetración de la composición sobre el cultivo y organismo diana. Estos tensioactivos adyuvantes se pueden emplear opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla de tanque. La cantidad de tensioactivo coadyuvante variará típicamente de 0,01 a 1,0 por ciento en volumen, en base a un volumen de agua de pulverización, preferiblemente 0,05 a 0,5 volumen por ciento. Los tensioactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintético o naturales etoxilados, sales de ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y mezclas de tensioactivos con aceites vegetales o minerales.

Ejemplo IX. Estabilidad de la composición que incluye {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida.

Una composición (i) que tenía un volumen total de 1 litro (~1100 g peso total) se preparó añadiendo primero el agua desionizada a un vaso de precipitados limpio equipado con un agitador mecánico. Los siguientes ingredientes se añadieron después al vaso de precipitados, en ningún orden en particular, bajo agitación continua: 3,5 g de Agnique® DFM 112S, un antiespumante a base de silicio disponible comercialmente de Cognis Grupo, con sede en Monheim, Alemania; 20 g de Tersperse® 2500, un agente tensioactivo polimérico comercialmente disponible de Huntsman Performance Products, 10003 Woodloch Forest Drive, The Woodlands, TX 77380; 30 g de Morwet® D-360, un tensioactivo disponible comercialmente de Akzo Nobel Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 20 g de Etilan® NS 500 LQ, un tensioactivo comercialmente disponible de Akzo Nobel Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 40 g de propilenglicol; 1 g de Proxel® GXL, una solución microbiostat disponible comercialmente de Arch Chemicals, Inc., 1955 Lake Drive, Suite 100, Smyrna, GA 30080. 240 g de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil) óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida después se añadió al vaso de precipitados, seguido por la adición de 10 g de Avicel® CL-611, un estabilizante disponible comercialmente de FMC BioPolymer, 1735 Market Street, Filadelfia, PA 19103, y 2 g de Kelzan, una goma de xantano comercialmente disponible de CP Kelco, 1000 Parkwood Circle, suite 1000, Atlanta, GA 30339. Los ingredientes se agitaron hasta que se obtuvo una mezcla homogénea. La mezcla a continuación se molió con un molino de vidrio hasta un tamaño medio de partícula de 3-5 mm.

La formulación final de la composición (i) se expone en la Tabla 1.

Tabla 1

| Composición (i)   |       |
|---|-------|
| Ingredientes  | g/l   |
| {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida | 240   |
| Agnique® DFM 112S   | 3,5   |
| Avicel® CL-611  | 10    |
| Tersperse® 2500   | 20    |
| Morwet® D-360   | 30    |
| Etilan® NS 500 LQ   | 20    |
| Propilenglicol  | 40    |
| Proxel® GXL   | 1     |
| Kelzan®   | 2     |
| Agua  | resto |

Se recogieron dos muestras de 20 ml de la composición (i) y se almacenaron de manera individual a temperatura ambiente y 54 ° C durante un período de dos semanas en frascos de vidrio sellados de 1 oz. Después de dos semanas, las muestras se recogieron y se ensayaron por cromatografía para medir la relación entre los grupos de diastereómeros A y B de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida en la composición (i) . Los resultados del análisis de cromatografía se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

| Relaciones de diastereómero de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida en la composición (i) después de dos semanas de almacenamiento. |                         |          |
|---|-------------------------|----------|
| Grupo de diastereómero:   | Temperatura ambiente, % | 54 °C, % |
| A   | 37,7                    | 98,5     |
| B   | 62,3                    | 1,5      |

Ejemplo X. Estabilidad de las composiciones que incluyen {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida y un ácido orgánico o una sal del mismo.

- 5 Las composiciones (ii) - (xii) donde cada una tenía un volumen total 1 litro (~ 1100 g) se prepararon de forma individual en la forma establecida anteriormente con respecto al ejemplo IX. Cada una de las composiciones (ii) - (xii) incluían los ingredientes de la composición (i) y, con la excepción de agua, cada ingrediente se proporciona en la misma cantidad. En contraste con la preparación de la composición (i) , sin embargo, se añadió una pequeña cantidad de un ácido orgánico o una sal de ácido orgánico a cada una de las composiciones (ii) - (xii) antes de que se añadieran 240 g de {1-[6-(trifluorometil) piridin-3-il]etil}-(metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida, 10 g de Avicel® CL-611 y 2 g de Kelzan. Las formulaciones finales de las composiciones de (ii) - (xii) se exponen en la Tabla 3, donde el ácido orgánico específico / sal y la cantidad de los mismos para cada una de las composiciones (ii) - (xii) se exponen en la Tabla 4.

Tabla 3

| Composiciones (ii)-(xii)   |       |
|--|-------|
| Ingredientes   | g/l   |
| {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil} (metil)óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida | 240   |
| Agnique® DFM 112S  | 3,5   |
| Avicel® CL-611   | 10    |
| Tersperse® 2500  | 20    |
| Morwet® D-360  | 30    |
| Etilan® NS 500 LQ  | 20    |
| Propilenglicol   | 40    |
| Proxel® GXL  | 1     |
| Kelzan®  | 2     |
| Ácido orgánico/sal   | **    |
| Agua   | Resto |

Tabla 4

| Ácidos orgánicos/sales de las composiciones (ii)-(xii) |                               |     |
|--|-------------------------------|-----|
| Composición  | Ácido orgánico/sal            | g/l |
| ii   | Ácido cítrico                 | 1   |
| iii  | Ácido cítrico                 | 2   |
| iv   | Ácido cítrico                 | 5   |
| v  | Fatalato hidrógeno de potasio | 1   |
| vi   | Fatalato hidrógeno de potasio | 5   |
| vii  | DL-ácido málico               | 1,3 |
| viii   | Ácido tartárico               | 1,5 |
| ix   | Ácido maleico                 | 1,2 |
| x  | Ácido malónico                | 1   |
| xi   | Ácido láctico                 | 1   |
| xii  | Ácido succínico               | 1,2 |

5

Se recogieron dos muestras de 20 ml de cada una de las composiciones (ii) - (xii) y se almacenaron individualmente en 5 °C y 54 °C durante un período de dos semanas en frascos de vidrio sellados de 1 oz. Después de dos semanas, las muestras se recogieron y por ensayaron por cromatografía para medir la relación entre los grupos de diastereómeros A y B de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ<sup>4</sup>-sulfanilidenecianamida en las composiciones (ii) - (xii). Los resultados del análisis de cromatografía se proporcionan en la Tabla 5, que también indica el pH de cada composición y el porcentaje en peso, basado en el peso total de la respectiva composición, del compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- k<sup>4</sup>-sulfanilidenecianamida.

Tabla 5

| Composición | 5 °C, 2 semanas |      |      |                    | 54 °C, 2 semanas |      |      |                    |
|-------------|-----------------|------|------|--------------------|------------------|------|------|--------------------|
|             | A%              | B%   | pH   | Ensayo total, %p/p | A%               | B%   | pH   | Ensayo total, %p/p |
| ii          | 33,9            | 66,1 | 4,15 | 22,3               | 36,8             | 63,4 | 4,22 | 21,9               |
| iii         | 37,4            | 62,6 | 3,90 | 22,5               | 38,9             | 61,1 | 3,80 | 22,5               |
| iv          | 33,9            | 66,1 | 3,28 | 22,1               | 34,4             | 65,6 | 3,37 | 21,6               |
| v           | 34,0            | 66,0 | 4,56 | 21,9               | 46,6             | 53,4 | 4,88 | 21,6               |
| vi          | 33,9            | 66,1 | 4,59 | 21,6               | 41,8             | 58,2 | 4,62 | 21,3               |
| vii         | 37,4            | 62,6 | 3,99 | 22,4               | 39,0             | 61,0 | 3,86 | 22,5               |
| viii        | 37,4            | 62,6 | 3,73 | 22,5               | 38,4             | 61,6 | 3,65 | 22,4               |

| Composición | 5 °C, 2 semanas |      |      |                    | 54 °C, 2 semanas |      |      |                    |
|-------------|-----------------|------|------|--------------------|------------------|------|------|--------------------|
|             | A%              | B%   | pH   | Ensayo total, %p/p | A%               | B%   | pH   | Ensayo total, %p/p |
| ix          | 37,4            | 62,6 | 3,77 | 22,4               | 38,9             | 61,1 | 3,80 | 22,4               |
| x           | 37,4            | 62,6 | 3,91 | 22,4               | 39,2             | 60,8 | 3,91 | 22,7               |
| xi          | 37,4            | 62,6 | 4,38 | 22,6               | 42,5             | 57,5 | 4,32 | 22,6               |
| xii         | 37,4            | 62,6 | 4,39 | 22,5               | 41,7             | 58,3 | 4,29 | 22,6               |

Debe apreciarse que los ejemplos anteriores son para propósitos de ilustración y no están destinados a ser interpretados como limitación de la invención descrita en este documento a solamente las realizaciones descritas en estos ejemplos.

- 5 Por ejemplo, se contempla que el compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)-óxido- $\lambda^4$ -sulfanilidenocianamida en las composiciones (ii) - (xii) podría ser sustituido con uno o una mezcla de los compuestos de acuerdo a la fórmula (I) o con un ácido carboxílico alternativo o sal del mismo. Del mismo modo, se contempla que las composiciones podrían prepararse con uno o más co-ingredientes además de o en lugar de los proporcionados en los Ejemplo.

#### Utilidad del insecticida

- 10 Las composiciones descritas en este documento son útiles para el control de invertebrados, incluyendo insectos. Por lo tanto, la presente invención también se dirige a un procedimiento no terapéutico para inhibir un insecto que comprende utilizar la composición como insecticida, es decir, aplicar una cantidad inhibidora de insectos de la composición a un locus del insecto, al área a ser protegida, o directamente sobre el insecto a ser controlado. Las composiciones de la invención también se pueden usar para controlar otras plagas de invertebrados, tales como ácaros y nematodos.

15 El "locus" de los insectos u otras plagas es un término que se utiliza en este documento para hacer referencia al entorno en el que los insectos u otras plagas viven o donde están presentes sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, la comida que comen, o los objetos que contactan. Por ejemplo, los insectos que comen, dañan o contactan comestibles, productos básicos, ornamentales, plantas de césped o de pasto se pueden controlar mediante la aplicación de las composiciones a la semilla de la planta antes de la plantación, a la plántula, o gajo que se planta, hojas, tallos, frutas, cereales y / o raíces, o al suelo o cualquier otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo. La protección de estas plantas contra virus, hongos o enfermedades por bacterias también puede conseguirse indirectamente mediante el control de plagas que se alimentan de savia, tales como mosca blanca, saltamontes, áfido y ácaro araña. Tales plantas incluyen las que se crían a través de los enfoques convencionales y que están modificadas genéticamente utilizando la biotecnología moderna para ganar rasgos resistentes a insectos, resistentes a herbicidas, mejora de nutrición, y / o cualquier otro rasgo beneficioso.

20 Se contempla que las composiciones también podrían ser útiles para proteger textiles, papel, granos almacenados, semillas y otros productos alimenticios, casas y otros bienes inmuebles que podrán ser ocupados por los seres humanos y / o compañía, granja, rancho, zoológico, u otros animales, mediante la aplicación de una composición activa a o de cerca de tales objetos. Los animales domésticos, edificios o seres humanos podrían ser protegidos con las composiciones mediante el control de plagas de invertebrados y / o nematodos que son parásitos o son capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Dichas plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y gusanos del corazón. Las aplicaciones no agronómicas incluyen también el control de plagas de invertebrados en bosques, en patios, a lo largo de los lados de la carretera y derecho de paso del ferrocarril.

35 El término "inhibir un insecto" se refiere a una disminución en el número de insectos vivos, o una disminución en el número de huevos de insectos viables. El grado de reducción logrado por una composición depende, por supuesto, de la tasa de aplicación de la composición, la composición particular usada, y las especies de insectos diana. Al menos se debe utilizar una cantidad de inactivación. El término "cantidad inactivadora de insectos" se utiliza para describir la cantidad, que es suficiente para causar una reducción medible en la población de insectos tratada. Generalmente se utiliza una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 ppm en peso del compuesto activo. Por ejemplo, los insectos u otras plagas que pueden ser inhibidos incluyen, pero no se limitan a:

45 Lepidópteros - *Heliothis* spp., *Helicoverpa* spp., Spodoptera spp., *Mythimna* unipuncta, *Agrotis* ipsilon, *Earias* spp., *Euxoa* auxiliaris, *Trichoplusia ni*, *Anticarsia gemmatalis*, *Rachiplusia nu*, *Plutella xylostela*, *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., *Leptinotarsadecemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium* spp.

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

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

Tisanópteros - *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis* Isoptera -- *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes virginicus*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes frenchi*, *Shedorhinotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes banyulensis*,  
15 *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes* spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Microtermes* spp.

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

Himenópteros -- *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp.,  
20 *Camponotus* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma* sessile, *Tetramorium* spp., *Xylocapa* spp., *Vespa* spp., *Polistes* spp.

Malófagos (piojos masticadores)

Anópluros (piojos chupadores) - *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

Ortópteros (saltamontes, grillos) - *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Grylotalpidae* (grillos topo).

25 Blattoidea (cucarachas) -- *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supela longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*, Siphonaptera -- *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*

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

Nematodos - *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp.,  
*Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Criconemela ornata*, *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

35 La cantidad real de la composición que debe ser aplicada a los lugares de los insectos y ácaros no es crítica y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica a la vista de los ejemplos anteriores. En general, se espera que las concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso del compuesto proporcionen buen control. Con muchos de los compuestos, las concentraciones de 100 a 1500 ppm serán suficientes.

40 El locus al cual se aplica una composición puede ser cualquier locus habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos de vegetales, árboles frutales y de nueces, viñas, plantas ornamentales, animales domésticos, superficies interiores o exteriores de edificios, y el suelo alrededor de edificios.

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

45 El movimiento sistémico de las composiciones de la invención en las plantas se puede utilizar para controlar las plagas en una porción de la planta mediante la aplicación de las composiciones a una parte diferente de la misma. Por ejemplo, el control de insectos que se alimentan de hojas puede ser controlado por riego por goteo o aplicación a surcos, o mediante el tratamiento de la semilla antes de la siembra. El tratamiento de semillas se puede aplicar a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas de las germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras proteínas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a herbicidas, tales como semilla "Roundup Ready®", o aquellas con genes foráneos "apilados" que expresan proteínas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejoramiento de nutrición y / o cualquier otro rasgo  
50 beneficioso.

La composición también se puede proporcionar como una formulación de cebo insecticida incluyendo atrayentes y / o estimulantes de la alimentación que se pueden utilizar para aumentar la eficacia de las composiciones contra plagas de insectos en un dispositivo tal como trampa, estación de cebo, y similares. La formulación de cebo suele ser un sólido, semisólido (incluyendo gel) o matriz de cebo líquido que incluye los estimulantes y uno o más insecticidas no microencapsulados o microencapsulados en una cantidad eficaz para actuar como agentes de eliminación.

Las composiciones de la presente invención se aplican a menudo junto con uno o más de otros insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener el control de una variedad más amplia de enfermedades por plagas y malezas. Cuando se utilizan conjuntamente con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, las composiciones actualmente reivindicadas se pueden formular con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclarse en el tanque con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicarse secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

Algunos de los insecticidas que se pueden emplear beneficiosamente en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos tales como allosamidina y turingiensina; *insecticidas de lactonas macrocíclicas* tales como espinosad, 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, milbemicinoxima y moxidectina; *insecticidas arsenicales* 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 de los montecillos de abetos de Douglas, NPV de la polilla gitana, NPV de *Helicoverpa zea*, virus de la granulosis de la polilla india de los frutos secos, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, NPV de *Spodoptera exigua*, factor oostático modulador de tripsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*, *insecticidas protectores incorporados a plantas* tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35 y VIP3A; *insecticidas botánicos* tales como anabasina, azadirachtina, 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 carbaryl; *insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo* tales como benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* tales como dimitan, dimetilan, hiuincarb y pirimicarb; *insecticidas de carbamato de oxima*, tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tidocarb y tiofanox; *insecticidas de metilcarbamato de fenilo* tales como allixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xilicarb; *insecticidas de dinitrofenol* tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de flúor* tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfluramid; *insecticidas de formamida* tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroforno, 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 bistrifluron, buprofezina, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron y triflumuron; *mímicos de la hormona juvenil* tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; *hormonas juveniles* tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de la muda* tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de la muda* tales como a-ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de la muda* tales como fiofenolano; *precocenos* tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores del crecimiento de los insectos sin clasificar* tales como diciclanilo; *insecticidas análogos a la nereistoxina* tales como bensultap, cartap, tiocyclam y tiosultap; *insecticidas nicotínicos* tales como flonicamida; *insecticidas de nitroguanidina* tales como clotianidina, dinotefurano, imidacloprida y tiametoxam; *insecticidas de nitrometileno* tales como nitenpiram y nitiazina; *insecticidas de piridilmetilamina* tales como acetamiprida, imidacloprida, nitenpiram y tiacloprida; *insecticidas de organocloro* tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; *insecticidas de ciclodieno* tales como aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfano, endrina, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzano, isodrina, kelevan y mirex; *insecticidas de organofosfato* tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxfos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; *insecticidas de organotiofosfato* tales como dioxabenzofos, fosmetilano y pentoato; *insecticidas de organotiofosfatos alifáticos* tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-metilo, demeton-O-metilo, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfon, disulfoton, etion, etoprofos, PSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos y tiometon; *insecticidas de organotiofosfatos de amida alifáticos* tales como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotion; *insecticidas de organotiofosfatos de oxima* tales como clorfoxim, foxim y

foxim-metilo; *insecticidas de organotiofosfatos heterocíclicos* tales como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosadona, piraclufos, piridafention y quinothion; *insecticidas de organotiofosfatos de benzotiopirano* tales como ditiofos y tiofos; *insecticidas de organotiofosfatos de benzotriazina* tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfatos de isoindol* tales como dialifos y fosmet; *insecticidas de organotiofosfatos de isoxazol* tales como isoxation y zolaprosfos; *insecticidas de organotiofosfatos de pirazolopirimidina* tales como clorprazofos y pirazofos; *insecticidas de organotiofosfatos de piridina* tales como clorpirifos y clorpirifos-metilo; *insecticidas de organotiofosfatos de pirimidina* tales como butatiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; *insecticidas de organotiofosfatos de quinoxalina* tales como quinalfos y quinalfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfatos de tiadiazol* tales como atidation, litidation, metidation y protidation; *insecticidas de organotiofosfatos de triazol* tales como isazofos y triazofos; *insecticidas de organotiofosfatos de fenilo* tales como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofention, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrotion, fensulfotion, fention, fention-etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, paration-metilo, fencaptan, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; *insecticidas de fosfonato* tales como butonato y triclorfon; *insecticidas de fosfonotioato* tales como mecarfon; *insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo* tales como fonofos y tricloronat; *insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo* tales como cianofenfos, EPN y leptofos; *insecticidas de fosforamidato* tales como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; *insecticidas de fosforamidotioato* tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; *insecticidas de fosforodiamida* tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradan; *insecticidas de oxadiazina* tales como indoxacarb; *insecticidas de ftalimida* tales como dialifos, fosmet y tetrametrina; *insecticidas de pirazol* tales como acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; *insecticidas de ésteres piretroides* tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teralletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; *insecticidas de ésteres piretroides* tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofen; *insecticidas de pirimidinamina* tales como flufenimer y pirimidifen; *insecticidas de pirrol* tales como clorfenapir; *insecticidas de ácido tetrónico* tales como espirodiclofeno, espiromesifeno y espirotetramat; *insecticidas de tiourea* tales como diafentiuron; *insecticidas de urea* tales como flucofuron y sulcofuron; e *insecticidas sin clasificar* tales como AKD-3088, closantel, crotamiton, ciflumetofeno, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquina, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnon, IKI-2002, isoprotiolano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, NNI-9850, NNI-0101, pimetozina, piridaqben, piridalilo, Qcide, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triarateno y triazamato, y cualesquiera combinaciones de los mismos.

Algunos de los fungicidas que se pueden emplear de manera beneficiosa en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal sulfonato de bencilaminobenceno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalida, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxina, carpopamida, carvona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofen, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ión difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditionon, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, dodina base libre, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, flupicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, kasugamicina, hidrato de hidrocloreuro de kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronilo, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mephenoxam, metalaxilo-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, ofurace, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilnona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, hidroxiquinolin-sulfato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreuro de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazida, protioconazol, piraclostrobin, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilon, quinoxiamina, quinoxifeno, quintozeno, 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, tolclufos-metilo, toliifluanida, triadimefon, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol,

triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)-etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianato de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentaluron, benzamacrilo, benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacrilo, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato sulfato de cadmio, calcio, cobre y cinc, carbamorph, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenil-salicilato) de cobre, cromato de cobre o cinc, cufraneb, hidracinio sulfato cúprico, cuprobam, ciclafuramida, cipendazol, ciprofuram, decafentín, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocón, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfos, dodicín, draxozolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 32394, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfós, isovalediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolín, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenil-itaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifen, protiocarb; hidrocloreto de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadiflor, ticiofeno, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563 y zarilamid, y cualquiera de sus combinaciones.

Algunos de los herbicidas que pueden emplearse en conjunción con las composiciones de la presente invención incluyen: *herbicidas de amida* tal como alidoclor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamid, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamid, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilidas*, tales como cloranocrilo, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenicam, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafeno y propanil; *herbicidas de arilalaninas*, tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilidas*, tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatilo, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, Smetolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prynaclor, terbuclor, tenilclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilidas*, tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamidas*, tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas antibióticos*, tales como bilanafos; *herbicidas de ácidos benzoicos*, tales como cloramben, dicamba, 2, 3, 6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácidos pirimidiniloxibenzoicos*, tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácidos pirimidinilbenzoicos*, tales como piritiobac; *herbicidas de ácidos ftálicos*, tales como clortal; *herbicidas de ácidos picolínicos*, tales como aminopiridil, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácidos quinolinocarboxílicos*, tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arsenicales*, tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas de benzociclohexanodionas*, tales como mesotriona, sulcotriona, tefuritriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonatos de benzofuranlo*, tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de carbamatos*, tales como asulam, carboxazol clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato*, tales como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifametil, profam y swep; *herbicidas de ciclohexeno-oxima*, tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoxazol*, tales como isoxaclortol y isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida*, tales como benzfendizona, cinidon-etilo, flumezina, flumiclorac, flumioxazina y flumipropina; *herbicidas de dinitroanilina*, tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfuralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas de dinitrofenol*, tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofeno y medinoterb; *herbicidas de difenil-éter*, tales como etoxifeno; *herbicidas de nitrofenil-éter*, tales como acifluorfen, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clomitrofen, etnipromid, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofen, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno, nitrofenol, nitrofluorfenol y oxifluorfenol; *herbicidas de ditiocarbamato*, tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados*, tales como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexafluoroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona*, tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin y imazetapir; *herbicidas inorgánicos*, tales como sulfamato amónico, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida sódica, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilos*, tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, dichlobenilo, yodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; *herbicidas de organofósforo*, tales como amiprofosmetilo, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinata, glifosato y piperofos; *herbicidas con grupos fenoxi*, tales como bromofenoxim, clomeprop, 2, 4-DEB, 2, 4-DEP, difenopenteno, 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, dicloroprop, dicloroprop-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 fenilendiaminas*, tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo*, tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotol, pirazoxifen, piroxasulfona y topamezona;



herbicidas de pirazolilpietilo, tales como fluazolato y piraflufeno; herbicidas de piridazina, tales como credazina, piridafol y piridato; herbicidas de piridaziotte, tales como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; herbicidas de piridina, tales como aminopiridid, clodinato, clopiralid, ditiopir, fluoxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, pirclor, tiazopir y triclopir; herbicidas de pirimidinadiamite, tales como iprimidam y tioclorim; herbicidas de amonio cuaternario, tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; herbicidas de tiocarbamato, tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfallate, tiobencarb, tiocarbazil, tri-alato y vernolato; herbicidas de tiocarbonato, tales como dimexano, EXD y proxan; 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, procirozina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; herbicidas de metoxitriazina, tales como atraton, metometon, prometon, secbumeton, simeton y terbumeton; herbicidas de metiltiotriazina, tales como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; herbicidas de triazinona, tales como ametrindiona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitron y metribuzina; herbicidas de triazol, tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; herbicidas de triazolona, tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona; herbicidas de triazolpirimidina, tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; herbicidas de uracilo, tales como butafenacilo, bromacilo, flupropacilo, isocilo, lenacilo y terbacilo; herbicidas de 3-feniluracil-urea, tales como benztiuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiuron, 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, metabromuron, 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, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; herbicidas de triazinilsulfonilurea, tales como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, yodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; herbicidas de tiadiazolilurea, tales como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafurón y tidiazuron; y herbicidas no clasificados, tales como acroleina, alcohol alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclon, butidazola, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, fluorecloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazol, isotiocianato de metilo, nipiraclofeno, OCH, oxadiargilo, oxadiazón, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, pirifitalid, quinoclamina, rodetanil, sulglicapin, tidiazimin, tridifano, trimeturón, tripropindan y tritac.

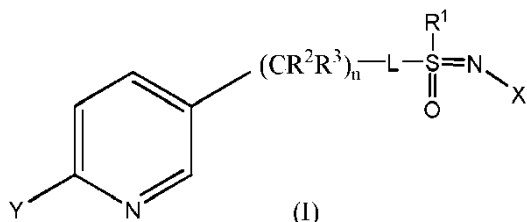
Antes de que un insecticida pueda ser utilizado o vendido comercialmente, tal composición pasa por largos procesos de evaluación por diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Los requisitos de datos voluminosos son especificados por las autoridades reguladoras y deben abordarse mediante la generación de datos y presentación por el solicitante de registro de producto o por otro en nombre del solicitante de registro del producto. Estas autoridades gubernamentales revisan tales datos y si se llega a una determinación de seguridad, ofrecen al usuario y / o vendedor potencial la aprobación de registro del producto. A partir de entonces, en esa localidad donde se concede y se respalda el registro del producto, dicho usuario y / o vendedor puede utilizar y / o vender tal compuesto.

Cualquier teoría, mecanismo de funcionamiento, prueba, o hallazgo indicado en este documento está destinado a mejorar aún más la comprensión de la presente invención y no se pretende que la presente invención de ninguna manera dependa de tal teoría, mecanismo de funcionamiento, prueba, o hallazgo. Se debe entender que si bien el uso de la palabra preferible, preferiblemente o preferente en la descripción anterior indica que la función así descrita puede ser más deseable, sin embargo, puede no ser necesario y las realizaciones que carecen de la misma pueden ser contempladas como dentro del alcance de la invención, donde el alcance está definido por las reivindicaciones que siguen. En la lectura de las reivindicaciones se pretende que cuando se utilizan las palabras tal como "un", "una", "al menos uno", "al menos una porción" no haya ninguna intención de limitar la pretensión de un solo artículo a menos que se indique específicamente lo contrario, en la reivindicación. Además, cuando se utiliza el lenguaje "al menos una porción" y / o "una porción" el elemento puede incluir una parte y / o todo el artículo a menos que se indique específicamente lo contrario.

REIVINDICACIONES

1. Una composición, que comprende:

un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



5 en la que

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

L representa un enlace simple o R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto representa un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

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

R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, flúor, cloro o bromo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

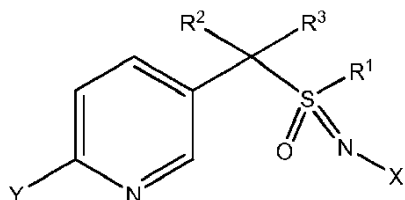
10 n es 1 cuando L representa un enlace simple o es 0 cuando R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3); y

15 un ácido carboxílico o sal del mismo, en el que dicho ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que L representa un enlace simple y el compuesto incluye la siguiente estructura:



en la que

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

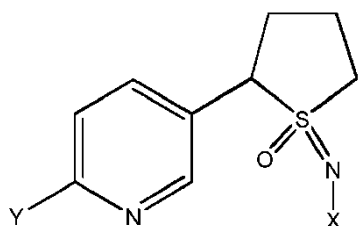
R<sup>1</sup> representa alquilo (C1-C4);

R<sup>2</sup> representa metilo, etilo, flúor, cloro o bromo y R<sup>3</sup> representa hidrógeno;

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3).

25 3. La composición de la reivindicación 1, en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados en conjunto forman un anillo de 5 miembros y n es 0 y el compuesto incluye la siguiente estructura:



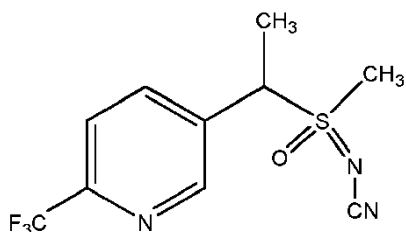
en la que

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

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

R<sup>4</sup> representa alquilo (C1-C3).

- 5 4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que X representa NO<sub>2</sub> o CN.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que Y representa -CF<sub>3</sub>.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que R<sup>2</sup> representa metilo o etilo.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además comprende un vehículo fitológicamente aceptable.
- 10 8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



9. La composición de la reivindicación 8, en la que dicho ácido carboxílico es ácido cítrico.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que la relación en peso entre el compuesto y el ácido carboxílico o sal del mismo es de 240:1 a 48:1.
- 15 11. Un procedimiento no terapéutico que comprende utilizar una composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 como un insecticida.
12. El procedimiento no terapéutico de la reivindicación 11 que comprende utilizar la composición de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en combinación con uno o más otros insecticidas.