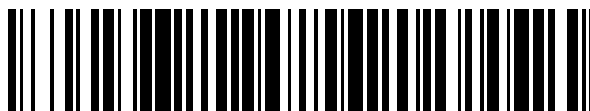


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 383 202**

51 Int. Cl.:
A01N 43/40 (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01)
A01N 43/76 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01N 43/82 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08781654 .2**
96 Fecha de presentación: **11.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2170066**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.04.2010**

54 Título: **Pesticidas y usos de los mismos**

30 Prioridad:
27.07.2007 US 962217 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.06.2012

73 Titular/es:
DOW AGROSCIENCES LLC
9330 ZIONSVILLE ROAD
INDIANAPOLIS 46268-1054, US

72 Inventor/es:
NUGENT, Benjamin;
BUYSSE, Ann;
BABCOCK, Jonathan;
OBER, Matthias y
MARTIN, Timothy

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 383 202 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

Pesticidas y usos de los mismos.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención descrita en la presente memoria se refiere al campo de pesticidas y a su uso en el control de plagas.

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Cada año las plagas producen millones de muertes humanas en todo el mundo. Asimismo, existen más de diez mil especies de plagas que producen pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden cada año a miles de millones de dólares estadounidenses. Las termitas producen daños a diversas estructuras tales como viviendas. Estas pérdidas por daños ocasionados por termitas ascienden cada año a miles de millones de dólares estadounidenses. Como observación final, muchas plagas de alimentos almacenados se alimentan y contaminan comida almacenada. Estas pérdidas de alimentos almacenados ascienden cada año a miles de millones de dólares estadounidenses, pero lo que es más importante, privan a la gente de alimentos necesarios.

Existe una fuerte necesidad de nuevos pesticidas. Los insectos desarrollan resistencia a pesticidas en el uso actual. Cientos de especies de insectos son resistentes contra uno o más pesticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los pesticidas más antiguos, tales como DDT, carbamatos y organofosfatos, es bien sabido. Pero se ha desarrollado resistencia incluso a algunos de los pesticidas más modernos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos pesticidas y en particular de pesticidas que tengan nuevos modos de acción.

SUSTITUYENTES (LISTA NO EXHAUSTIVA)

Los ejemplos dados para los sustituyentes no son exhaustivos (excepto para halo) y no deben interpretarse como limitantes de la invención descrita en la presente memoria,

"alquenilo" se refiere un sustituyente acíclico, insaturado (al menos un doble enlace carbono-carbono), ramificado o sin ramificar que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo y decenilo.

"alqueniloxi" se refiere a un alquenilo que consiste adicionalmente en un solo enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi, hepteniloxi, octeniloxi, noneniloxi y deceniloxi.

"alcoxi" se refiere a un alquilo que consiste adicionalmente en un solo enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi y decoxi.

"alquilo" se refiere a un sustituyente acíclico, ramificado o sin ramificar que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

"alquinilo" se refiere a un sustituyente acíclico, insaturado (al menos un triple enlace carbono-carbono, y cualquier doble enlace), ramificado o sin ramificar que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo y decinilo.

"alquiniloxi" se refiere a un alquinilo que consiste adicionalmente en un solo enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi y deciniloxi.

"arilo" se refiere a un sustituyente cíclico aromático que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenililo.

"cicloalquenilo" se refiere a un sustituyente monocíclico o policíclico, insaturado (al un doble enlace carbono-carbono) que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo y octahidronaftilo.

"cicloalqueniloxi" se refiere un cicloalquenilo que consiste adicionalmente en un sólo enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclohepteniloxi, cicloocteniloxi, ciclodeceniloxi, norborneniloxi y biciclo[2.2.2]octeniloxi.

"cicloalquilo" se refiere a un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo y decahidronaftilo.

"cicloalcoxi" se refiere a un cicloalquilo que consiste adicionalmente en un sólo enlace carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, ciclodeciloxi, norborniloxi y

biciclo[2.2.2]octiloxi.

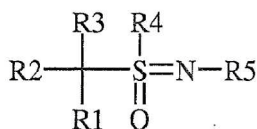
"halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

5 "haloalquilo" se refiere a un alquilo que consiste adicionalmente en, de uno al máximo número posible de halos, idénticos o diferentes, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, clorometilo, triclorometilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

10 "heterociclilo" se refiere a un sustituyente cíclico que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, en el que la estructura cíclica contiene al menos un carbono y al menos un heteroátomo, en el que dicho heteroátomo es nitrógeno, azufre u oxígeno, por ejemplo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzoxolilo, benzotienilo, benzotiazolil cinnolinilo, furanilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolobenzoxadiazolilo, tiazolilo, tienilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo y 1,2,4-triazolilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La fórmula general para los compuestos en esta invención es como se indica a continuación



en la que

20 R1 es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido, en la que el heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo y heterociclilo;

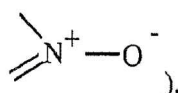
R2 es H, alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo o heterociclilo;

R3 es H, alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo o heterociclilo;

25 R2 y R3 pueden formar un anillo en el que el anillo contiene 3 o más átomos del anillo que contienen opcionalmente un átomo de O o N;

R4 es H, alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, halo, haloalquilo, heterociclilo o $-(\text{CH}_2)-$ en casos en los que R4 y R1 se unan para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros; y

30 R5 es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido, en la que el heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo, heterociclilo, $-\text{O}^-$ (tal como,



35 En una realización de los compuestos en la presente memoria R1 es un piridilo sustituido.

En otra realización R1 es un piridilo sustituido, que está sustituido con uno o más halógenos.

En otra realización R1 es un piridilo sustituido, que está sustituido con uno o más haloalquilos C1-C6.

En otra realización R2 es un alquilo C1-C6.

En otra realización R2 es un H.

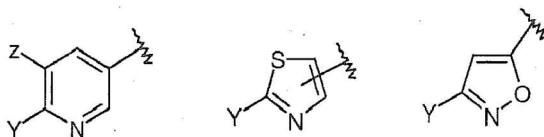
40 En otra realización R3 es H.

En otra realización R4 es un alquilo C1-C6.

5 En otra realización R5 es benzotiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiazolobenzoxadiazolilo y tienilo (mono o multi)sustituidos, o no sustituidos, en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente entre halo, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, arilo, bencilo, alcoxi C1-C6, -O-, arilo sustituido, cicloalquilo C1-C6, heterociclilo sustituido y heterociclilo.

En otra realización de esta invención,

R1 es



10 en las que Y es alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo y heterociclilo, y Z es H, halo, azido, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, arilo o heterociclilo,

R2 es H, alquilo, halo o haloalquilo;

R3 es H, alquilo, halo o haloalquilo;

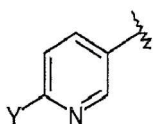
15 R2 y R3 pueden formar un anillo en el que el anillo contenga 3 o más átomos en el anillo que contiene opcionalmente un átomo de O o N;

R4 es H, alquilo, halo o haloalquilo; y

R5 es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido, en las que el heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenoilo, alquenoiloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoiloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo y heterociclilo.

20 En otra realización de esta invención,

R1 es



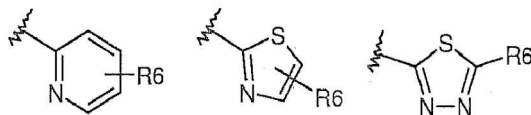
en la que Y es halo o haloalquilo C₁-C₄;

R2 es H, alquilo, halo o haloalquilo;

25 R3 es H, alquilo, halo o haloalquilo;

R4 es alquilo C₁-C₄; y

R5 es



con uno o más R6, en las que R6 es H, halo, haloalquilo o nitro.

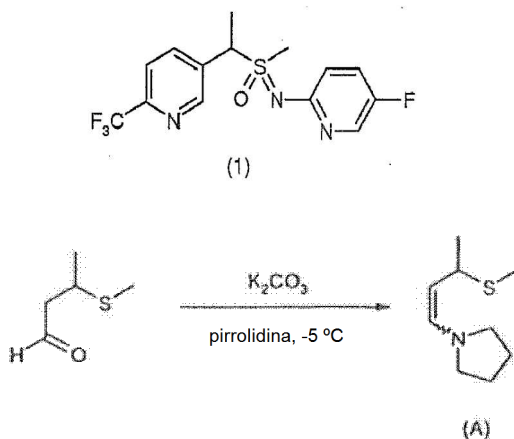
30 En las realizaciones anteriores el número de átomos de carbono puede variar una gran cantidad, por ejemplo, C1-C20, C1-C10, C1-C6, C1-C3, C2-C20, C2-C10, C2-C6, C3-C6, C3-C8, y cada número dentro de estos intervalos.

Estos compuestos pueden prepararse por cualquier procedimiento conocido en la técnica, y a continuación se presentan ejemplos de los mismos.

Ejemplos

Los ejemplos son para fines ilustrativos.

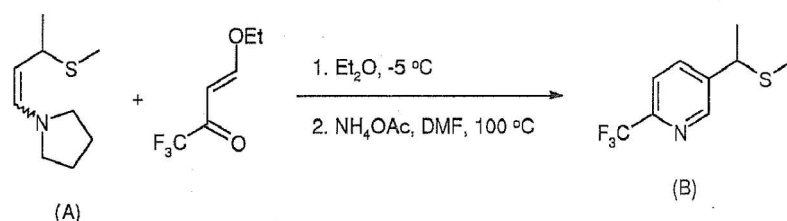
Ejemplo I: Preparación de 3-[1-etil](*N*-(2-(5-fluoro)piridina)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (1)



5

A una suspensión agitada magnéticamente de 6,9 g (0,05 mol) de carbonato potásico anhidro en 20 ml de pirrolidina recién destilada en una atmósfera de nitrógeno a -5 °C se le añadieron gota a gota 11,8 g (0,01 mol) de 3-tiometilbutiraldehído durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h y se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado lavando el residuo vigorosamente con 150 ml de éter anhidro. Después de la eliminación del disolvente en el evaporador rotatorio, la destilación Kugelrohr a 90-95 °C/1 mm dio 1-pirrolidil-3-tiometil-1-buteno (A) en forma de un líquido casi incoloro con un rendimiento del 96 %.

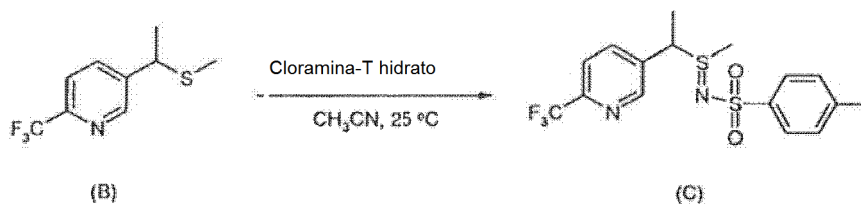
10



A una solución agitada magnéticamente de 1,68 g (0,01 mol) de (E)-4-etoxi-1,1,1-trifluoro-but-3-en-2-ona (EFTBO) en 10 ml de éter anhidro a -5 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota una solución de 1,71 g (0,01 mol) de 1-pirrolidil-3-tiometil-1-buteno (A) en 2 ml de éter durante 2 min. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante 3 h y se volvió de color amarillo. Después de eliminar el disolvente en el evaporador rotatorio, se añadieron 10 ml de dimetilformamida (DMF) y 1,54 g (0,02 mol) de acetato amónico. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió a 100 ml de éter y 25 ml de NaCl sat. La capa orgánica se lavó con 3 x 25 ml de NaCl sat., se secó (MgSO₄) y el disolvente se eliminó para dar 1,75 g de un aceite de color naranja. La cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc al 5 %/hexano, produjo 2-trifluorometil-5-(1-metiltio)etilpiridina (B) con un rendimiento del 41,4 %. ¹H RMN 1,62 (d, 3H, J = 7), 1,94 (s, 3H), 3,93 (c, 1H, J = 7), 7,67 (d, 1H, J = 8,2), 7,89 (dd, 1H, J = 8,2, 1,8), 8,66 (d, 1H, J = 1,8). Calculado para C₉H₁₀F₃NS: C, 48,86; H, 4,56; N, 6,33; S, 14,49, Encontrado: C, 49,43; H, 4,69; N, 5,97; S, 15,47.

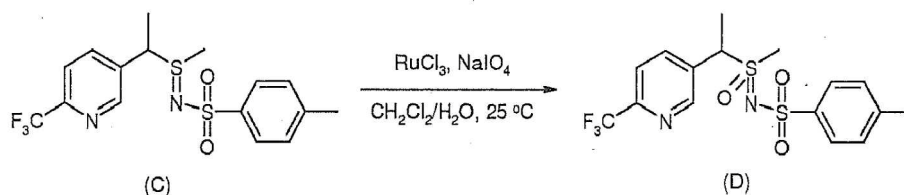
15

20

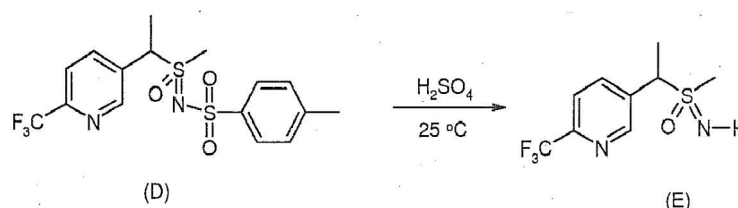


A una solución de 2-trifluorometil-5-(1-metiltio)etilpiridina (B) (10 g, 45 mmol) en acetonitrilo (350 ml) se le añadió cloramina-T (13,4 g, 47 mmol). La mezcla se agitó durante una noche y después se añadió acetato de etilo (200 ml). Después, la mezcla de reacción en bruto se pasó a través de un lecho de gel de sílice (eluyente de acetona) y se concentró para formar sulfilmina (C) en forma de un sólido mullido de color blanco con un rendimiento del 40 %. LC-MS (ESI): Masa calc. para C₁₆H₁₇F₃N₂O₂S₂ [M]⁺ 390. Observado 390.

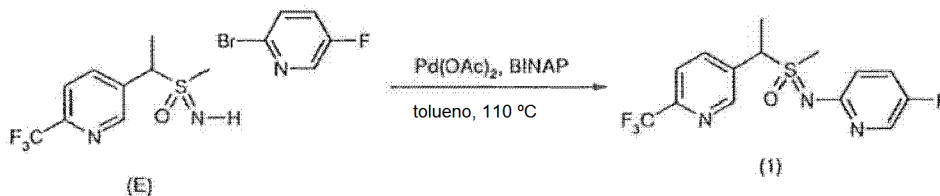
25



- 5 A una solución de NaIO_4 (2,2 g, 10 mmol) en H_2O (18 ml) a 25°C se le añadió CH_2Cl_2 (18 ml) seguido de RuCl_3 (29 mg, 0,13 mmol). Después, a la mezcla de color pardo oscuro se le añadió una solución de sulfilimina (C) (2,0 g, 5,1 mmol) en CH_2Cl_2 (16 ml). La mezcla se agitó durante 3 h, después la agitación se detuvo y la mezcla de reacción se dejó en reposo hasta que las capas se definieron. La capa orgánica se retiró y se filtró a través de una fritta cargada con arena, alúmina y celite (eluyente de acetona). El filtrado se concentró para formar la sulfoximina (D) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 40 %. LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407. Observado 407.

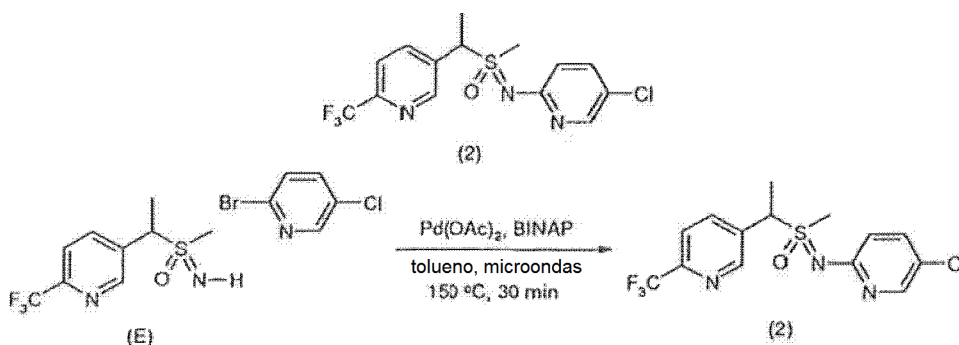


- 10 Se disolvió sulfoximina (D) (1,0 g, 2,5 mmol) en H_2SO_4 conc. (15 ml) y se agitó durante 6 h. Después, la mezcla de reacción en bruto se vertió en un matraz con hielo y se añadió lentamente NaHCO_3 sólido hasta que la capa acuosa se hizo neutra. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron para formar 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (E) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 84 %. LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Observado 252.



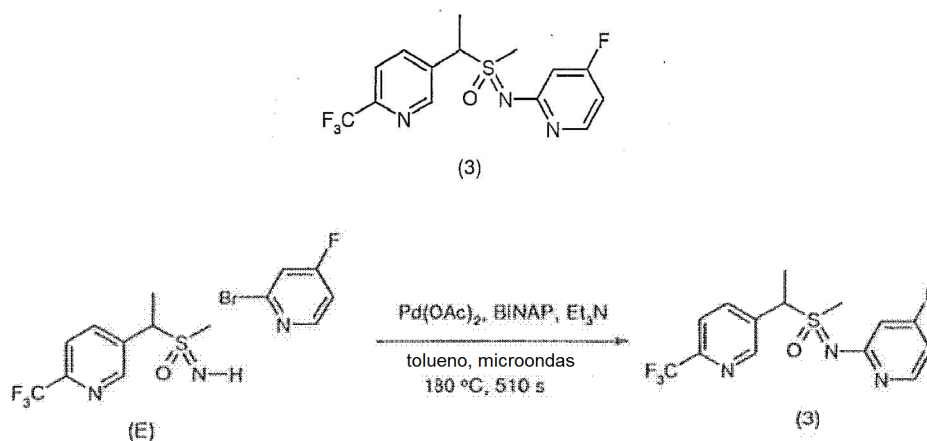
- 15 A una mezcla de acetato de paladio (II) (7 mg, 0,03 mmol) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (30 mg, 0,05 mmol) en tolueno (3 ml) se le añadieron 2-bromo-5-fluoropiridina (119 mg, 0,67 mmol), 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (E) (200 mg, 0,8 mmol) y carbonato de cesio (310 mg, 0,95 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante una noche, después la reacción en bruto se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetona al 40 %/hexanos al 60 %) para formar 3-[1-etil(N-(2-(5-fluoro)piridina)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluoro-metilpiridina (1) en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 52 % en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereómeros) 8,79 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,02-8,09 (m, 4H), 7,74 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,24-7,29 (m, 2H), 6,78 (dd, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,16 (c, 1H), 5,07 (c, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,92 (d, 3H), 1,89 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 348. Observado 348.

Ejemplo II: Preparación de 3-[1-etil(N-(2-(5-cloro)piridina)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (2)



5 A una mezcla de acetato de paladio (II) (2 mg, 0,01 mmol) y rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo (7,5 mg, 0,01 mmol) en tolueno (1 ml) se le añadieron 2-cloro-5-fluoropiridina (32 mg, 0,17 mmol), 5-[1-(metilsulfonimidoil) etil]-2-trifluorometilpiridina (E) (50 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (77 mg, 0,24 mmol). La mezcla se calentó en un microondas a 150 °C durante 30 minutos, después la reacción en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ (1 ml), se filtró a través de celite, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetona al 40 %/hexanos al 60 %) para formar 3-[1-etil (N-(2-(5-cloro)piridina)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (2) en forma de un aceite de color naranja con un rendimiento del 99 % en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,75-8,80 (m, 2H), 8,06-8,15 (m, 4H), 7,74 (m, 2H), 7,48 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,18 (c, 1H), 5,08 (c, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,93 (d, 3H), 1,90 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C₁₄H₁₄ClF₃N₃OS [M+H]⁺ 365. Observado 365.

10 Ejemplo III: Preparación de 3-[1-etil(N-(2-(4-fluoro)piridina)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (3)



15 A una solución de tolueno (3 ml), acetato de paladio (II) (0,007 g, 0,032 mmol) y rac-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo (0,029 g, 0,048 mmol) se le añadieron 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (E) (0,2 g, 0,793 mmol), 2-bromo-4-fluoropiridina (0,088 g, 0,674 mmol), carbonato de cesio (0,309 g, 0,951 mol) y trietilamina (0,110 ml, 0,793 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 180 °C durante 510 segundos. La solución se concentró a sequedad y el sólido de color oscuro se suspendió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50-60 %/hexanos) para dar una mezcla 3:2 de diastereómeros de 3-[1-etil(N-(2-(4-fluoro)piridin)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (3) en forma de un aceite de color amarillo (0,036 g, 15 %). ¹H RMN (δ, CDCl₃) 8,8 (m, 2H), 8,1 (m, 4H), 7,7 (m, 2H), 6,5 (m, 4H), 5,1 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 1,9 (m, 6H); M+2H = 349,2.

Tabla 1 - Compuestos

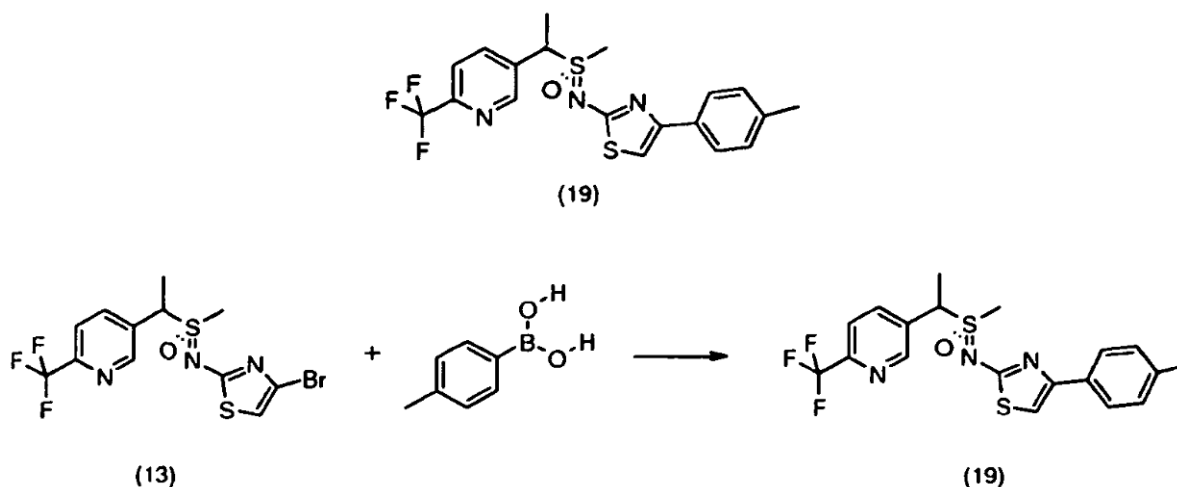
Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
4		A	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (d, 2H), 8,07-8,19 (m, 4H), 7,72 (dd, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 6,82 (m, 4H), 5,31 (c, 1H), 5,18 (c, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,93 (d, 3H), 1,89 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₄ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS [M] ⁺ 329. Observado 329.
5		A	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,84 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,48 (dd, 2H), 8,28 (dd, 1H), 8,14 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,99 (c, 1H), 4,95 (c, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,01 (d, 3H), 1,98 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₃ H ₁₄ F ₃ N ₄ OS [M+H] ⁺ 331. Observado 331.
6		A	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (dd, 2H), 8,09-8,11 (m, 2H), 7,72-7,81 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 2H), 6,74-6,77 (m, 2H), 5,27 (c, 1H), 5,16 (c, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,97 (d, 3H), 1,93 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₂ H ₁₂ F ₃ N ₃ OS ₂ [M] ⁺ 335. Observado 335.

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
7		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,10 (dd, 2H), 8,83 (dd, 2H), 8,30 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 7,79 (dd, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,11 (c, 1H), 5,08 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,95 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 375. Observado 375.
8		A	mezcla 3:2 de diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,3 (m, 4H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,7(s, 1H), 6,8 (m, 2H), 4,6 (m, 2H), 3,0 (s, 3H), 2,9 (s, 3H), 2,9 (m, 3H); $\text{M}+\text{H} = 330,24$.
9		C	mezcla 3:2 de diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (m, 2H), 8,1 (m, 4H), 7,7 (m, 2H), 6,5 (m, 4H), 5,2 (m, 2H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); $\text{M}+\text{H} = 347,9$
10		C	mezcla 1:1 de diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 6,6 (m, 2H), 6,4 (m, 2H), 5,1 (m, 2H), 3,1 (m, 6H), 1,8 (m, 6H); $\text{M}+\text{H} = 348,2$.
11		C	mezcla 3:2 de diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 6,9 (d, 1H), 5,4 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (s, 1H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (s, 3H); $\text{M}+\text{H} = 398,2$.
12		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (dd, 2H), 8,46 (dd, 2H), 8,11 (m, 2H), 7,68-7,79 (m, 4H), 7,18-7,27 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,19 (c, 1H), 5,12 (c, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,97 (d, 3H), 1,93 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 398. Observado 398.
13		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,2 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), 5,4 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 1,95 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 416. Observado 416.
14		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 3,2 (s, 1H), 3,1 (s, 1H), 2,3 (d, 3H), 2,29 (d, 3H), 1,96 (d, 3H), 1,95 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^+$ 351. Observado 351.
15		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,78 (m, 6H), 7,36 (m, 6H), 6,9 (d, 2H), 5,4 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,2 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}]^+$ 411. Observado 411. P.f. = 88-93 °C.

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
16		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,04 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,97 (d, 3H), 1,93 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 361,1. Observado 361,1.
17		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,0(d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,03 (d, 3H), 1,97 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,1. Observado 380,1.
18		B	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (d, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,1 (dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,35 (m, 4H), 3,3 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,96 (d, 3H), 1,88 (d, 3H), 1,39 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 408,1. Observado 408,1.

A = ruta usada en el ejemplo I; B = ruta usada en el ejemplo II; C = ruta usada en el ejemplo III.

Ejemplo IV: Preparación de 5-{1-metil(4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil}etil}-2-(trifluorometil)piridina (19)



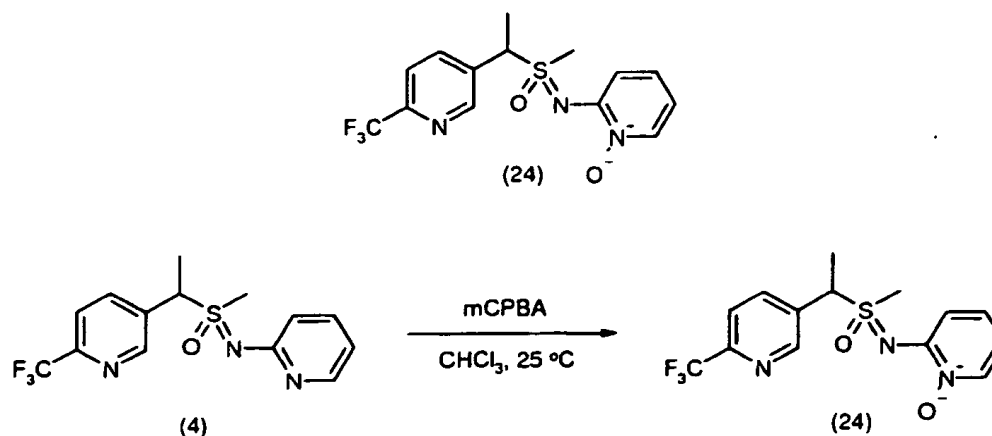
Una suspensión de 5-{1-[metil(4-bromo-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil}etil]-2-(trifluorometil)piridina (13) (0,055 g, 0,133 mmol), ácido 4-metilfenil borónico (0,027 g, 0,199 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,006 g, 0,005 mmol) en dioxano (0,9 ml) y Na_2CO_3 2 M (0,070 g, en 0,33 ml de agua) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc, y se lavó posteriormente con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , con un gradiente de EtOAc al 50 %/hexanos) para dar 5-{1-[metil(4-(4-metilfenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil}etil]-2-(trifluorometil)piridina (19) en forma de un semi-sólido de color amarillo oscuro (0,039 g, 70 %). Mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 6H), 7,2 (m, 4H), 6,9 (d, 2H), 5,4 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,4 (d, 6H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 426. Observado 426

Tabla 2 - Compuestos

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
20		D	Mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (d, 1H), 8,8 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,9 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,6 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 5,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ F ₃ N ₃ OS ₂ [M] ⁺ 480. Observado 480.
21		D	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 6H), 7,3 (m, 4H), 7,9 (s, 2H), 5,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); Masa calc. para C ₁₈ H ₁₅ ClF ₃ N ₃ OS ₂ [M+H] ⁺ , 445. Observado 446.
22		D	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,75 (m, 6H), 7,4 (m, 4H), 6,95 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,2 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); Masa calc. para C ₁₈ H ₁₅ ClF ₃ N ₃ OS ₂ [M+H] ⁺ 445. Observado 446.
23		D	mezcla 2:1 de dos diastereómeros ¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 6H), 6,9 (m, 4H), 6,8 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,4 (m, 2H), 3,8 (s, 3H x 2), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,0 (d, 3H), 1,9 (d, 3H); Masa calc. para C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ , 442. Observado 442.

D = ruta usada en el ejemplo IV

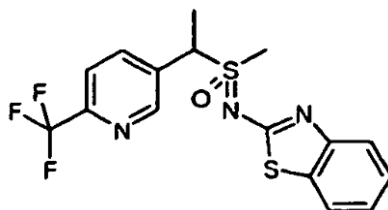
Ejemplo V: Preparación de 3-[1-etil(N-(1-oxi-piridin-2-e)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (24)



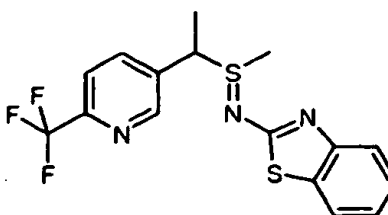
5 A una solución de 3-[1-etil(N-(2-piridin)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (4) (100 mg, 0.3 mmol) en CHCl₃ (2 ml) se le añadió ácido m-cloroperoxi benzoico (mCPBA) (pureza al 70%, 105 mg, 0.6 mmol). La solución se volvió inmediatamente de naranja a amarillo tras la adición. Después de 1 h, la mezcla de reacción en bruto se lavó con bisulfito sódico acuoso y NaHCO₃ acuoso, se secó y se concentró para producir 3-[1-etil(N-(1-oxipiridin-2-a)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (24) en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento del 23 %

10 en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. P.f. = 43-47 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,86 (dd, 2H), 8,20 (dd, 1H), 8,06-8,12 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,09-7,15 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,79-6,85 (m, 2H), 5,21 (c, 1H), 5,11 (c, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,95 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C₁₄H₁₅F₃N₃O₂S [M+H]⁺ 346. Observado 346.

Ejemplo VI: Preparación de 3-[1-etil(N-(2-benzotiazol)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (25)

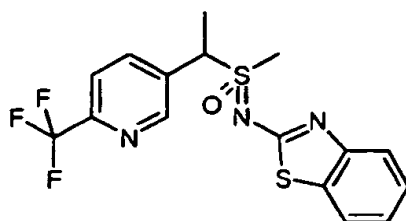


(25)



(F)

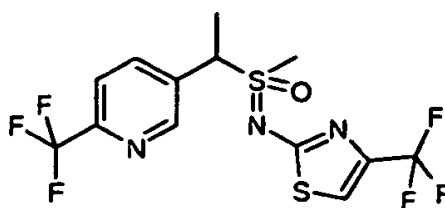
A una solución de 5-(1-metilsulfanil-etil)2-trifluorometilpiridina (0,5 g, 2,25 mmol) y 2-benzotiazol (0,37 g, 2,48 mmol) en diclorometano (8 ml) enfriada a -25 °C se le añadió lentamente *N*-clorosuccinamida (0,33 g, 2,48 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción entre -22 °C y -28 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se lavó con agua, y la capa de diclorometano se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50 %/hexanos, EtOAc al 100 %) para dar 3-[1-etil(N-(2-benzotiazol)-sulfinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (F) en forma de un sólido de color amarillo (0,37 g, 45 %); M+H = 371,1.



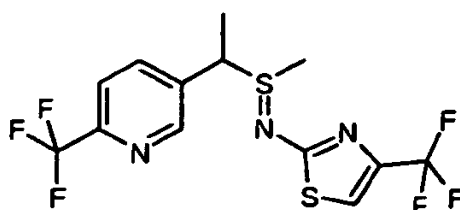
(25)

A una solución de mCPBA al 77 % (0,34 g, 1,5 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de carbonato potásico (0,42 g, 3,0 mmol) en agua (5 ml) y se agitó durante 20 minutos. A ésta se le añadió 3-[1-etil(N-(2-benzotiazol)-sulfinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (F) (0,37 g, 1,0 mmol) en EtOH (5 ml) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el sólido de color blanco se suspendió en diclorometano (100 ml) y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se recogió y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30-50 %/hexanos) para dar una mezcla 3:2 de diastereómeros de 3-[1-etil(N-(2-benzotiazol)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (25) en forma de un semi-sólido de color amarillo (0,073 g, 18 %). ¹H RMN (δ, CDCl₃): 8,81 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 6H), 7,3 (m, 4H), 5,3 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,0 (m, 6H).

Ejemplo VII: Preparación de 3-[1-etil(N-(2-(4-trifluorometil)tiazol)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (26)

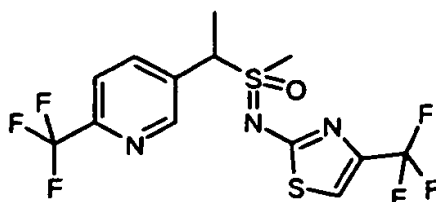


(26)



(G)

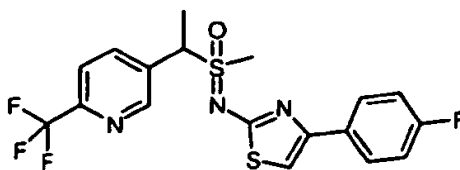
5 A una solución de 5-(1-metilsulfanil-etil)2-trifluorometilpiridina (0,5 g, 2,25 mmol) y 2-amino-4-trifluorometil tiazol (0,42 g, 2,48 mmol) en diclorometano (8 ml) enfriada a -25 °C se le añadió lentamente N-clorosuccinamida (0,33 g, 2,48 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna de la reacción entre -22 °C y -28 °C. La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla de reacción se lavó con agua y la capa de diclorometano se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 50 %/hexanos, EtOAc al 100 %) para dar 3-[1-etil(N-(2-(4-trifluorometil)tiazol)-sulfinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (G) en forma de un sólido de color amarillo (0,81 g, 93 %); M+H = 288,1.



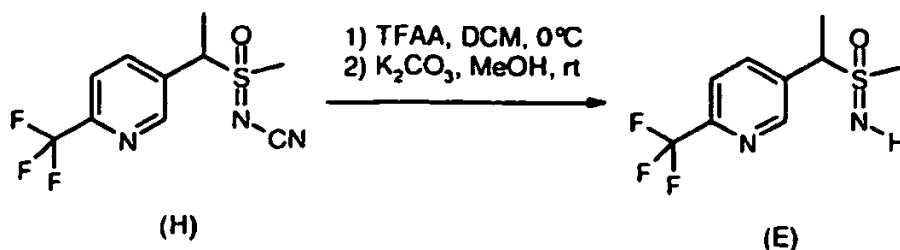
(26)

10 A una solución de mCPBA al 77 % (0,69 g, 3,14 mmol) en EtOH (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de K₂CO₃ (0,87 g, 6,3 mmol) e agua (5 ml) y se agitó durante 20 minutos. A esto se le añadió 3-[1-etil(N-(2-(4-trifluorometil)tiazol)-sulfinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (G) (0,81 g, 2,1 mmol) en EtOH (5 ml) y se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y el sólido de color blanco se suspendió en diclorometano (100 ml) y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se recogió y se concentró a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30-50 %/hexanos) para dar una mezcla 3:2 de diastereómeros de 3-[1-etil(N-(2-(4-trifluorometil)tiazol)-sulfoximinil)(metil)]-6-trifluorometilpiridina (26) en forma de un semi-sólido de color amarillo (0,073 g, 18 %). ¹H RMN (δ, CDCl₃) 8,6 (d, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,1 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 5,1 (m, 2H), 3,3 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 1,9 (m, 6H); M+H = 404,1.

20 Ejemplo VIII: Preparación de 5-[1-(metil(4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil)etil]-2-(trifluorometil)piridina (27)



(27)



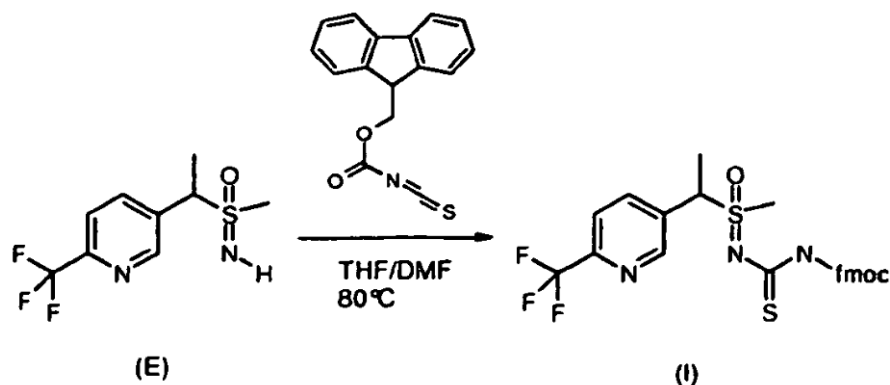
(H)

(E)

25 Se preparó [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (H) como se describe en la patente WO 2007095229 (Ejemplo II). A una solución en agitación de sulfoximina (H) (5,0 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido trifluoroacético (7,5 ml, 54 mmol). La mezcla se dejó reaccionar a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió completamente (2 h según se controló por TLC). La mezcla

de reacción se concentró al vacío, se disolvió en metanol (125 ml) y se trató con K_2CO_3 (12,5 g, 90 mmol). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que el material de partida se consumió (2 h según se controló por TLC). La mezcla de reacción en bruto se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía (acetona:hexanos) para formar 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (E) en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 77 %). 1H RMN (400 MHz, acetona- D_6) δ (mezcla de diastereómeros) 8,9 (s, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,9 (d, 1H), 4,6 (c, 1H), 2,8 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); LC-MS (ESI): Observado $[M]^+$ 252. Calc. para $C_9H_{11}F_3N_2OS$ = 252.

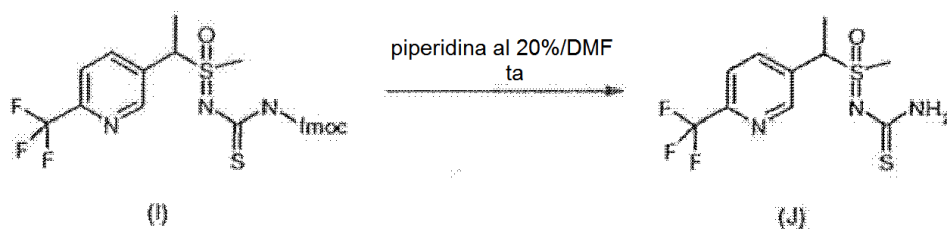
5



En un MFR de 50 ml cargado con una barra de agitación magnética, se disolvió 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (E) (0,236 g, 0,937 mmol) en 5:1 de THF:DMF (21 ml) a temperatura ambiente. Después, al matraz de reacción se le añadió el isotiocianato (0,368 g, 1,31 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 12 h. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se vertió en un embudo de decantación, se diluyó con EtOAc y después con salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía para formar la sulfoximina (I) en forma de un sólido de color amarillo (0,297 g, 59 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla de diastereómeros) 8,84 (s, 1H), 8,36 (c, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,69 (c, 4H), 7,75 (t, 1H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (t, 2H), 5,04 & 4,80 (m, 1H), 4,49 & 4,26 (m, 3H), 3,50 & 3,43 (s, 3H), 1,97 (m, 3H); LC-MS (ESI): Observado $[M+H]^+$ 534. Calc. para $C_{25}H_{22}F_3N_3O_3S_2$ = 533.

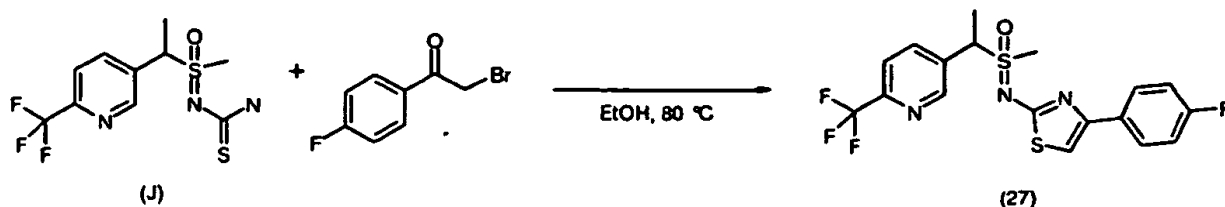
10

15



En un MFR de 5 ml cargado con una barra de agitación magnética, se disolvió la sulfoximina (I) (0,100 g, 0,187 mmol) en 2 ml de piperidina/DMF a ta con agitación. Tras la finalización de la reacción, la mezcla se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía para formar tiourea (J) en forma de un sólido de color blanquecino (0,043 g, 74 %). 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla de diastereómeros) 8,86 (s, 1H), 8,10 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 6,09 & 5,94 (m, 1H), 3,52 y 3,24 (s, 3H), 1,88 (d, 3H); LC-MS (ESI): Observado $[M+H]^+$ 312,1. Calc. para $C_{10}H_{12}F_3N_3OS_2$ = 311.

20



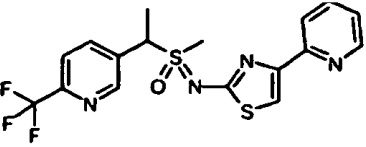
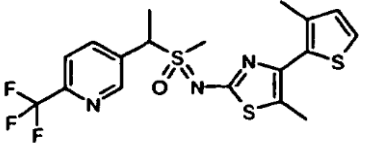
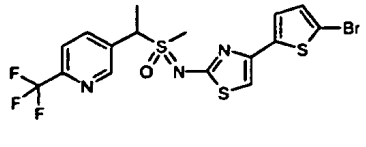
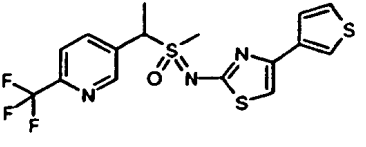
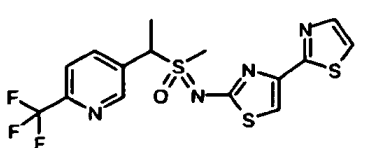
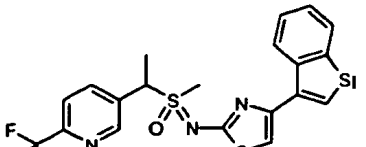
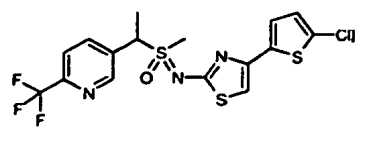
25

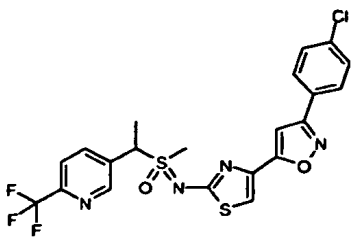
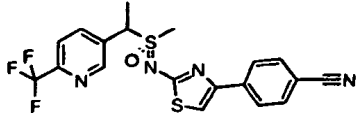
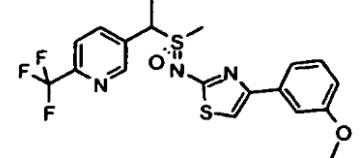
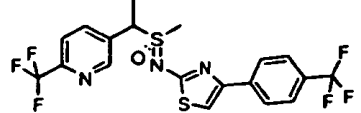
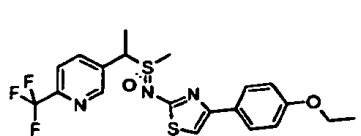
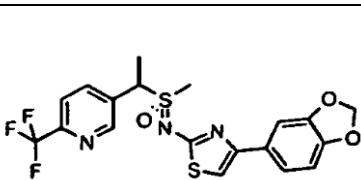
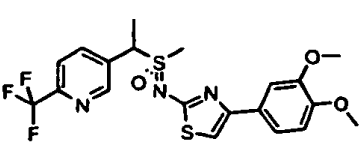
A una suspensión de sulfoximina (J) (50 mg, 0,2 mmol) en etanol (1 ml) se le añadió bromo-4-fluoroacetofenona (40 μ l, 0,2 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después, la reacción se concentró y se purificó por cromatografía para formar 5-[1-[metil(4-(4-fluorofenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil]-2-(trifluorometil)piridina (27) en forma de un sólido de color blanco = 29 mg (42 %). p.f. = 89-94 °C. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla 1:1 de dos diastereómeros) 8,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 6H), 7,05-7,11 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 5,28 (c, 1H), 5,17 (c, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,94 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $C_{18}H_{16}F_4N_3OS_2$ $[M+1]^+$ 430. Observado 430.

30

Tabla 3 - Compuestos

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
28		E	Aceite de color pardo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,74 (m, 2H), 6,28 (d, 2H), 5,25 (c, 1H), 5,14 (c, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,63 (m, 4H), 1,96 (d, 3H), 1,90 (d, 3H), 1,26 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+1]^+$ 364. Observado 364.
29		E	Sólido de color castaño, p.f. = 144-148 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 6,29 (d, 2H), 5,37 (c, 1H), 5,24 (c, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,96 (d, 3H), 1,87 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,30 (s, 9H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+1]^+$ 392. Observado 392.
30		E	Sólido de color blanco, p.f. = 95-100 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 5,29 (c, 1H), 5,19 (c, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,97 (d, 3H), 1,87 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_8\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+1]^+$ 454. Observado 454.
31		E	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (dd, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,54 (d, 2H), 5,33 (c, 1H), 5,25 (c, 1H), 3,30-3,36 (m, 4H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,96 (d, 3H), 1,87 (d, 3H), 1,55 (s, 12H), 1,17 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}]^+$, 421. Observado 421.
32		E	Sólido de color blanco, p.f. = 102-106 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,20 (c, 1H), 5,09 (c, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,94 (d, 6H), 1,84-1,90 (m, 2H), 0,81-0,90 (m, 8H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}]^+$, 375. Observado 375.
33		E	Sólido de color blanquecino, p.f. = 178-182 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9,09 (s, 2H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,07-8,12 (m, 4H), 7,76 (dd, 2H), 7,35 (s, 2H), 7,04 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,23 (c, 1H), 5,17 (c, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,01 (d, 3H), 1,96 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 413. Observado 413.
34		E	Aceite de color pardo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 4H), 8,11 (m, 2H), 7,74-7,79 (m, 6H), 7,24 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,18 (c, 1H), 5,09 (c, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,97 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{OS}_2$ $[\text{M}]^+$ 412. Observado 412.

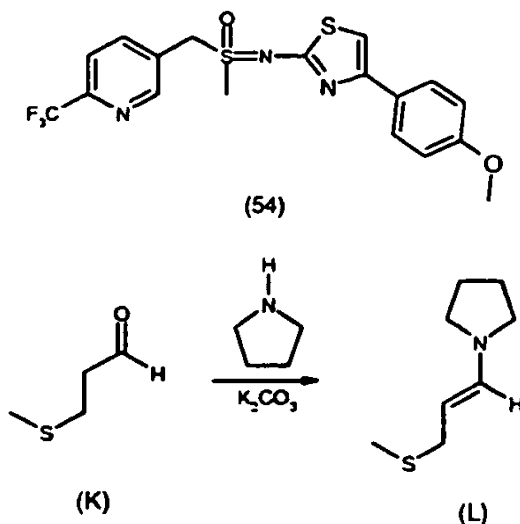
35		E	Sólido de color castaño, p.f. = 134-141 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,12 (dd, 2H), 7,95 (dd, 2H), 7,73-7,79 (m, 4H), 7,57 (d, 2H), 7,20 (m, 2H), 5,27 (c, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,94 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₇ H ₁₆ F ₃ N ₄ OS ₂ [M+H] ⁺ 413. Observado 413.
36		E	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,80 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,73 (dd, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,42 (c, 1H), 5,31 (c, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,278 (s, 3H), 2,275 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (d, 3H), 1,87 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₃ OS ₃ [M+H] ⁺ , 446. Observado 446.
37		E	Sólido de color blanco, p.f. = 160-165 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,97-7,00 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,40 (c, 1H), 5,25 (c, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,80 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₆ H ₁₃ BrF ₃ N ₃ OS ₃ [M] ⁺ 496. Observado 496.
38		E	Sólido de color blanco, p.f. = 168-173 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,33 (c, 1H), 5,20 (c, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,92 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ OS ₃ [M] ⁺ 417. Observado 417.
39		E	Sólido de color castaño, p.f. = 163-167 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 5,41 (c, 1H), 5,23 (c, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,91 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₅ H ₁₄ F ₃ N ₄ OS ₃ [M+H] ⁺ , 419. Observado 419.
40		E	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,82 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,30 (dd, 2H), 8,11 (dd, 2H), 7,90 (dd, 2H), 7,73-7,78 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,32 (c, 1H), 5,24 (c, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,95 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₂₀ H ₁₇ F ₃ N ₃ OS ₃ [M+H] ⁺ 468. Observado 468.
41		E	Sólido de color castaño, p.f. = 124-128 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,10 (dd, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,42 (c, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,01 (d, 3H), 1,91 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₆ H ₁₄ ClF ₃ N ₃ OS ₃ [M+H] ⁺ 452. Observado 452.

42		E	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 6H), 7,44-7,46 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 6,80 (s, 2H), 5,13 (c, 1H), 5,05 (c, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,97 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 513. Observado 513.
43		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,90 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,65 (m, 4H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,15 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,0 (d, 3H), 1,96 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 437. Observado 437. P.f. = 78-80 °C
44		E	mezcla 3:2 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,84 (m, 6H), 6,95 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,86 (m, 2H), 5,85 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,90 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442. Observado 442. P.f. = 107-110 °C.
45		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,91 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,12 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (m, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,95 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 480. Observado 480. P.f. = 124-127 °C
46		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 8,09 (dd, 1H), 7,75 (m, 6H), 6,91 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,87 (m, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,07 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,90 (d, 3H), 1,41 (m, 6H); Masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456. Observado 456. P.f. = 105-110 °C.
47		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,61 (m, 4H), 6,83 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,99 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,81 (m, 1H), 5,20 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,91 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456. Observado 456.
48		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,84 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,98 (d, 3H), 1,92 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472. Observado 472. P.f. = 153-160.

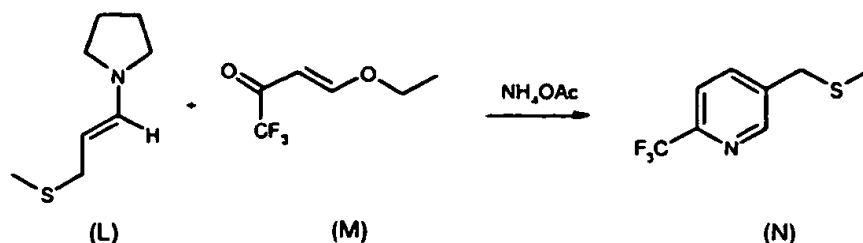
49		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,24 (m, 4H), 8,12 (m, 2H), 7,95 (m, 4H), 7,77 (m, 2H), 7,17 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,01 (d, 3H), 1,98 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 457. Observado 457.
50		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,83 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,13 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,11 (m, 6H), 1,98 (d, 3H), 1,93 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{OS}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460. Observado 460.
51		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,10 (m, 4H), 7,75 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (m, 4H), 5,13 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 1,97 (d, 3H), 1,89 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 442. Observado 442. P.f. = 72-77 °C.
52		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,79 (m, 6H), 7,23 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 1,99 (d, 3H), 1,94 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 496. Observado 496. P.f. = 90-95 °C.
53		E	mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,01 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,55 (m, 4H), 5,42 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 1,96 (d, 3H), 1,89 (d, 3H); Masa calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 472. Observado 472.

E = ruta usada en el ejemplo VIII.

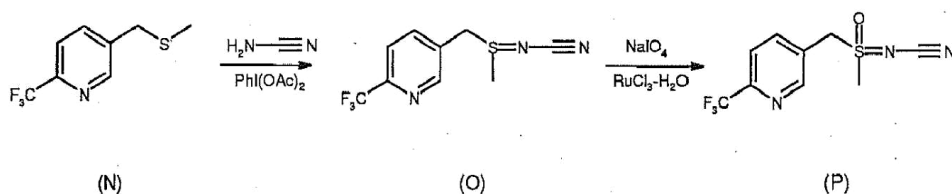
Ejemplo IX. Preparación de 5-[[metil[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfonamidoil]metil]-2-(trifluorometil) piridina (54):



En un matraz de fondo redondo de 1 l seco equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición de líquido, un termómetro y una entrada de nitrógeno se añadieron carbonato potásico (33,2 g, 240 mmol) y pirrolidina (136,5 g, 160 ml, 1,92 mol), y la suspensión resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota 3-(metiltio)propionaldehído (K) (50 g, 480 mmol) a través del embudo de adición a una velocidad que se mantuvo la temperatura de la reacción a 0-7 °C. La mezcla de color amarillo claro resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El carbonato potásico residual se retiró por filtración, la torta de filtro se lavó con Et₂O y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio para dar la enamina en bruto en forma de un aceite viscoso de color amarillo claro. La destilación fraccional (108-110 °C a 4 mm de Hg) proporcionó 63,3 g (83,8 %) de 1-[3-(metiltio)prop-1-enil]pirrolidina (L) en forma de un líquido incoloro. ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,29 (d, 1H), 4,06 (dt, 1H), 3,16 (d, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (m, 4H). GC-MS (EI) *m/z* 157 (M+).



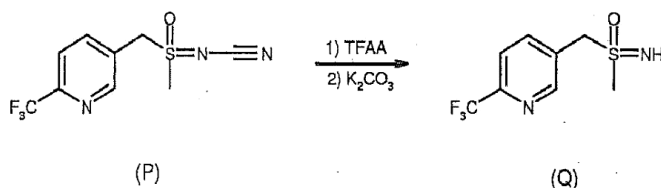
En un matraz de fondo redondo de 1 l seco equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición de líquido, un termómetro y una entrada de nitrógeno se le añadieron 4-etoxi-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (M) (67,4 g, 401 mmol) y 133 ml de acetonitrilo anhidro, y la solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A esta solución se le añadió gota a gota 1-[3-(metiltio)prop-1-enil]pirrolidina (L) (63,0 g, 401 mmol, disuelta en 50 ml de acetonitrilo anhidro) a través del embudo de adición a una velocidad que mantuvo la temperatura de la reacción a 0-7 °C. El baño de hielo se retiró y la solución de color borgoña resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió acetato de amonio (46,3 g, 601 mmol) y la reacción se calentó a reflujo, se agitó durante 5 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El acetonitrilo se evaporó en el evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en 1 l de Et₂O, se lavó con agua (3 x 200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y el Et₂O se eliminó en el evaporador rotatorio para dar 83,4 g de la piridina en bruto en forma de un aceite de color rojo oscuro. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂, EtOAc al 25 → 70 %/Hexanos) proporcionó 70,8 g (85 %) de 5-[(metiltio)metil]-2-(trifluorometil)piridina (N) en forma de un aceite de color naranja. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,64 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,66 (d, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,02 (s, 3H). GC-MS (EI) *m/z* 207 (M+).



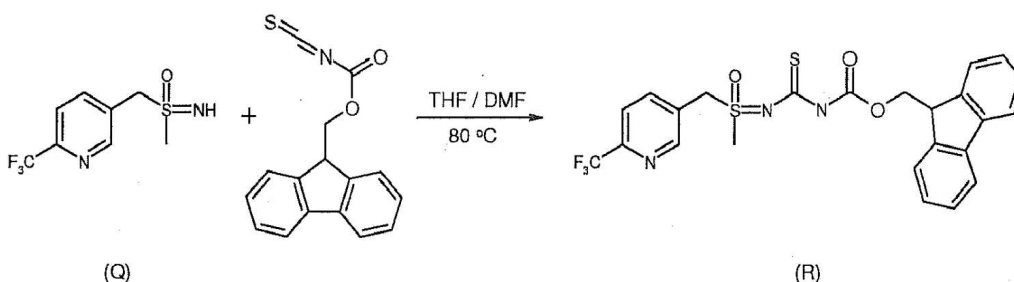
En un matraz de fondo redondo de 1 l seco equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno se le añadieron 5-[(metiltio)metil]-2-(trifluorometil)piridina (N) (50,0 g, 241 mmol), cianamida (10,1 g, 241 mmol) y 500 ml de acetonitrilo anhidro y la solución resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, se añadió en una porción diacetato de yodobenceno (77,7 g, 241 mmol), y la mezcla de color amarillo-naranja resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se lavó con hexanos (4 x 200 ml) y después se concentró en el evaporador rotatorio para dar 78,3 g de la sulfilimina en bruto en forma de un aceite de color naranja. El aceite se lavó con hexanos calientes (55 °C) y después se disolvió en CH₂Cl₂ (650 ml). El precipitado de color naranja resultante se retiró por filtración al vacío y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio para dar la sulfilimina (O) en forma de un aceite de color naranja, que se usó sin purificación adicional.

El intermedio de sulfilimina (O) (59,6 g, 241 mmol) se disolvió en 250 ml de CH₂Cl₂ y se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición de líquido, un termómetro y una entrada de nitrógeno que se había cargado previamente con peryodato sódico (77,3 g, 362 mmol), agua (500 ml), CH₂Cl₂ (500 ml) y cloruro de rutenio-H₂O (1,36 g, 6,0 mmol). El sistema de dos fases se agitó vigorosamente durante 16 horas a temperatura ambiente y después la mezcla de color pardo claro resultante se filtró a través de un embudo de Buchner. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 250 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron. La solución de color oscuro se trató con alumina neutra (150 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La alumina se retiró por filtración y la solución incolora resultante se concentró en el evaporador rotatorio para dar el producto en bruto en forma de un sólido pegajoso de color amarillo claro. La trituración con Et₂O proporcionó 13,1 g (21 %) de metil(oxido)[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil-λ⁴-sulfanilidenocianamida (P) en forma de un sólido granular de color blanco. P.f. = 137-140 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ

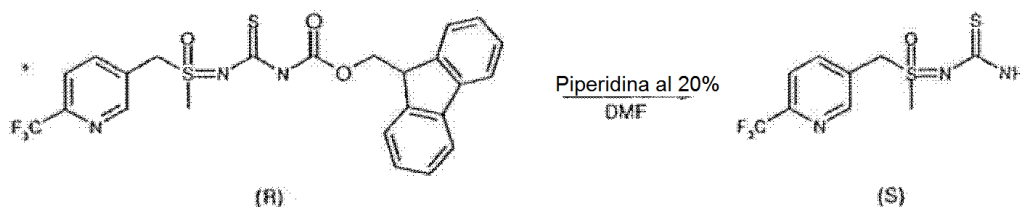
8,83 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,49 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 264 [M+H]⁺, m/z 262 [M-H]⁻.



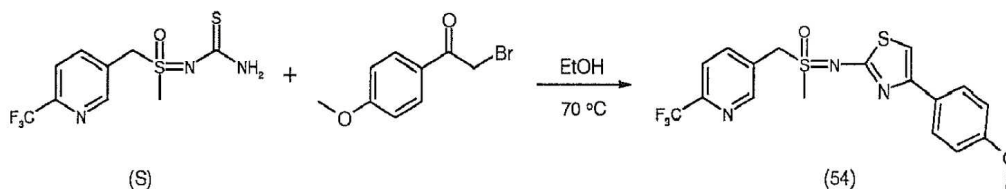
5 El compuesto (Q) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanco. P.f. = 108-110 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,13 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 4,58 (c, 2H), 3,92 (s, 1H), 2,85 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 239 [M+H]⁺, m/z 237 [M-H].



10 El compuesto (R) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de una espuma de color amarillo claro. P.f. = 92-97 °C. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,34 (dt, 2H), 5,21 (d, 2H), 4,33-4,24 (m, 3H), 3,66 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 520 [M+H]⁺, m/z 518 [M-H].



El compuesto (S) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanco. P.f. = 107-109 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,36 (s a, 1H), 6,19 (s a, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 3,39 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺, m/z 296 [M-H].



15 Se sintetizó 5-[[metil[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfonimidoil]metil]-2-(trifluorometil)piridina (54) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido espumoso de color blanco. P.f. = 158-161 °C. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,73 (d, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 6,92 (dd, 2H), 6,83 (s, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 428 [M+H]⁺, m/z 426 [M-H].

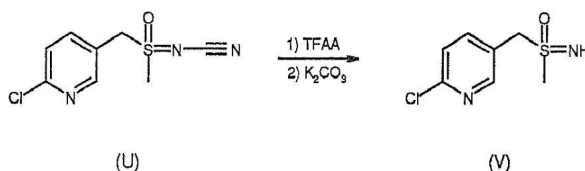
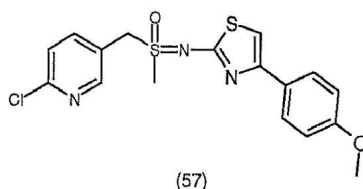
20

Tabla 4 - Compuestos

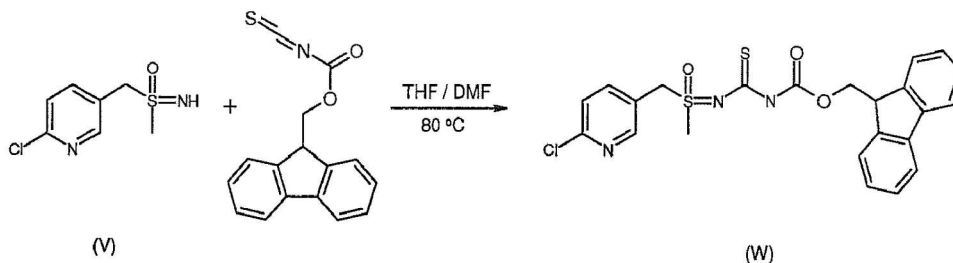
Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
55		F	Espuma de color blanco. P.f. 126-128 °C. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,70 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 3,26 (s, 3H). LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 390 [M+H] ⁺ , <i>m/z</i> 388 [M-H] ⁻ .
56		F	Sólido de color blanco. P.f. 114-116 °C. ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,82 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,02 (d, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,56 (c, 2H), 1,16 (s, 3H). LC-MS (ESI) <i>m/z</i> 350 [M+H] ⁺ , <i>m/z</i> 348 [M-H] ⁻ .

F = ruta usada en el ejemplo IX.

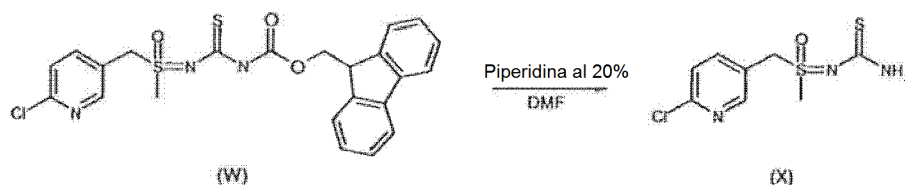
Ejemplo X. Preparación de 5-[[[metil[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfonimidoil]metil]-2-cloropiridina (57):



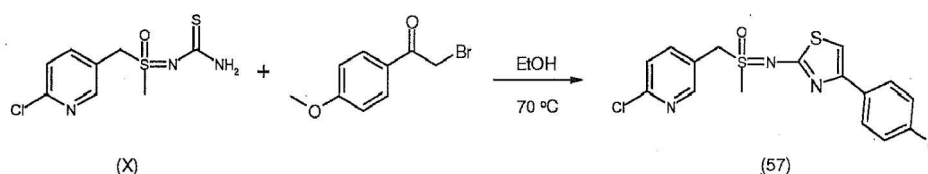
5 El compuesto (V) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanco. P.f. = 132-135 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 8,43 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,83 (s, 1H), 2,81 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 203 [M-H]⁻.



10 El compuesto (W) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de una espuma de color amarillo clara. P.f. = 98-101 °C. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (dd, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,34 (dt, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,32-4,26 (m, 3H), 3,61 (s, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 486 [M+H]⁺, *m/z* 484 [M-H]⁻.



El compuesto (X) se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color naranja claro. P.f. = 155-158 °C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,51 (d, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,36 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 264 [M+H] $^+$, m/z 262 [M-H] $^-$.



5

Se sintetizó 5-[[metil[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfonimidoil]metil]-2-cloropiridina (57) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido. P.f. = 160-163 °C. ^1H RMN (DMSO- d_6) δ 8,39 (d, 1H), 7,78-7,4 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 6,92(d, 2H), 6,82 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 394 [M+H] $^+$, m/z 392 [M-H] $^-$.

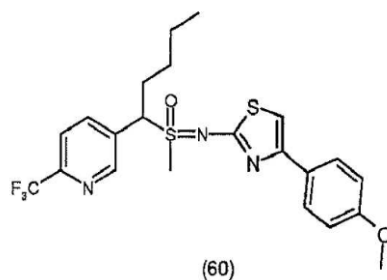
10

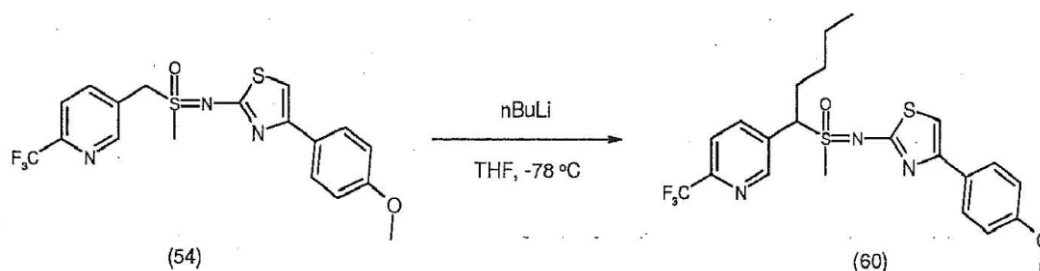
Tabla 5 - Compuestos

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
58		G	Sólido de color amarillo pálido. P.f. 122-125 °C. ^1H RMN (CDCl $_3$) δ 8,36 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,80 (d, 1H), 3,22 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 356 [M+H] $^+$, m/z 354 [M-H] $^-$.
59		G	Espuma de color blanco, P.f. 114-116 °C. ^1H RMN (CDCl $_3$) δ 8,36 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,63 (dc, 2H), 1,25 (s, 3H). LC-MS (ESI) m/z 316 [M+H] $^+$, m/z 314 [M-H] $^-$.

G = ruta usada en el ejemplo X.

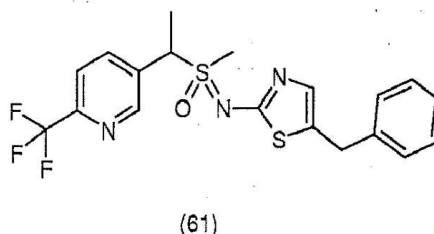
Ejemplo XI. Preparación de 5-{1-[metil(4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]pentil}-2-(trifluorometil)piridina (60):





A una solución agitada magnéticamente de 5-[[metil[4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il]sulfonimidoil]metil]-2-(trifluorometil)piridina (54) (0,125 g, 0,29 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió n-BuLi (0,13 ml de 2,5 M en hexanos, 0,32 mmol) a -78 °C, y la solución de color naranja resultante se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Se añadió yodometano (0,046 g, 0,32 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indico que únicamente se había formado el 13 % del intermedio mono-metil deseado. La reacción se enfrió a -78 °C, se añadió una segunda porción de n-BuLi (0,13 ml de 2,5 M en hexanos, 0,32 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos. Se añadió una segunda porción de yodometano (0,046 g, 0,32 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó que se había formado el 65 % del mono-metil deseado junto con el 35 % del mono-butilo, que surgió de la generación de yoduro de butilo a través de la reacción de n-BuLi con yodometano. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), y los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color naranja. La cromatografía ultrarrápida (SiO₂ EtOAc del 0 al 100 %/hexanos) proporcionó 24 mg de una mezcla 55:45 de dos diastereómeros de 5-[[1-[metil(4-(4-metoxifenil)-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]pentil]-2-(trifluorometil)piridina (60) en forma de un aceite de color naranja. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,80 (s, 0,45H), 8,73 (s, 0,55H), 8,11 (t, 1H), 7,78-7,72 (m, 3H), 6,96-6,87 (m, 2H), 6,81 (s, 0,45H), 6,78 (s, 0,55H), 5,26-5,21 (m, 0,45H), 4,96-4,91 (m, 0,55H), 3,85 (s, 1,4H), 3,84 (s, 1,6H), 3,27 (s, 1,5H), 3,10 (s, 1,4H), 2,51-2,04 (m, 2H), 1,43-1,14 (m, 4H), 0,92-0,79 (m, 3H). LC-MS (ESI) *m/z* 484 [M+H]⁺, *m/z* 482 [M-H]⁻.

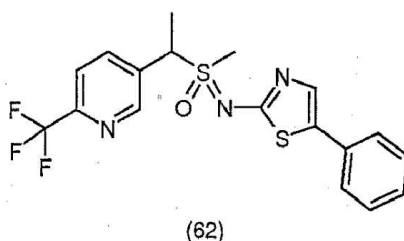
Ejemplo XII. Preparación de 5-[[1-[(5-bencil-1,3-tiazol-2-il)(metil)sulfonimidoil]etil]-2-(trifluorometil)piridina (61):



(1) Preparación de 2-bromo-3-fenilpropanal: Se disolvió ácido dibromobarbitúrico (1,43 g, 5 mmol) en éter dietílico (40 ml) y se añadió fenilpropionaldehído (1,34 g, 1,33 ml, 10 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, se observó la precipitación del ácido barbitúrico. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (1 x 40 ml) y salmuera (2 x 40 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por GC-MS del concentrado mostró 2-bromo-3-fenilpropanal en forma del único producto. (2) Preparación de (61): Se suspendió *N*-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (100 mg, 0,321 mmol) en EtOH (1 ml) y se añadió 2-bromo-3-fenilpropanal (82 mg, 0,385 mmol, 1,2 equiv.) en EtOH (0,6 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 1 h, y después se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se obtuvo 5-[[1-[(5-bencil-1,3-tiazol-2-il)(metil)sulfonimidoil]etil]-2-(trifluorometil)piridina (61) en forma de un aceite de color amarillento (26 mg, 0,061 mmol, 19 %) como un racemato y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,92 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 3,09 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,20 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 3,94 (s, 1 H, CH₂Ph, diastereómero 1), 3,97 (s, 1 H, CH₂Ph, diastereómero 2); 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 5,21 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 6,90 (s, 0,5 H, tiazol, diastereómero 1); 6,92 (s, 0,5 H, tiazol, diastereómero 2); 7,15-7,37 (m, 5 H, Ph); 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,09 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 1,8 Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 1); 8,12 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 1,7 Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 2); 8,75 (d, 4J = 1,8 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,79 (d, 4,7=1,8 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13,8, 14,2 (CHCH₃, dos diastereómeros); 33,2, 33,3 (CH₂Ph, dos diastereómeros); 36,5, 36,8 (S-CH₃, dos diastereómeros); 60,8, 61,6 (CHCH₃, dos diastereómeros); 119,5, 119,6 (pyr-C, 2 diastereómeros); 125,6, 125,7 (Ph, dos diastereómeros), 127,2, 127,3 (Ph, dos diastereómeros), 127,5 (Ph, dos diastereómeros), 130,1, 130,2 (pyr-C, dos diastereómeros), 131,1, 131,5, (pyr-C, dos diastereómeros), 132,7, 133,2 (tiazol, dos diastereómeros), 137,3,

137,6 (pyr-C, 2-diastereómeros); 137,9, 138,0 (tiazol, dos diastereómeros); 149,2, 149,4 (pyr-C, 2-diastereómeros); 165,6, 165,8 (tiazol, dos diastereómeros); CF₃, no detectado. UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₉H₁₉F₃N₃OS₂ (M+H⁺): 426,1, observado 426,1, UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₉H₁₇F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 424,1, observado 424,1.

Ejemplo XIII. Preparación de 5-{1-[metil(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (62)

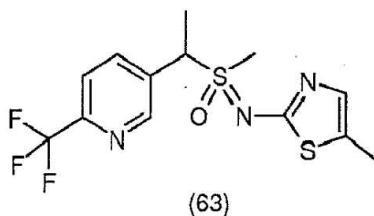


5

(1) Preparación de 2-bromo-2-fenilacetaldehído: Se disolvió ácido dibromobarbitúrico (1,43 g, 5 mmol) en éter dietílico (40 ml) y se añadió fenilacetaldehído (1,20 g, 10 mmol). Después de agitar a t.a. durante una noche, se observó la precipitación de ácido barbitúrico. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (1 x 40 ml) y salmuera (2 x 40 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por GC-MS del concentrado mostró 2-bromo-2-fenilacetaldehído como el único producto. (2) Preparación de (62): Se suspendió N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (100 mg, 0,321 mmol) en EtOH (1 ml) y se añadió 2-bromo-2-fenilacetaldehído (64 mg, 0,321 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH (0,6 ml). La reacción se agitó a t.a. durante 2 h, y después se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente se retiró a presión reducida. El análisis por UPLC-ESI/MS del residuo en bruto mostró que (62) se había formado casi cuantitativamente. Con el fin de retirar las trazas del material de partida, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se obtuvo 5-{1-[metil(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (62) en forma de un aceite de color amarillo (66 mg, 0,161 mmol, 50 %) como un racemato y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,92 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,96 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 3,11 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,21 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 5,24 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 7,29-7,48 (m, 5 H, Ph); 7,73 (d, J = 7,7 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1); 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,05-8,12 (m, 1 H pyr-C4-H, diastereómeros 1, 2); 8,78 (d, ⁴J = 1,6 Hz, 0,5 H pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,81 (d, ⁴J = 1,6 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); tiazol-H oculto bajo el pico CHCl₃. ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 13,8; 14,3 (CHCH₃, dos diastereómeros); 36,3, 36,4 (S-CH₃, dos diastereómeros); 60,6, 61,3 (CHCH₃, dos diastereómeros); 119,4, 119,6 (pyr-C, 2 diastereómeros); 124,8 (Ph), 126,20, 126,21 (Ph, dos diastereómeros); 127,7, 127,8 (Ph, dos diastereómeros); 130,9 (pyr-C); 131,2, 131,3; (pyr-C, dos diastereómeros); 133,0 (tiazol); 137,2, 137,3 (pyr-C, 2 diastereómeros); 149,2, 149,3 (pyr-C, 2-diastereómeros); 161,0 (tiazol); 165,6, 165,8 (tiazol, dos diastereómeros); CF₃, no detectado. UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₈H₁₇F₃N₃OS₂ (M+H⁺): 412,1, observado 411,8. UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₉H₁₅F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 410,1, observado 410,1.

30

Ejemplo XIV. 5-{1-[metil(5-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (63)



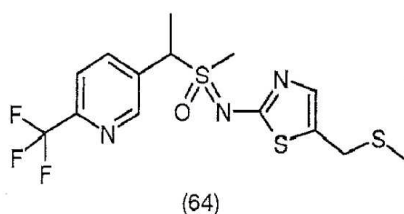
35

40

(1) Preparación de 2-bromo-propanal: Se disolvió ácido dibromobarbitúrico (1,43 g, 5 mmol) en éter dietílico (40 ml) y se añadió propionaldehído (581 mg, 0,72 ml, 10 mmol). Después de agitar a t.a. durante 48 h, se observó la precipitación de ácido barbitúrico. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (1 x 40 ml), y salmuera (2 x 40 ml). Después del secado sobre Na₂SO₄, el análisis por GC-MS del concentrado confirmó la presencia de 2-bromo-propanal en forma del producto principal en la solución. (2) Preparación de (63): En un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una columna Vigreux con un condensador de Liebig adjunto, se suspendió N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (100 mg, 0,321 mmol) en EtOH (1 ml) y se añadió un exceso de 2-bromo-propanal en éter dietílico (5 ml, como se obtuvo en la 1ª etapa). El éter dietílico se eliminó completamente por destilación fraccionada en 3 h. Después de un periodo de refrigeración, el puente de destilación se intercambió por un condensador de reflujo, y la mezcla restante se calentó a reflujo durante 30 min. El disolvente y el 2-bromo-propanal restante se eliminaron finalmente a presión reducida. El análisis por UPLC-

ELSD/MS del residuo en bruto mostró que (63) se había formado casi cuantitativamente. Con el fin de retirar las trazas del material de partida, el residuo se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se obtuvo 5-{1-[metil(5-metil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (63) en forma de un aceite de color amarillo (65 mg, 0,186 mmol, 58 %) en forma de un racemato y una mezcla 3:5 de diastereómeros. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 1,12 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,92 (d, J = 7,2 Hz, 1,88 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,29 (d, ⁴J = 1,2 Hz, 1,88 H, tiazol-CH₃, diastereómero 2); 2,31 (d, ⁴J = 1,2 Hz, 1,12 H, tiazol-CH₃, diastereómero 1); 3,03 (s, 1,12 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,15 (s, 1,88 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,13 (c, J = 7,2 Hz, 0,63 H, CHCH₃, diastereómero 2); 5,24 (c, J = 7,2 Hz, 0,37 H, CHCH₃, diastereómero 1); 6,83 (c, ⁴J = 1,2 Hz, 0,63 H, tiazol-H, diastereómero 2); 6,86 (c, ⁴J = 1,2 Hz, 0,37 H, tiazol-H, diastereómero 1); 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 0,63 H, pyr-C3-H, diastereómero 2), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 0,37 H, pyr-C3-H, diastereómero 1); 8,04-8,09 (m, 1H, pyr-C4-H, diastereómeros 1,2); 8,73 (d, ⁴J = 1,8 Hz, 0,63 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); 8,78 (d, ⁴J = 1,8 Hz, 0,37 H, pyr-C6-H, diastereómero 1). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12,0 (tiazol-CH₃); 13,8, 14,3 (CHCH₃, dos diastereómeros); 36,1, 36,3 (S-CH₃, dos diastereómeros); 60,4, 61,0 (CHCH₃, dos diastereómeros); 119,4, 119,5 (pyr-C, 2 diastereómeros); 131,5 (ar), 132,1 (ar), 134,5 (ar), 134,6 (ar), 137,1, 137,3 (pyr-C, 2 diastereómeros); 149,2, 149,3 (pyr-C, 2 diastereómeros); 164,7, 165,0 (tiazol, dos diastereómeros); CF₃, no detectado. UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₃H₁₅F₃N₃OS₂ (M+H⁺): 350,1, observado 350,4. UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₃F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 348,1, observado 348,0.

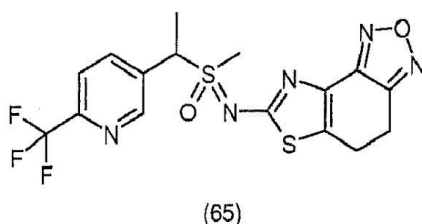
Ejemplo XV. 5-[1-(metil{5-[(metilsulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il}sulfonimidoil)etil]-2-(trifluorometil)piridina (64)



(1) Preparación de 2-bromo-3-(metiltio)propanal: Se disolvió ácido dibromobarbitúrico (715 mg, 2,5 mmol) en éter dietílico (20 ml) y se añadió 3-(metiltio)propionaldehído (521 mg, 5,0 mmol). Después de agitar a t.a. durante una noche, se observó la precipitación de ácido barbitúrico. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (1 x 20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El análisis por GC-MS del concentrado mostró 2-bromo-3-(metiltio)propanal como el único producto. El disolvente se retiró a presión reducida. El 2-bromo-3-(metiltio)propanal aislado se polimerizó en 5-10 min; se usó inmediatamente en la siguiente reacción.

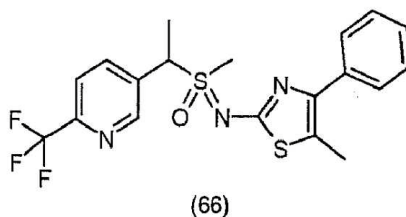
(2) Preparación de (64): Se suspendió N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (100 mg, 0,321 mmol) en EtOH (1 ml) y se añadió 2-bromo-3-(metiltio)propanal (-65 mg, 0,35 mmol, 1,1 equiv.) en EtOH (0,6 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo restante se purificó por cromatografía preparativa en columna de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se obtuvo 5-[1-(metil{5-[(metilsulfanil)metil]-1,3-tiazol-2-il}sulfonimidoil)etil]-2-(trifluorometil)piridina (64) en forma de un aceite incoloro (7 mg, 0,018 mmol, 5,5 %) en forma de un racemato y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,90 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,05 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 2,07 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 3,08 (s, 1,5 H, SO-CH₃, diastereómero 1); 3,17 (s, 1,5 H, SO-CH₃, diastereómero 2); 3,70, 3,72 (2 H, S-CH₂); 5,08 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 5,17 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 6,97 (s, 0,5 H, tiazol, diastereómero 1); 7,00 (s, 0,5 H, tiazol, diastereómero 2); 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,04-8,10 (m, 1 H, pyr-C4-H, diastereómeros 1, 2); 8,75 (d, ⁴J = 1,8 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,79 (d, ⁴J = 1,8 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₄H₁₇F₃N₃OS₃ (M+H⁺): 396,1, observado 396,1. UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₄H₁₅F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 394,0, observado 394,1.

Ejemplo XVI. 7-[(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)amino]-4,5-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol (65)



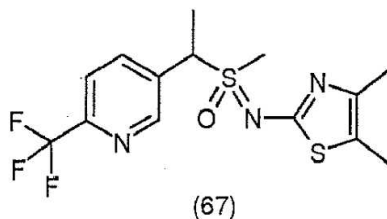
Se suspendieron N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (100 mg, 0,321 mmol) y 5-bromo-6,7-dihidrobenzo[c][1,2,5]oxadiazol-4(5H)-ona (76,6 mg, 0,353 mmol, 1,1 equiv.) en EtOH (1,6 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se calentó a reflujo durante 1 h. La solución caliente se filtró a través de un filtro de jeringa de nylon de 0,45 μm y el filtrado se almacenó a -20 °C durante una noche. Se obtuvo 7-[(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)amino]-4,5-dihidro[1,3]tiazolo[4,5-e][2,1,3]benzoxadiazol (**65**) en forma de cristales de color ligeramente amarillo (70 mg, 0,163 mmol, 51 %) como una mezcla 1:1 de diastereómeros (racemato) que se aislaron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de etanol frío, y se secaron a alto vacío. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ = 1,87 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,89 (d, J = 6,9 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 3,06-3,27 (m, 4 H, CH₂-CH₂, diastereómeros 1, 2); 3,42 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,43 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,34 (c, J = 6,9 Hz, 1 H, CHCH₃, diastereómeros 1,2); 7,96 (d, J = 7,7 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1), 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,21-8,26 (m, 1 H, pyr-C4-H, diastereómeros 1, 2); 8,85 (d, 0,5 H, ⁴J = 1,6 Hz, pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,86 (d, 0,5 H, ⁴J = 1,6 Hz, pyr-C6-H, diastereómero 2). ¹³C-RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): δ = 13,3, 13,6 (CHCH₃, dos diastereómeros); 17,9 (pico doble, CH₂, dos diastereómeros); 20,4 (pico doble, CH₂, dos diastereómeros); 36,4, 36,5 (S-CH₃, dos diastereómeros); 60,8, 60,9 (CHCH₃, dos diastereómeros); 119,4, 119,5 (pyr-C, dos diastereómeros); 120,3 (c, ²J (C-F) = 271,5 Hz, CF₃, dos diastereómeros), 131,6, 131,9; (pyr-C, dos diastereómeros); 132,0, 132,1 (Ar, dos diastereómeros), 132,4, 132,5 (Ar, dos diastereómeros); 138,0, 138,1 (pyr-C, dos diastereómeros); 145,0 (pico doble, Ar, dos diastereómeros); 145,0, 145,1 (Ar, dos diastereómeros); 149,9 (pico doble, pyr-C, dos diastereómeros); 151,2 (pico doble, Ar, dos diastereómeros); 166,3, 166,6 (tiazol, dos diastereómeros). UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₆H₁₅F₃N₅O₂S₂ (M+H⁺): 430,1, observado 430,1. UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₆H₁₃F₃N₅O₂S₂ (M-H⁺): 428,1, observado 428,1.

Ejemplo XVII. Preparación de 5-{1-[metil(5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil) piridina (**66**)



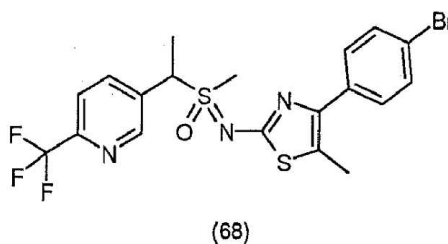
En un tubo corrugado de microondas se suspendió N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (200 mg, 0,642 mmol) en EtOH (3 ml) y se añadió 2-bromo-1-fenilpropan-1-ona (137 mg, 87 μl, 0,642 mmol) mediante una jeringa, mientras estaba en agitación. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 15 min en el microondas. El disolvente se eliminó posteriormente en el evaporador rotatorio y el residuo restante se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se aislaron dos fracciones que contenían mezclas de diastereómeros en diferentes proporciones. La fracción 1 contenía 5-{1-[metil(5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (**66**) (45 mg, 0,106 mmol, 16 %) en forma de una espuma de color amarillento (2:1-mezcla de diastereómeros 1 y 2, racemato). La fracción 2 contenía (**66**) (88 mg, 0,207 mmol, 32 %) en forma de un aceite incoloro (1:3-mezcla de diastereómeros 1 y 2 (racemato)). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 0,75 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,95 (d, J = 7,2 Hz, 2,25 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,41 (s, 2,25 H, tiazol-CH₃, diastereómero 2); 2,44 (s, 0,75 H, tiazol-CH₃, diastereómero 1); 3,09 (s, 0,75 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,24 (s, 2,25 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,25 (c, J = 7,2 Hz, 0,75 H, CHCH₃, diastereómero 2); 5,37 (c, J = 7,2 Hz, 0,25 H, CHCH₃, diastereómero 1); 7,26-7,34 (m, 1 H, p-H, Ph, dos diastereómeros); 7,35-7,44 (m, 2 H, Ph, dos diastereómeros); 7,54-7,62 (m, 2 H, Ph, dos diastereómeros); 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 0,75 H, pyr-C3-H, diastereómero 2), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 0,25 H, pyr-C3-H, diastereómero 1); 8,07 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 0,75 H, pyr-C4-H, diastereómero 2), 8,10 (dd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, pyr-C4-H, 0,25 H, diastereómero 1); 8,72 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,75 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); 8,78 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,25 H, pyr-C6-H, diastereómero 1). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12,28 (tiazol-CH₃, diastereómero 2); 12,43 (tiazol-CH₃, diastereómero 1); 13,6 (CHCH₃, diastereómero 1); 14,4 (CHCH₃, diastereómero 2); 36,4 (S-CH₃, diastereómero 1); 36,6 (S-CH₃, diastereómero 2); 60,2 (CHCH₃, diastereómero 1); 60,9 (CHCH₃, diastereómero 2); 119,4 (pyr-C, diastereómero 2); 119,6 (pyr-C, diastereómero 1); 120,5 (Ar, diastereómero 2); 121,5 (Ar, diastereómero 1); 126,0 (pico doble, Ph, dos diastereómeros); 127,07 (Ar, diastereómero 2); 127,13 (Ar, diastereómero 1); 127,18 (Ar, diastereómero 1); 127,28 (Ar, diastereómero 2); 131,3; (pyr-C, diastereómero 2; diastereómero correspondiente 1 no detectado); 134,0 (Ar, diastereómero 2; diastereómero correspondiente 1 no detectado); 137,1 (pyr-C, diastereómero 1); 137,3 (pyr-C, diastereómero 2); 149,3 (pyr-C, diastereómero 2); 149,4 (pyr-C, diastereómero 1); 161,9 (tiazol, diastereómero 2); 162,2 (tiazol, diastereómero 1); 164,4 (tiazol, diastereómero 2, diastereómero correspondiente 1 no detectado); 1 cuadr. Ar-C; CF₃, no detectado. UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₉H₁₉F₃N₃OS₂ (M+H⁺): 426,1, observado 425,9. UPLC-MS (ESI+) masa calc. para C₁₉H₁₇F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 424,1, observado 424.

Ejemplo XVIII. 5-{1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)(metil)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (67)



En un tubo corrugado de microondas se suspendió *N*-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfaniliden)-tiourea (J) (200 mg, 0,642 mmol) en EtOH (3 ml) y se añadió 3-bromobutan-2-ona (151 mg, 69 μl, 0,642 mmol) mediante una jeringa, mientras estaba en agitación. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 15 min en el microondas. El disolvente se eliminó posteriormente en el evaporador rotatorio y el residuo restante se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se obtuvo 5-{1-[(4,5-dimetil-1,3-tiazol-2-il)(metil)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (67) en forma de un aceite de color ligeramente amarillo en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros (67 mg, 0,185 mmol, 29 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,15 (s, 1,5 H, tiazol-CH₃, un diastereómero); 2,17 (s, 1,5 H, tiazol-CH₃, un diastereómero); 2,18 (s, 1,5 H, tiazol-CH₃, un diastereómero); 2,20 (s, 1,5 H, tiazol-CH₃, un diastereómero); 3,04 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,15 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,11 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 5,22 (c, J = 7,2 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,08 (dd, ³J = 8,1 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 1); 8,10 (dd, ³J = 8,1 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 2); 8,72 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,78 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 2). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 10,9,11,0 (tiazol-CH₃, dos diastereómeros); 13,8, 14,4 (CHCH₃, dos diastereómeros); 14,4 (pico doble, tiazol-CH₃, dos diastereómeros); 36,3, 36,5 (S-CH₃, dos diastereómeros); 60,5, 61,2 (CHCH₃, dos diastereómeros); 117,9, 118,0 (Ar, dos diastereómeros); 119,4, 119,5 (pyr-C, 2 diastereómeros); 131,4, 132,1 (Ar, dos diastereómeros); 137,1, 137,4 (pyr-C, 2 diastereómeros); 141,7, 141,9 (Ar, dos diastereómeros); 149,3, 149,4 (pyr-C, 2 diastereómeros); 161,4, 161,7 (tiazol, dos diastereómeros); CF₃, no detectado. HPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₄H₁₇F₃N₃OS₂ (M+H⁺): 364,1, observado 364,5. HPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₄H₁₅F₃N₃OS₂ (M-H⁺): 362,1, observado 361,8.

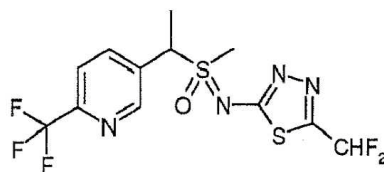
Ejemplo XIX. 5-{1-[[4-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il](metil)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (68)



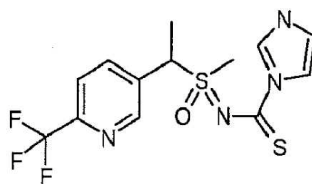
En un tubo corrugado de microondas, se suspendió *N*-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)tiourea (J) (200 mg, 0,642 mmol) en EtOH (3 ml) y se añadió 2-bromo-1-(4-bromofenil)propan-1-ona (187 mg, 0,642 mmol), mientras estaba en agitación. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 15 min en el microondas. El disolvente se eliminó posteriormente en el evaporador rotatorio y el residuo restante se purificó por cromatografía preparativa de fase inversa (agua/acetonitrilo). Se aislaron dos fracciones que contenían mezclas de diastereómeros en diferentes proporciones. La fracción 1 contenía 5-{1-[[4-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il](metil)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (68) (43 mg, 0,085 mmol, 13 %) en forma de una espuma de color blanco (1:3-mezcla de diastereómeros 1 y 2, racemato). La fracción 2 contenía (68) (77 mg, 0,153 mmol, 24 %) en forma de cristales de color blanquecino (2:1-mezcla de diastereómeros 1 y 2 (racemato)): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,90 (d, J = 7,2 Hz, 2 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,95 (d, J = 7,2 Hz, 1 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,39 (s, 1 H, tiazol-CH₃, diastereómero 2); 2,42 (s, 2 H, tiazol-CH₃, diastereómero 1); 3,07 (s, 2 H, S-CH₃, diastereómero 1); 3,22 (s, 1 H, S-CH₃, diastereómero 2); 5,14 (c, J = 7,2 Hz, 0,33 H, CHCH₃, diastereómero 2); 5,25 (c, J = 7,2 Hz, 0,67 H, CHCH₃, diastereómero 1); 7,42-7,54 (m, 4 H, Ph, dos diastereómeros); 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 0,33 H, pyr-C3-H, diastereómero 2), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 0,67 H, pyr-C3-H, diastereómero 1); 8,06 (dd, ³J = 8,0 Hz, ⁴J = 2,0 Hz, (1-x) H, pyr-C4-H, un diastereómero), 8,08 (dd, ³J 8,2 Hz, 1/2,0 Hz, x H, pyr-C4-H, un diastereómero); 8,72 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,33 H, pyr-C6-H, diastereómero 2); 8,78 (d, ⁴J = 2,0 Hz, 0,67 H, pyr-C6-H, diastereómero 1). ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 12,41 (tiazol-CH₃, diastereómero 2); 12,43 (tiazol-CH₃, diastereómero 1); 13,7 (CHCH₃, diastereómero 1); 14,4 (CHCH₃, diastereómero 2); 36,4 (S-CH₃, diastereómero 1); 36,6 (S-CH₃, diastereómero 2); 60,5 (CHCH₃, diastereómero 1); 61,1 (CHCH₃, diastereómero 2); 119,4 (pyr-C,

diastereómero 2); 119,6 (pyr-C, diastereómero 1); 120,0 (Ar, diastereómero 1); 120,9 (Ar, diastereómero 1); 121,1 (Ar, diastereómero 2); 128,7 (Ph, diastereómero 1); 128,8 (Ph, diastereómero 2); 130,16 (Ph, diastereómero 2); 130,22 (Ph, diastereómero 1); 131,3; (pyr-C, diastereómero 2); 132,0 (pyr-C, diastereómero 1); 133,1 (Ar, dos diastereómeros); 137,0 (pyr-C, diastereómero 1); 137,2 (pyr-C, diastereómero 2); 143,9 (Ar, dos diastereómeros); 149,3 (pyr-C, diastereómero 2); 149,4 (pyr-C, diastereómero 1); 162,0 (tiazol, diastereómero 2); 162,3 (tiazol, diastereómero 1); 1 cuadr. Ar-C; CF₃, no detectado UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₉H₁₈BrF₃N₃OS₂ (M+H⁺): 504,0, 506,0, observado 404,1, 506,1 UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₉H₁₆BrF₃N₃OS₂ (M-H⁺): 502,0, 504,0, observado 502,1, 504,1.

Ejemplo XX. Preparación de 5-[1-[[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il](metil)sulfonimidoil]etil-2-(trifluorometil)piridina (69)

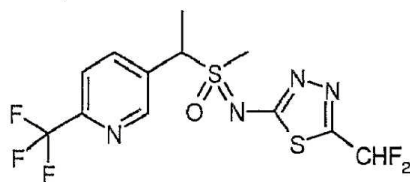


(69)



(Y)

A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-(trifluorometil)piridina (E) (400 mg, 1,59 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió 1,1'-tiocarbonildiimidazol (353 mg, 1,59 mmol, 1 equiv.) y se agitó durante una noche. Se añadió una segunda alícuota de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (71 mg, 0,317 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla se calentó a 60 °C durante dos horas. El disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se disolvió en CHCl₃ y se lavó cinco veces con agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el cloroformo se retiró a presión reducida. Se obtuvo N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)-1H-imidazol-1-carbotioamida (Y) en forma de un residuo de color naranja-pardo, que se secó a alto vacío durante una noche (371 mg, 1,02 mmol, 64 %). Se observó una mezcla 1:1 de diastereómeros con una pureza del 94 % por UPLC-UV/ELSD y RMN, que fue suficiente para las conversiones posteriores. Se obtuvieron purezas mayores por filtración del residuo a través de un lecho de sílice (MeOH al 7,5 % en CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1,83 (d, J = 7,1 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 1,86 (d, J = 7,1 Hz, 1,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 2,86 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 1); 2,89 (s, 1,5 H, S-CH₃, diastereómero 2); 4,32 (c, J = 7,1 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 1); 4,37 (c, J = 7,1 Hz, 0,5 H, CHCH₃, diastereómero 2); 7,68-7,85 (m, 2 H, Ar), 7,97-8,14 (m, 2 H, Ar), 8,67-8,82 (m, 2 H, Ar), UPLC-MS (ESI+): masa calc. para C₁₃H₁₂F₃N₄OS₂ (M+H⁺): 363,0, observado 363,1. UPLC-MS (ESI) masa calc. para C₁₃H₁₄F₃N₄OS₂ (M-H⁺): 361,0, observado 361,1.

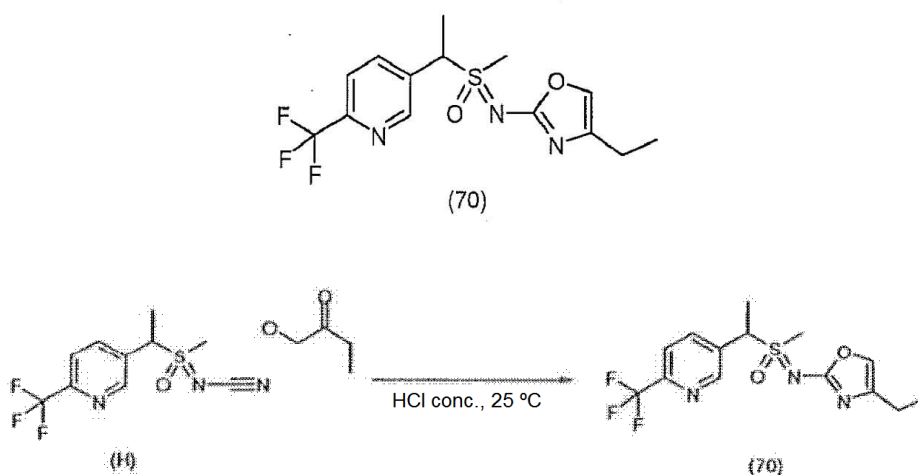


(69)

Se disolvió N-(metil(oxo){1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil}-λ⁶-sulfanilideno)-1H imidazol-1-carbotioamida (Y) (300 mg, 0,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Mientras estaba en agitación, se añadió hidrazina (solución al 64-65 % en agua, 30,8 μl, 31,9 mg, 0,64 mmol) mediante una jeringa. Después de 10 min, la mezcla se vertió en una solución saturada acuosa de NH₄Cl (100 ml), que se extrajo una vez con CHCl₃ (100 ml). La fase orgánica se lavó con varias alícuotas de NH₄Cl ac. sat. hasta que la fase acuosa se hizo ligeramente ácida, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, a la fase orgánica se le añadió gota a gota anhídrido difluoroacético (154 μl, 216

mg, 1,24 mmol), que después se agitó a t.a. durante 20 min. El disolvente se retiró a presión reducida. El concentrado en bruto contenía la difluoroacetilsemicarbazida esperada (41 %, no estable) y la difluoroacetimida (54 %) como los productos principales. El concentrado se disolvió en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se añadió gota a gota POCl_3 (2 ml), mientras estaba en agitación. La mezcla se calentó en el microondas a 75°C durante 5 min y se añadió lentamente a 150 ml de NaHCO_3 ac. sat. Después de la descomposición del cloruro de fosforilo, la mezcla se extrajo con CHCl_3 (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NH_4OH ac. sat. (4 x 50 ml), NH_4Cl ac. sat. (50 ml de alícuotas, hasta que se hizo neutro), se secaron sobre NaSO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. Se aisló 5-{1-[[5-(difluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il](metil)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (69) por cromatografía preparativa de fase inversa. Se obtuvo (69) puro (mezcla 1:1 de diastereómeros, racemato) en forma de un aceite incoloro (12 mg, 0,031 mmol, 3,7 %). ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 1,89$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H, CHCH_3 , diastereómero 1); 1,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,5 H, CHCH_3 , diastereómero 2); 3,18 (s, 1,5 H, S-CH_3 , diastereómero 1); 3,31 (s, 1,5 H, S-CH_3 , diastereómero 2); 5,21 (c, $J = 7,2$ Hz, 0,5 H, CHCH_3 , diastereómero 1); 5,27 (c, $J = 7,2$ Hz, 0,5 H, CHCH_3 , diastereómero 2); 6,79 (t, $J = 53,8$ Hz, 0,5 H, CHF_2 , diastereómero 1); 6,80 (t, $J = 53,8$ Hz, 0,5 H, CHF_2 , diastereómero 2); 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 1), 7,78 (d, $J = 8,2$ Hz, 0,5 H, pyr-C3-H, diastereómero 2); 8,04 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 1); 8,09 (dd, $^3J = 8,2$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, 0,5 H, pyr-C4-H, diastereómero 2); 8,73 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 1); 8,82 (d, $^4J = 2,0$ Hz, 0,5 H, pyr-C6-H, diastereómero 2). ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 13,5$, 14,3 (CHCH_3 , dos diastereómeros); 36,4, 36,5 (S-CH_3 , dos diastereómeros); 60,8, 61,4 (CHCH_3 , dos diastereómeros); 109,5 (t, $^2J = 236,2$ Hz, CHF_2); 119,6, 119,8 (pyr-C, 2 diastereómeros); 130,3 (pyr-C); 131,1 (pyr-C), 137,2, 137,3 (pyr-C, 2-diastereómeros); 148,2 (dd, $^3J = 20,1$ Hz, $^2J = 35,2$ Hz, CCF_2H); 149,2, 149,4 (pyr-C, 2-diastereómeros); 169,4, 169,5 (tiadiazol-2'C); CF_3 , no detectado. UPLC-MS (ESI+): masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}_2$ (M+H+): 387,0, observado 387,1. UPLC-MS (ESI) masa calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_4\text{OS}_2$ (M-H+): 385,0, observado 385,1.

Ejemplo XXI. Preparación de 5-{1-[metil(4-etil-1,3-oxazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (70)

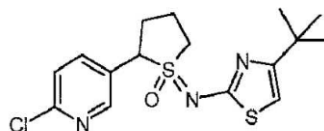


A una solución de sulfoximina (H) (200 mg, 0,7 mmol) en 1-hidroxi-2-butanona (0,6 ml, 7 mmol) se le añadió HCl concentrado (3 gotas). Se dejó en agitación durante una noche y después la reacción se interrumpió con NaOH 1 M hasta que se hizo neutra. La extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato sódico, la concentración y la purificación por cromatografía de fase inversa produjo 5-{1-[metil(4-etil-1,3-oxazol-2-il)sulfonimidoil]etil}-2-(trifluorometil)piridina (70) en forma de un aceite de color pardo = 75 mg (30 %). Mezcla 1:1 de dos diastereómeros ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,15 (c, 1H), 5,04 (c, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 1,97 (m, 6H), 1,21 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ [M-H]+ 346. Observado 346.

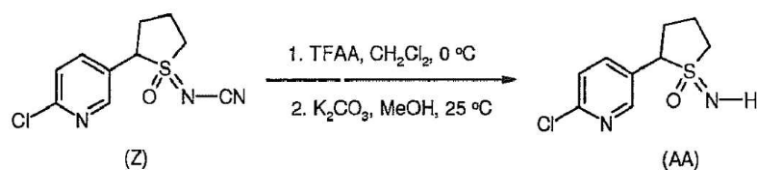
Tabla 6 - Compuestos

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
71		H	Aceite de color pardo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (m, 2H), 8,14 (dd, 1H), 8,08 (dd, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,12 (c, 1H), 5,02 (c, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,06-2,08 (m, 6H), 1,93-1,97 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₃ H ₁₃ F ₃ N ₃ O ₂ S [M-H] ⁺ 332. Observado 332.
72		H	Aceite de color pardo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,07 (dd, 1H), 7,74 (m, 2H), 5,13 (c, 1H), 5,01 (c, 1H), 3,17 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,12-2,14 (m, 6H), 1,93-2,01 (m, 12H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₄ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₂ S [M+H] ⁺ , 348. Observado 348.
73		H	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,11 (dd, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 4H), 7,37 (m, 4H), 5,16 (c, 1H), 5,08 (c, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,96-2,00 (m, 6H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₉ H ₁₇ BrF ₃ N ₃ O ₂ S [M+H] ⁺ , 489. Observado 489.
74		H	Aceite de color amarillo. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,12-8,15 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,68 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,29 (m, 2H), 5,26 (c, 1H), 5,15 (c, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,00 (d, 3H), 1,96 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₃ O ₂ S [M+H] ⁺ 396. Observado 396.
75		H	Sólido de color blanco, p.f. = 134-137 °C. Mezcla 2:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,11-8,14 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,47-7,58 (m, 10H), 5,16 (c, 1H), 5,07 (c, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,01 (d, 3H), 1,98 (d, 3H); LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₈ H ₁₅ BrF ₃ N ₃ O ₂ S [M] ⁺ , 474. Observado 474.

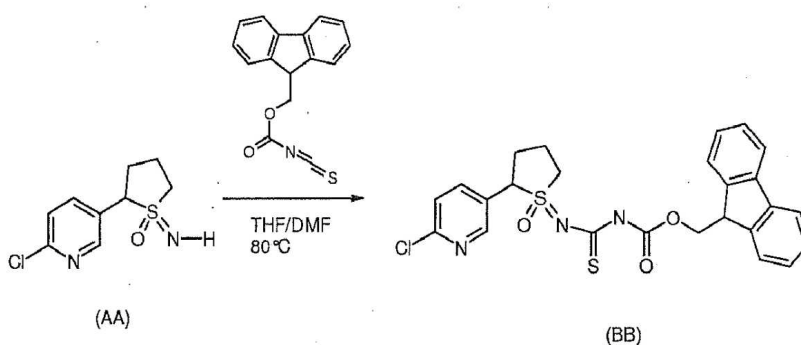
H = ruta usada en el ejemplo XXI.

Ejemplo XXII: Preparación de 2-[2-(6-cloropiridin-3-il)-1-oxido-tetrahydro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno]-4-terc-butyl-1,3-tiazol (76)

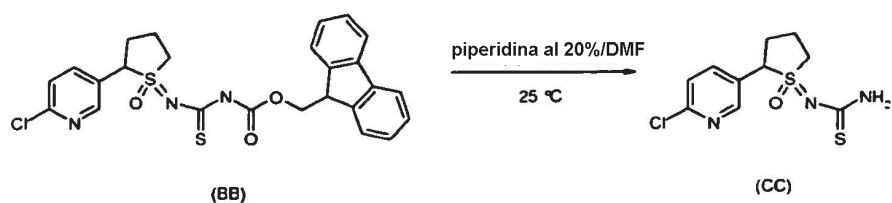
(76)



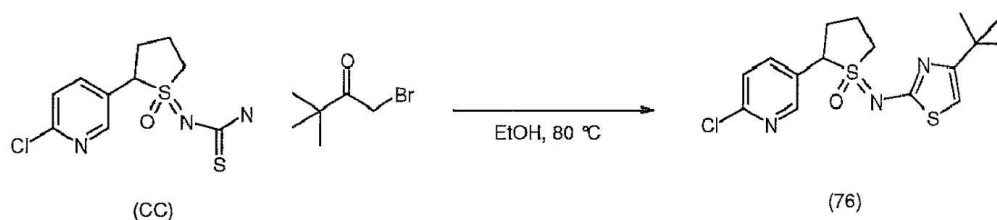
5 Se preparó 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-oxido-tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilidenocianamida (Z) como se describe en la patente WO 2007149134 (Ejemplo VI). Se sintetizó 2-(6-cloropiridin-3-il)-1-oxido-tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-imina-1-óxido (AA) a partir de (Z) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,39 (dd, 2H), 7,68-7,77 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 4,26-4,32 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 3,24-3,48 (m, 4H), 2,24-2,60 (m, 8H); LC-MS (ESI): Observado [M+H]⁺ 231. Calc. para C₉H₁₂ClN₂OS = 231.



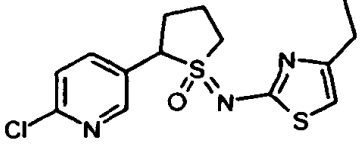
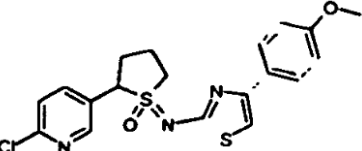
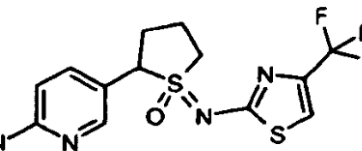
10 El compuesto (BB) se sintetizó a partir del compuesto (AA) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,47 (dd, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,07-8,12 (m, 2H), 7,84 (dd, 1H), 7,78 (d, 4H), 7,58 (d, 4H), 7,30-7,45 (m, 8H), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 5H), 4,25 (m, 3H), 3,49-3,72 (m, 2H), 2,23-2,71 (m, 8H); LC-MS (ESI): Observado [M]⁺ 512. Calc. para C₂₅H₂₂ClN₃O₃S₂ = 512.



15 Se sintetizó tiourea (CC) a partir de (BB) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (mezcla de diastereómeros) 8,94 (d, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,41 (dd, 2H), 8,31 (d, 1H), 8,13 (d a, 4H), 5,56-5,62 (m, 1H), 5,00-5,11 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 1H), 3,91-4,26 (m, 3H), 2,65-3,16 (m, 8H); LC-MS (ESI): Observado [M+H]⁺ 290. Calc. para C₁₀H₁₃ClN₃OS₂ = 290.



20 Se sintetizó 2-[2-(6-cloropiridin-3-il)-1-oxido-tetrahidro-1H-1λ⁴-tiofen-1-ilideno]-4-terc-butil-1,3-tiazol (76) a partir de (CC) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo VIII. Se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. P.f. = 77-81 1 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,70 (dd, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,44-5,51 (m, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,51-3,73 (m, 2H), 2,36-3,12 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,42 (s, 9H); LC-MS (ESI): Observado [M+H]⁺ 370. Calc. para C₁₆H₂₁ClN₃OS₂ = 370.

Comp. N°	Estructura	Ruta	Caracterización
77		I	Sólido de color blanquecino, p.f. = 67-71 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,47 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 3,55-3,74 (m, 2H), 2,48-2,88 (m, 12H), 1,31 (t, 6H). LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₄ H ₁₆ ClN ₃ OS ₂ [M] ⁺ 341. Observado 341.
78		I	Sólido de color blanco, p.f. = 88-94 °C. Mezcla 1:1 de dos diastereómeros; ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,84-7,99 (m, 6H), 7,39 (d, 2H), 6,94-7,01 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,39-5,45 (m, 1H), 4,62-4,70 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,52-3,71 (m, 2H), 2,50-2,88 (m, 8H). LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₉ H ₁₉ ClN ₃ O ₂ S ₂ [M+H] ⁺ 420. Observado 420.
79		I	Sólido de color blanco. Un diastereómero aislado; ¹ H RMN (CDCl ₃) δ 8,41 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,93-5,00 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,25-3,36 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,37-2,62 (m, 3H). LC-MS (ESI): Masa calc. para C ₁₃ H ₁₂ ClF ₃ N ₃ OS ₂ [M+H] ⁺ , 382. Observado 382.

I = ruta usada en el ejemplo XXII.

Ejemplo XXIII. Ensayo Insecticida

Los compuestos identificados en los ejemplos anteriores se ensayaron contra el áfido del algodón usando los procedimientos descritos en lo sucesivo en la presente memoria.

Ensayo insecticida contra el áfido del algodón (*Aphis gossypii*) en un experimento de pulverización foliar

- 5 Se cortaron plántulas de calabaza con hojas de cotiledón completamente extendidas, un cotiledón por planta y un día antes de la aplicación química se infestaron con el áfido del algodón (adultos sin alas y ninfas). Antes de la aplicación química, se examinó cada planta para garantizar la infestación uniforme (aprox. 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) se disolvieron en disolvente 2 ml de acetona: metanol (1 : 1), formando soluciones madre de 1.000 ppm. Las soluciones madre se diluyeron 5X con Tween 20 al 0,025% en H₂O para obtener una solución de 200 ppm. Para aplicar las soluciones pulverizadoras se usó un pulverizador de tipo aspirador portátil Devilbiss hasta
- 10 escorrentía por ambos lados de las hojas de cotiledón de la calabaza. Para cada compuesto se usaron cuatro plantas (4 réplicas). Se pulverizaron plantas de referencia (control con disolvente) solo con el diluyente. Antes de registrar, en cada planta, el número de áfidos vivos, las plantas tratadas se trasladaron a una sala de espera durante 3 días aproximadamente a 23 °C y HR del 40%. La actividad insecticida se midió mediante Control % Corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y la actividad se presentó en la Tabla 7:

$$\text{Control \% Corregido} = 100 * (X - Y) / X$$

en la que X = N° de áfidos vivos sobre las plantas de control con disolvente

Y = N° de áfidos vivos sobre las plantas tratadas

Los resultados se muestran en la Tabla 7.

20 Ensayo insecticida contra el áfido verde del melocotón (*Mizus persicae*) en un experimento de pulverización foliar

- Como se sustrato de ensayo se usaron plántulas de col cultivadas en macetas de 7,62 cm, con 2-3 hojas auténticas pequeñas (3-5 cm). Las plántulas se infectaron con 20-50 áfidos verdes del melocotón (adultos sin alas y ninfas) 1-2 días antes de la aplicación química. Para cada tratamiento se usaron cuatro plántulas. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en disolvente 2 ml de acetona : metanol (1 : 1), formando soluciones madre de 1.000 ppm. Las
- 25 soluciones madre se diluyeron 5X con Tween 20 al 0,025% en H₂O para obtener una solución de 200 ppm. Para pulverizar una solución se usó un pulverizador de tipo aspirador portátil Devilbiss hasta escorrentía por ambos lados de las hojas de la col. Se pulverizaron plantas de referencia (control con disolvente) sólo con el diluyente. Antes de calificarlas, las plantas tratadas se trasladaron a una sala de espera durante 3 días aproximadamente a 23 °C y HR

ES 2 383 202 T3

del 40%. La evaluación se realizó usando un microscopio contando el número de áfidos vivos por planta. La actividad insecticida se midió usando la fórmula de corrección de Abbott:

$$\text{Control \% Corregido} = 100 * (X-Y) / X$$

en la que X = N° de áfidos vivos sobre las plantas de control con disolvente

5

Y = N° de áfidos vivos sobre las plantas tratadas

Tabla 7-Actividad

Compuesto N°	Clasificación contra el áfido del algodón sobre calabaza (pulverización foliar)	Clasificación contra el áfido verde del melocotón sobre col (pulverización foliar)
	200 ppm	200 ppm
1	A	A
2	A	A
3	C	A
4	A	B
5	B	c
6	A	A
7	A	A
8	B	B
9	C	A
10	C	B
11	C	B
12	B	C
13	A	B
14	C	B
15	C	A
16	C	A
17	C	B
18	C	A
19	C	A
20	C	A
21	C	A
22	C	A
23	C	A
24	A	B
25	C	B
26	C	A
27	C	A

ES 2 383 202 T3

Compuesto N°	Clasificación contra el áfido del algodón sobre calabaza (pulverización foliar)	Clasificación contra el áfido verde del melocotón sobre col (pulverización foliar)
	200 ppm	200 ppm
28	C	A
29	C	A
30	C	A
31	C	A
32	C	B
33	C	A
34	C	A
35	C	A
36	C	A
37	C	A
38	C	A
39	C	A
40	C	A
41	C	A
42	C	A
43	C	A
44	C	A
45	C	A
46	C	A
47	C	A
48	C	A
49	C	A
50	C	A
51	C	A
52	C	A
53	C	A
54	C	B
55	C	A
56	C	A
57	C	B
58	C	A
59	C	A
60	C	B

	Clasificación contra el áfido del algodón sobre calabaza (pulverización foliar)	Clasificación contra el áfido verde del melocotón sobre col (pulverización foliar)
Compuesto N°	200 ppm	200 ppm
61	C	A
62	C	A
63	C	A
64	C	A
65	C	A
66	C	A
67	C	A
68	C	A
69	C	A
70	C	A
71	C	A
72	C	B
73	C	A
74	C	B
75	C	B
76	C	A
77	C	A
78	C	B
79	C	A

En cada caso de la Tabla 7 el baremo es el siguiente:

% Control (o Mortalidad)	Clasificación
80-100	A
Menos de 80	B
No ensayado	C

DERIVADOS DE ÁCIDOS Y SALES, Y SOLVATOS

Los compuestos descritos en esta invención pueden estar en forma de sales de adición de ácidos aceptables desde el punto de vista pesticida.

- 5 Como ejemplo no limitante, una función amina puede formar sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanosulfónico e hidroxietanosulfónico.

- 10 Adicionalmente, como ejemplo no limitante, una función ácida puede formar sales incluyendo las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas del amoníaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen cationes de sodio, potasio, magnesio y amonio.

Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Las formas de base libre pueden regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa

adecuadamente diluida tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio.

Como ejemplo, en muchos casos, un pesticida se modifica en una forma más soluble en agua, por ejemplo, la sal dimetilamina del ácido 2,4-ciclorofenoxiacético es una forma más soluble en agua del ácido 2,4-ciclorofenoxiacético un herbicida muy conocido.

- 5 Los compuestos descritos en esta invención también pueden formar complejos estables con moléculas disolventes que permanecen intactos después de eliminar de los compuestos las moléculas disolventes que no han formado complejos. Estos complejos a menudo se denominan "solvatos".

ESTEREOISÓMEROS

- 10 Algunos compuestos descritos en esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Por tanto, los compuestos descritos en esta invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas.

- 15 Los expertos en la materia apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que otros. Pueden obtenerse estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

PLAGAS

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas.

- 20 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse el control de plagas del Filo Nemátodos.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas de Filo Artrópodos.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas del Subfilo Quelicerados.

- 25 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas de la Clase Arácnidos.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas del Subfilo Miriápodos.

- 30 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas de la Clase Sínfilos.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas del Subfilo Hexápodos.

- En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de plagas de la Clase Insectos.

- 35 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Coleópteros (escarabajos)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero si limitación, *Acanthoscelides* spp. (gorgojos), *Acanthoscelides obtetus* (gorgojo común de la judía), *Agrilus planipennis* (barrenador esmeralda del fresno), *Agriotes* spp. (gusanos alambre), *Anoplophora glabripennis* (escarabajo asiático longicornio), *Anthonomus* spp. (gorgojos), *Anthonomus grandis* (gorgojo de algodón), *Aphidius* spp., *Apion* spp. (gorgojos), *Apogonia* spp. (escavadores), *Ataenius spretulus* (Ataenius Negro del césped), *Atomaria linearis* (escarabajo pigmeo de la acelga), *Aulacophore* spp., *Bothynoderes punctiventris* (gorgojo de la remolacha), *Bruchus* spp. (gorgojos), *Bruchus pisorum* (gorgojo del guisante), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (gorgojo sureño del guisante pinto), *Carpophilus hemipteras* (escarabajo de la fruta seca), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp., *Cerotona* spp. (crisomeidos), *Cerotoma trifurcata* (escarabajo foliar de la judía), *Ceutorhynchus* spp. (gorgojos), *Ceutorhynchus assimilis* (gorgojo del pericarpio de la col), *Ceutorhynchus napi* (curculiónido de la col), *Chaetocnema* spp. (crisomélidos), *Colaspis* spp. (escarabajos del suelo), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmus*, *Conotrachelus nenuphar* (curculiónido de la ciruela), *Cotinus nitidis* (escarabajo Verde de junio), *Crioceris asparagi* (escarabajo del espárrago), *Cryptolestes ferrugineus* (escarabajo del grano mohoso), *Cryptolestes pusillus* (escarabajo plano del grano), *Cryptolestes turcicus* (escarabajo Turco del grano), *Ctenicera* spp. (gusanos alambre), *Curculio* spp. (gorgojos), *Cyclocephala* spp. (escavadores), *Cylindropturus adspersus* (gorgojo del tallo del girasol), *Deporauss marginatus* (gorgojo cortador de la hoja del mango), *Dermestes lardarius* (escarabajo de las despensas), *Dermestes maculatus* (escarabajo del cuero), *Diabrotica* spp. (crisomélidos), *Epilachna varivestis* (escarabajo mejicano de la judía), *Faustinus cubae*, *Hylobius pales* (gorgojo pálido), *Hypera* spp. (gorgojos), *Hypera postica* (gorgojo de la alfalfa), *Hyperdoes* spp.

(gorgojo Hiperodes), *Hypothenemus hampei* (escarabajo de la baya del café), *Ips* spp. (grabadores), *Lasioderma serricorne* (escarabajo cigarrillo), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus oryzophilus* (escarabajo acuático del arroz), *Lyctus* spp. (escarabajos de los postes de la luz/escarabajos de la madera), *Maecolaspis joliveti*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp.,
 5 *Meligethes aeneus* (escarabajo de la flor), *Melolontha melolontha* (escarabajo Europeo común), *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (escarabajo de la palmera datilera), *Oryzaephilus mercator* (escarabajo mercante del grano), *Oryzaephilus surinamensis* (escarabajo serrado del grano), *Otiorhynchus* spp. (gorgojos), *Oulema melanopus* (escarabajo foliar de los cereales), *Oulema oryzae*, *Patomorvus* spp. (gorgojos), *Phyllophaga* spp. (escarabajo de mayo/junio), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (crisomélidos), *Phynchites* spp. *Popillia japonica* (escarabajo japonés), *Prostephanus truncatus* (barrenador mayor del grano), *Rhizopertha dominica* (barrenador menor del grano), *Rhizotrogus* spp. (escarabajo Europeo), *Rhynchophorus* spp. (gorgojos), *Scolytus* spp. (escarabajos de la madera), *Shenophorus* spp. (curculiónido), *Sitona lineatus* (gorgojo foliar del guisante), *Sitophilus* spp. (gorgojos del grano), *Sitophilus granaries* (gorgojo de los cereales), *Sitophilus oryzae* (gorgojo del arroz), *Stegobium paniceum* (escarabajo de las droguerías), *Tribolium* spp. (escarabajo de la harina), *Tribolium castaneum* (escarabajo rojo de la harina), *Tribolium confusum* (escarabajo confuso de la harina), *Trogoderma*
 15 *variabile* (escarabajo del almacén), y *Zabrus tenebrioides*.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Dermápteros (tijeretas)**.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Dictiópteros (cucarachas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Blattella germanica* (cucaracha alemana), *Blatta orientalis* (cucaracha oriental), *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta americana* (cucaracha americana), *Periplaneta australoasica* (cucaracha australiana), *Periplaneta brunnea* (cucaracha marrón), *Periplaneta fuliginosa* (cucaracha pardo- ahumada), *Pyncoselus suminamensis* (cucaracha de Surinam), y *Supella longipalpa* (cucaracha de bandas marrones).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Dípteros (moscas auténticas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Aedes* spp. (mosquitos), *Agromyza frontella* (minero de mancha foliar de la alfalfa), *Agromyza* spp. (moscas minadoras foliares), *Anastrepha* spp. (moscas de la fruta), *Anastrepha suspensa* (mosca de la fruta del Caribe), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Batrocera* spp. (moscas de la fruta), *Batrocera cucurbitae* (mosca del melón), *Batrocera dorsalis* (mosca oriental de la fruta), *Ceratitis* spp. (moscas de la fruta), *Ceratitis capitata* (mosca mediterránea de la fruta), *Chrysops* spp. (moscas del venado), *Cochliomyia* spp. (gusanos barrenadores), *Contarinia* spp. (mosquitos de las agallas), *Culex* spp. (mosquitos), *Dasineura* spp. (mosquitos de las agallas), *Dasineura brassicae* (mosquitos de las agallas de la col), *Delia* spp., *Delia platura* (larva de la semilla del maíz), *Drosophila* spp. (moscas del vinagre), *Fannia* spp. (moscas de la suciedad), *Fannia canicularis* (mosca pequeña de las casas), *Fannia scalaris* (mosca de las letrinas),
 30 *Gasterophilus intestinalis* (moscardón equino), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Hylemyia* spp. (larvas de las raíces), *Hypoderma lineatum* (excavador común del ganado), *Liriomyza* spp. (moscas minadoras foliares), *Liriomyza brassica* (minador foliar serpentina), *Melophagus ovinus* (melófago de las ovejas), *Musca* spp. (moscas múscidas), *Musca antummalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca de las casas), *Oestrus ovis* (moscardón de las ovejas), *Oscinella frit* (mosca de las fritas), *Pegomyia betae* (minero foliar de la remolacha), *Phorbia* spp., *Psila rosae* (mosca de la herrumbre de la zanahoria), *Rhagoletis cerasi* (mosca de la cereza), *Rhagoletis pomonella* (larva del manzano), *Sitodiplosis mosellana* (mosquito naranja de la floración del trigo), *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos), *Tabanus* spp. (moscas de los caballos) y *Tipula* spp. (moscas grúa).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Hemípteros (chinches auténticas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Acrosternum hilare* (chinche hedionda verde), *Blissus leucopterus* (chinche), *Calocoris norvegicus* (mirido de la patata), *Cimex hemipterus* (chinche tropical de la cama), *Cimex lectularius* (chinche de la cama), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus suturellus* (tintorero del algodón), *Edessa meditabunda*, *Eurygaster maura* (chinche de los cereales), *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (chinche marrón hedionda), *Helopeltis antonii*, *Helopeltis theivora* (chinche del añublo del té), *Lagynotomus* spp. (chinches hediondas), *Leptocoris oratorius*, *Leptocoris varicornis*, *Lygus* spp. (chinches de las plantas), *Lygus hesperus* (chinche de las plantas occidental tiznado), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpues longirostris*, *Nezara viridula* (chinche hedionda verde sureña), *Phytocoris* spp. (chinches de las plantas), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecilocapsus lineatus* (chinche de las plantas de cuatro rayas), *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris castanea* y *Triatoma* spp.
 55 (chinches chupadoras de sangre/chinches chupasangre).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Homópteros (áfidos, escamas, moscas blancas, saltahojas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Acrythosiphon pisum* (áfido del guisante), *Adelges* spp. (adélgidos), *Aleurodes prolella* (mosca blanca de la col), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrix floccosus* (mosca blanca lanuda), *Aluacaspis* spp. *Amrasca bigutella bigutella*, *Aphrophora* spp. (saltahojas), *Aonidiella aurantii* (escama rojo de California), *Aphis* spp. (áfidos), *Aphis gossypii* (áfido del algodón), *Aphis pomi* (áfido de la manzana), *Aulacorthum solani* (áfido de la dedalera), *Bemisia* spp. (moscas blancas), *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci* (mosca blanca de la batata), *Brachycolus noxius* (áfido Ruso),

5 *Brachycorynella asparagi* (áfido de los espárragos), *Brevennis rehi*, *Brevicoryne brassicae* (áfido de la col), *Ceroplastes spp.* (escamaS), *Ceroplastes rubens* (escama roja de la cera), *Chionaspis spp.* (escamas), *Chrysomphalus spp.* (escamas), *Coccus spp.* (escamas), *Dysaphis plantaginea* (pulgón rosado del manzano), *Empoasca spp.* (saltahojas), *Eriosoma lanigerum* (áfido lanudo del manzano), *Icerya purchasi* (escama de almohadas algodosas), *Idioscopus nitidulus* (saltahojas del mango), *Laodelphax striatellus* (saltahojas marrón pequeño), *Lepidosaphes spp.* *Macrosiphum spp.* *Macrosiphum euphorbiae* (áfido de la patata), *Macrosiphum granarium* (áfido inglés del grano), *Macrosiphum rosae* (áfido rosado), *Macrosteles quadrilineatus* (salta hojas estrellado) *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (áfido rosado del grano), *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (áfido verde del melocotón), *Nephotettix spp.* (saltahojas), *Nephotettix cinctipes* (saltahojas verde),
10 *Nilaparvata lugens* (saltahojas marrón), *Parlatoria pergandii* (escama escarabajo), *Parlatoria ziziphi* (escama del ébano), *Peregrinus maidis* (delfácido del maíz), *Philaenus spp.* (escupidores), *Phloxera vitifoliae* (filoxera de la vid), *Physokermes piceae* (escama negra del pino), *Planococcus spp.* (chinchas harinosas), *Pseudococcus spp.* (chinchas harinosas), *Pseudococcus brevipes* (chinche harinosa de la piña), *Quadraspidotus perniciosus* (escama de San José), *Rhaphalosiphum spp.* (áfidos), *Rhaphalosiphum maidis* (áfido foliar del maíz), *Rhaphalosiphum padi* (áfido de las cerezas silvestres de avena), *Saissetia spp.* (escamas), *Saissetia oleae* (escama negra), *Schizaphis graminum* (chinche amarilla), *Sitobion avenae* (áfido inglés del grano), *Sogatella furcifera* (saltahojas de dorso blanco), *Therioaphis spp.* (áfidos), *Tonmeyerella spp.* (escamas), *Toxoptera spp.* (áfidos), *Trialeurodes spp.* (moscas blancas), *Trialeurodes vaporariorum* (mosca blanca del invernadero), *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanca de ala con bandas), *Unaspis spp.* (escamas), *Unaspis yanonensis* (escama de punta de flecha), y *Zulia entreriana*.

20 En otra realización la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Himenópteros (hormigas, avispas y abejas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Acromyrmex spp.* *Athalia rosae*, *Atta spp.* (hormigas cortadoras de hojas), *Camponous spp.* (hormigas carpinteras), *Diprion spp.* (moscas sierra), *Fornica spp.* (hormigas), *Iridomyrmex humilis* (hormiga argentina), *Monomorium spp.*, *Monomorium minumum* (hormiga negra pequeña), *Monomorium pharaonis* (hormiga de los faraones), *Neodiprion spp.* (moscas sierra), *Pogonomyrmex spp.* (hormigas de las cosechas), *Polistes spp.* (avispa de papel), *Solenopsis spp.* (hormigas de fuego), *Tapinoma sessile* (hormiga olorosa doméstica), *Tetranomorium spp.* (hormigas del pavimento), *Vespula spp.* (chaqueta amarilla), y *Xylocopa spp.* (abejas carpinteras).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Isópteros (termitas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Coptotermes spp.* *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchii*, *Coptotermes formosamts* (termita subterránea de Formosa), *Cornitermes spp.* (termitas nasute), *Cryptotermes spp.* (termitas de madera seca), *Heterotermes spp.* (termitas subterráneas del desierto), *Heterotermes aureus*, *Kaloterms spp.* (termitas de madera seca), *Incisitermes spp.* (termitas de madera seca), *Macrotermes spp.* (termitas de cultivos de hongos), *Marginitermes spp.* (termitas de madera seca), *Microcerotermes spp.* (termitas de las cosechas), *Microtermes obesi*. *Proconitermes spp.* *Reticulitermes spp.* (termitas subterráneas), *Reticulitermes banylensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes* (termita oriental subterránea), *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus* (termita occidental subterránea), *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, *Reticulitermes virginicus*, *Schedorhinotermes spp.* y *Zootermopsis spp.* (termitas de la carcama).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Lepidópteros (polillas y mariposas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Achoea janata*, *Adoxophyes spp.*, *Adoxophyes orana*, *Agrotis spp.* (gusanos cortadores), *Agrotis ipsilon* (gusano cotador negro), *Alabama argillacea* (gusano foliar del algodón), *Amorbia cuneana*, *Amyelosis transitella* (gusano de la naranja navelina), *Anacamptodes defectoria*, *Anarsia lineatella* (barrenador del melocotón), *Anomis sabulifera* (medidor del yute), *Anticarsia gemmatalis* (oruga aterciopelada), *Archips argyrospila* (enrollador foliar de árboles frutales), *Archips rosana* (enrollador foliar rosado), *Argyrotaenia spp.* (polillas tortricidas), *Argyrotaenia citrana* (tórtrico naranja), *Autographa gamma*, *Bonogota cranaodes*, *Borbo cinnara* (plegador foliar del arroz), *Bucculatrix thurberiella* (perforador foliar del algodón), *Caloptilia spp.* (mineros foliares), *Capua reticulanta*, *Carposina niponensis* (polilla de la fruta del melocotón), *Chito spp.* *Chlumetia transversa* (barrenador del brote del mango), *Choristoneura rosaceana* (enrollador foliar de blanda oblicua), *Chrysodeixis spp.* *Cnaphalocerus medinalis* (enrollador foliar del césped), *Colias spp.*, *Conpomorpha cramerella*, *Cossus cossus* (polilla carpintera), *Crambus spp.* (gusanos telaraña del césped), *Cydia funebrana* (polilla de la fruta del ciruelo), *Cydia molesta* (polilla oriental de la fruta), *Cydia nignicana* (polilla del guisante), *Cydia pomonella* (polilla de la manzana verde), *Darna diducta*, *Diaphania spp.* (barrenadores de tallos), *Diatraea spp.* (barrenadores de cañas), *Diatraea saccharalis* (barrenadores de la caña de azúcar), *Diatraea graniosella* (barrenador del sudoeste del maíz), *Earias spp.* (gusanos bola), *Earias insulata* (gusano bola egipcio),
55 *Earias vitella* (gusano bola rojo norteño), *Ecdytopopha aurantiumum*, *Elasmopalpus lignosellus* (barrenador menor de la caña del maíz), *Epiphyas postruttana* (polilla marrón clara de la manzana), *Ephestia spp.* (polillas de la harina), *Ephestia cautella* (polilla de la almendra), *Ephestia elutella* (polilla del tabaco), *Ephestia kuelmiella* (polilla de la flor mediterránea), *Epimeces spp.* *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (saltador de banana), *Eupoecilia ambiguella* (polilla de la baya de la uva), *Euxoa auxiliaris* (gusano cortador de la armada), *Feltia spp.* (gusanos cortadores),
60 *Gortyna spp.* (barrenadores de tallos), *Grapholita molesta* (polilla oriental de la fruta), *Hedylepta indicata* (pegador de la habichuela), *Helicoverpa spp.* (polillas noctuidas), *Helicoverpa armigera* (gusano bola del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano bola/gusano de la espiga del maíz), *Heliopsis spp.* (polillas noctuidas), *Hetiottis virescens* (gusano chinche del tabaco), *Hellula undalis* (gusano de tela de araña de la col), *Indarbela spp.* (barrenadores radiculares),

5 *Keiferia lycopersicella* (oxiuro del tomate), *Leucinodes orbonalis* (barrenador de la fruta de la berenjena), *Leucoptera malifoliella*, *Lithocolletis spp.*, *Lobesia botrana* (polilla de la uva), *Loxagrotis spp.* (polillas noctuidas), *Loxagrotis aibicosta* (gusano occidental cortador de la judía), *Lymantria dispar* (polilla gitana), *Lyonetia clerkella* (minador foliar de la manzana), *Mahasena corbeti* (gusano del aceite de palma), *Malacosoma spp.* (orugas carpa), *Mamestra brassicae* (gusano de la armada de la col), *Maruca testulatis* (barrenador de la podredumbre de la judía), *Metisa plana* (polilla envolvedora), *Mythimna unipuncta* (gusano de la armada auténtico), *Neoleucinodes elegantalis* (barrenador pequeño del tomate), *Nymphula depunctalis* (larva del arroz), *Operophtera brumata* (polilla invernal), *Ostrinia nubilalis* (barrenador europeo del maíz) *Oxydia vesulia*, *Pandemis cerasana* (tórtrix corriente común), *Pandemis heparana* (tórtrix marrón del manzano), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (gusano bola rosa),
 10 *Peridroma spp.* (gusanos cortadores), *Peridroma saucia* (gusano cortador abigarrado), *Perileucoptera coffeella* (minador foliar blanco del café), *Pluhorimaea opercutella* (polilla del tubérculo de la patata), *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter spp.* (minadores foliares), *Pieris rapae* (gusano de la col importada), *Plathypena scabra*, *Plodia interpunctella* (gusano indio de la harina), *Plutella xylostella* (polilla de dorso de diamante), *Polychrosis viteana* (polilla de la baya de la uva), *Prays endocarpa*, *Prays oleae* (polilla de la aceituna), *Pseudaletia spp.* (polillas noctuidas), *Pseudaletia unipunctata* (gusano de la armada), *Pseudoplusia includens* (medidor de la semilla de soja), *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia spp.* (barrenadores de tallo), *Sesamia inferens* (barrenador rosa del arroz), *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella* (polilla del grano Angoumois), *Sparganthis pilleriana*, *Spodoptera spp.* (gusanos de la armada), *Spodoptera exigua* (gusano de la remolacha), *Spodoptera frugiperda* (gusano tardío de la armada), *Spodoptera oridania* (gusano de la armada sureño), *Synanthedon spp.*
 15 (barrenadores radicales), *Tecla basilides*, *Thermisia gemmatalis*, *Tineola bisselliella* (polilla de la ropa), *Trichoplusia ni* (saltador de la col), *Tuta absoluta*, *Yponomeuta spp.*, *Zeuzera coffeae* (barrenador rojo de las rama), y *Zeuzera pyrina* (polilla leopardo).

25 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Malófagos (piojos masticadores)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Bovicola ovis* (piojo mordedor de ovejas), *Menacanthus stramineus* (piojo del cuerpo del pollo) y *Menopon gallinea* (piojo común de la gallina).

30 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Ortópteros (saltamontes, langostas y grillos)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Anabrus simplex* (grillo mormón), *Gryllotalpidae* (grillos topo), *Locusta migratoria*, *Melanoplus spp.* (saltamontes), *Microcentrum retinerve* (kátido alado angular), *Pterophylla spp.* (kátidos), *Chistocerca gregaria*, *Scudderia furcata* (kátidos de los arbustos con cola de tenedor) y *Valanga nigricorni*.

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Ftirápteros (piojos chupadores)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Haematopinus spp.* (piojos del ganado y del cerdo), *Linognathus ovillus* (piojo de la oveja), *Pediculus humanus capitis* (piojo del cuerpo humano), *Pediculus humanus humanus* (piojos del cuerpo humano), y *Pthirus pubis* (piojo cangrejo).

35 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Sifonapteros (pulgas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Ctenocephalides canis* (pulga del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) y *Pulex irritans* (pulga del ser humano).

40 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Tisanópteros (trips)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Frankliniella fusca* (trips del tabaco), *Frankliniella occidentalis* (trips occidental de las flores), *Frankliniella shultzei* *Frankliniella williamsi* (trips del maíz), *Heliothrips haemorrhoidalis* (trips de los invernaderos), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips spp.*, *Scirtothrips citri* (trips de los cítricos), *Scirtothrips dorsalis* (trips amarillo del té), *Taeniothrips rhopalantennalis* y *Thrips spp.*

45 En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Tisanuros (colas de cerda)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Lepisma spp.* (pececillo de plata) y *Thermobia spp.* (insecto del fuego).

50 En otra realización la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Acarinos (ácaros y garrapatas)**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Acaropsis woodi* (ácaro traqueal de las abejas), *Acarus spp.* (ácaros de la comida), *Acarus siro* (ácaro del grano), *Aceria mangiferae* (ácaro de la yema del mango), *Aculops spp.*, *Aculops lycopersici* (ácaro del bronceado del tomate), *Aculops pelekasi*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schtechtendali* (ácaro de la herrumbre de la manzana), *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Boophilus spp.* (garrapatas), *Brevipalpus obovatus* (ácaro del aligustre), *Brevipalpus phoenicis* (ácaro plano rojo y negro), *Demodex spp.* (ácaros de la sarna), *Dermnacentor spp.* (garrapatas duras), *Dermnacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Dermnatothrogoides pteronyssinus* (ácaro del polvo de las casas), *Eotetranychus spp.*, *Eotetranychus carpini* (arañuela amarilla), *Epitimerus spp.* *Eriophyes spp.*, *Ixodes spp.*
 55 (garrapatas), *Metatetranychus spp.*, *Notoedres cati*, *Oligonychus spp.* *Oligonychus coffee*, *Oligonychus ilicus* (ácaro rojo sureño), *Panonychus spp.* *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Panonychus ulmi* (ácaro europeo rojo), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de la herrumbre de los cítricos), *Polyphagotarsonemum latius* (ácaro ancho), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro), *Rhizoglyphus spp.* (ácaros de los bulbos), *Sarcoptes scabiei* (ácaro de la sarna), *Tegolophus perseafflorae*, *Tetranychus spp.*, *Tetranychus urticae* (arañuela de dos manchas) y
 60 *Varroa destructor* (ácaro de las abejas).

En otra realización, la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Nemátodos**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Aphelenchoides spp.* (nemátodos de la madera, hoja y yema del pino), *Belonolaimus spp.* (nemátodos aguijón), *Cricronemella spp.* (nemátodos de anillos), *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón del perro), *Ditylenchus spp.* (nemátodos del tallo y bulbo), *Heterodera spp.* (nemátodos quísticos), *Heterodera zaeae* (nemátodos quísticos del maíz), *Hirschmanniella spp.* (nemátodos radiculares), *Hoplolaimus spp.* (nemátodos de lanza), *Meloidogyne spp.* (nemátodos de los nudos de las raíces), *Meloidogyne incognita* (nemátodo de los nudos de las raíces), *Onchocerca volvulus* (gusano de cola de gancho), *Pratylenchus spp.* (nemátodos lesionadores), *Radopholus spp.* (nemátodos excavadores), y *Rotylenchus reniformis* (nemátodo arriñonado).

10 En otra realización la invención descrita en la presente memoria puede usarse para el control de **Sínfilos**. Una lista no exhaustiva de esta plaga incluye, pero sin limitación, *Scutigerehla immaculata*.

Para una información más detallada consúltese "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" por Arnold Mallis, 9ª Edición, copyright 2004 por GIE Media Inc.

MEZCLAS

15 Algunos de los pesticidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con la invención descrita en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

1,2 dicloropropano, 1,3 dicloropropeno,

20 abamectina, acefato, acequinocil, acetamiprid, aceitón, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrín, aletrin, alosamidina, alixicarb, alfa cipermetrina, alfa ecdisona, amiditió, amidoflomet, aminocarb, amitón, amitraz, anabasina, óxido arsenioso, atidatió, azadiractina, azametifos, azinfos etilo, azinfos metilo, azobenceno, azociclotina, azotoato,

25 hexafluorosilicato de bario, bartrina, benclotiaz, bendiocarb, benfuracarb, benomil, benoxafos, bensultap, benzoximato, bencil benzoato, beta ciflutrina, beta cipermetrina, bifenazato, bifentrina, binapacril, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistriflurón, borax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromo DDT, bromociclen, bromofos, bromofos etilo, bromopropilato, bufencarb, buprofezina, butacarb, butatofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim,

30 cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotió, carbosulfán, cartap, quinometionato, clorantraniliprol, clorbensida, clorbicleno, clordano, clordecona, clordimeform, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenetol, clorfensón, clorfensulfida, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, clorobencilato, cloroformo, cloromebuform, clorometiurón, cloropicrina, cloropropilato, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos metil, clortiofos, cromafenzida, cinerín I, cinerín II, cismetrina, cloetocarb, clofentecina, closantel, clotianidina, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos, coumitoato, crotamitón, crotoxifos, cruentaren A y B, crufomato, criolita, cianofenos, cianofos, ciantoato, cicetrina, cicloprotrina, cienopirafeno, cienopirafeno,

35 ciflumetofeno, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, cifenotrina, ciromazina, citioato, d-limoneno, dazomet, DBCP, DCIP, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefiód, demefiód O, demefiód S, demetón, demetón metilo, demetón O, demetón O metilo, demetón S, demetón S metilo, demetón S metilsulfón, diafentiurón, dialifos, diamidafos, diazinón, dicaptón, diclofentió, diclofluánida, diclorvos, dicofol, dicresilo, dicrotofos, diciclanilo, dieldrina, dienoclor, diflovidazina, diflubenzurón, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetán, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfos, dimetilán, dinex, dinobutón, dinocap, dinocap 4, dinocap 6, dinocetón, dinopentón, dinoprop, dinosam, dinosulfón, dinotefurano, dinoterbón, diofenolán, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatió, difenil sulfona, disulfiram, disulfotón, diticrofos, DNOC, dofenapin, doramectina,

40 ecdisterona, emamectina, EMPC, empentrina, endosulfán, endotió, endrina, EPN, epofenonato, eprinomectina, esfenvalerato, etafos, etiofencarb, etiód, etiprol, etoato metilo, etoprofos, etil DDD, etil formato, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etoxazol, etrimfos, EXD,

45 famfur, fenamifos, fenazaflor, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotiód, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxacrin, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fenpiroximato, fensón, fensulfotiód, fentiód, fentiód etílico, fenvalerato, fipronil, flonicamid, fluacipirin, fluazurón, flubendiamida, flubencimina, flucofurón, fluciclozurón, flucitrinato, fluenetil, flufenerin, flufenoxurón, flufenprox, flumetrina, fluorbensida, fluvalinato, fonofos, formetanato, formitiód, formparanato, fosmetilán, fospirato, fostiazato, fostietán, furatiocarb, furetrina, furfural,

gamma cihalotrina, gamma HCH,

halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos, hexaflumurón, hexitiazox, HDDN, hidrametilnón, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiquincarb,

imiciafos, imidacloprid, imiprotrín, indoxacarb, iodometano, IPSP, isamidofos, isazofos, isobenzano, isocarbofos, isodrín, isofenfos, isoprocarb, isoprotiolano, isotioato, isoxatión, ivermectina

jasmolin I, jasmolin II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III,

keleván, kinopreno,

5 lambda cihalotrina, arseniato de plomo, lepimectina, leptofos, lindano, lirimfos, lufenurón, litidati3n,

malati3n, malonoben, mazidox, mecarban, mecarf3n, menaz3n, mefosfol3n, cloruro mercurioso, mesulfeno, mesulfenfos, metaflumizona, metam, metacrifos, metamidofos, metidati3n, metiocarb, metocrotofos, metomil, metopreno, metoxiclor, metoxifeno3zida, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiaz3n, mevinfos, mexacarbato, milbemectina, milbemicina oxime,

10 mipafox, mirex, MNAF, monocrotofos, morfoti3n, moxidectina, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridina, nikkomicinas, nitenpiram, nitiazina, nitrilacarb, novalur3n, noviflumur3n,

ometoato, oxamil, metil oxidemet3n, oxideprofos, oxidisulfoti3n,

15 paradiclorobenceno, parati3n, parati3n metilo, penflur3n, pentaclorofenol, permetrina, penkapt3n, fenotrina, pentoato, forato, fosalona, fosfol3n, fosmet, fosniclor, fosfamid3n, fosfina, fosfocarb, foxim, metilfoxim, pirimetafos, pirimicarb, etilpirimifos, metilpirimifos, arsenito de potasio, tiocianato de potasio, pp' DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, proclonol, profenofos, proflutrina, promacil, promecarb, propafos, propargita, propetamfos, propoxur, protidati3n, protiofos, protoato, protrifembute, piraclofos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piridabeno, piridalil, piridafenti3n, pirifluquinaz3n, pirimidifeno, pirimitato, piriprol, piriproxifeno,

20 quassia, quinalfos, metilquinalfos, quinoti3n, quantifies, rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania,

sabadilla, schradan, selamectina, silafluofeno, arsenito de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocinato de sodio, sofamida, espinetor3m, espinosad, espiroclorfenol, espiromesifeno, espirotetramat, sulcofur3n, sulfiram, sulfuramid, sulfotep, azufre, fluoruro de sulfurilo, sulprofos,

25 tau fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufeno3zida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzur3n, teflutrina, temefos, TEPP, teralletrina, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetradif3n, tetrametrín, tetranactín, tetrasul, cipermetrina zeta, tiacloprid, tiametoxam, ticofos, tiocarboxime, tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiomet3n, tionazina, tioquinox, tiosultap, turingiensin, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triarateno, triazamato, triazofos, triclorf3n, triclorometafos 3, tricloronat, trifenofos, triflumur3n, trimetacarb, tripreno,

30 vamidoti3n, vaniliprol, XMC, xylycarb,

zeta cipermetrina y zolaprofos.

Adicionalmente, puede usarse cualquier combinaci3n de los pesticidas anteriores.

35 La invenci3n descrita en la presente memoria tambi3n puede usarse con herbicidas y fungicidas, por ambas razones de economía y sinergia.

Por razones de economía y sinergia, la invenci3n descrita en la presente memoria puede usarse con agentes antimicrobianos, bactericidas, defoliantes, protectores, sinergistas, algicidas, atrayentes, desecantes, feromonas, repelentes, baños para animales, avicidas, desinfectantes, semioquímicos y molusquicidas (estas categorías no son necesariamente mutuamente exclusivas).

40 Para más informaci3n consúltese "Compendium of Pesticide Common Names" localizado en <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html> a partir de la fecha de presentaci3n de la presente memoria. Consultése tambi3n "The Pesticide Manual" 14ª edici3n, editada por C D S Tomlin, copyright 2006 por British Crop Production Council.

45 **MEZCLAS SINÉRGICAS**

La invenci3n descrita en la presente memoria puede usarse con otros compuestos tales como los mencionados en el apartado de "Mezclas" para formar mezclas sinérgicas en las que el modo de acci3n de los compuestos en las mezclas es igual, similar o diferente.

Los ejemplos de modos de acción incluyen, pero sin limitación: inhibidor de acetilcolina esterasa; modulador del canal de sodio; inhibidor de la biosíntesis de quitina; antagonista del canal de cloro regulado por GABA; agonista del canal de cloro regulado por GABA y glutamato; agonista del receptor de acetilcolina; inhibidor de MET I; inhibidor de ATPasa estimulada por Mg; receptor nicotínico de acetilcolina; modificador de membrana del intestino medio; y modificador de la fosforilación oxidativa.

Adicionalmente, los siguientes compuestos se conocen como sinérgicos y pueden usarse con la invención descrita en la presente memoria: piperonil butóxido, piprotal, propil isoma, sesamex, sesamolina y sulfóxido.

FORMULACIONES

Raras veces un pesticida es adecuado para la aplicación en su forma pura. Normalmente es necesario añadir otras sustancias para que el pesticida pueda usarse a la concentración necesaria y en una forma apropiada, permitiendo una fácil aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento y máxima actividad pesticida. Por tanto, los pesticidas se formulan, por ejemplo, en cebos, emulsiones concentradas, polvos finos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos para semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o pastas secas, polvos humectables y soluciones de volumen ultrabajo.

Para más información sobre los tipos de formulación véase "Catalogue of pesticide formulation types and international coding system" Technical Monograph nº 2, 5ª Edición por CropLife International (2002).

Los pesticidas se aplican más frecuentemente como suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de dichos pesticidas. Estas formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables, son sólidas, conocidas normalmente como polvos humectables, o gránulos dispersables en agua, o líquidas, conocidas normalmente como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del pesticida, un vehículo y tensioactivos. La concentración del pesticida es normalmente de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90% en peso. El vehículo se selecciona normalmente entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas, o los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que comprenden desde aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 10% de polvo humectable, se encuentran entre ligninas sulfonatadas, naftalenosulfonatos condensados, naftalenosulfonatos, alquilbencenosulfonatos, sulfatos de alquilo y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquil fenoles

Los concentrados emulsionables de los pesticidas comprenden una concentración conveniente de un pesticida, tal como desde aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un vehículo que es o bien un disolvente miscible en agua o una mezcla de un disolvente orgánico inmisible en agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen disolventes aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las partes naftalénicas y olefínicas de petróleo de alto punto de ebullición tales como nafta aromática pesada.

También pueden usarse otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes terpénicos incluyendo derivados de rosina, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para los concentrados emulsionables se seleccionan entre tensioactivos aniónicos y no aniónicos convencionales.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de pesticidas insolubles en agua dispersos en un vehículo acuoso en una concentración en el intervalo desde aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan triturando finamente el pesticida y mezclándole en un vehículo formado por agua y tensioactivos. También pueden añadirse ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia es más eficaz triturar y mezclar el pesticida a la vez mediante preparación de la mezcla acuosa y homogeneizarla en un aparato tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homegeneizador de tipo pistón.

Los pesticidas también pueden aplicarse como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares contienen habitualmente desde aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del pesticida, disperso en un vehículo que comprende arcilla o una sustancia similar. Dichas composiciones se preparan normalmente disolviendo el pesticida en un disolvente adecuado y aplicándole a un vehículo granular previamente formado hasta el tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de desde aproximadamente 0,5 a 3 mm. Dichas composiciones también pueden formularse haciendo una masa o una pasta del vehículo y el compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño deseado de la partícula granular.

Los polvos finos que contienen un pesticida se preparan mezclando íntimamente el pesticida en forma de polvo con un vehículo agrícola en polvo fino adecuado tal como arcilla caolín, roca volcánica triturada y similares. Los polvos finos pueden contener, adecuadamente, desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 10% del pesticida. Estos pueden aplicarse como un tratamiento de semilla o como una aplicación al foliaje con una espolvoreadora.

Es igualmente práctico aplicar un pesticida en forma de una solución en un disolvente orgánico apropiado, normalmente aceite de petróleo, tal como aceites para pulverización, ampliamente usados en la química agrícola.

5 Los pesticidas también pueden aplicarse en forma de una composición de aerosol. En dichas composiciones el pesticida se disuelve o dispersa en un vehículo, que es una mezcla propulsora que genera presión. La composición de aerosol se envasa en un envase desde el cual se distribuye la mezcla por medio de una válvula de atomización.

Los cebos pesticidas se forman cuando el pesticida se mezcla con comida o con un atrayente o con ambos. Cuando el animal dañino come el cebo también consume el pesticida. Los cebos pueden tener forma de gránulos, geles, polvos fluidos, líquidos o sólidos. Se usan en refugios de plagas.

10 Los fumigantes son pesticidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y por tanto pueden existir como un gas a concentraciones suficientes para destruir plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a su concentración y al tiempo de exposición. Se caracterizan por una buena capacidad de difusión y actúan penetrando en el sistema respiratorio del animal dañino o absorbiéndose a través de la cutícula del animal dañino. Los fumigantes se aplican para combatir plagas de productos almacenados con láminas a prueba de gas, en habitaciones o edificios o en cámaras especiales, herméticas a gases.

15 Los pesticidas pueden microencapsularse suspendiendo las partículas o gotitas con el pesticida en polímeros plásticos de varios tipos. Modificando la química del polímero o cambiando factores en el procesamiento, las microcápsulas pueden formarse de diversos tamaños, solubilidad, grosor de pared y grados de penetrabilidad. Estos factores controlan la velocidad con la cual se libera el ingrediente activo, lo que a su vez, influye en la prestación residual, velocidad de acción y olor del producto.

20 Los concentrados de soluciones oleaginosas se preparan disolviendo el pesticida en un disolvente que mantendrá al pesticida en solución. Las soluciones oleaginosas de un pesticida normalmente proporcionan una disminución y destrucción de plagas más rápida que las de otras formulaciones debido a que los propios disolventes poseen acción pesticida y la disolución de la envoltura cerosa del tegumento aumenta la velocidad de absorción del pesticida. Otras ventajas de las soluciones oleaginosas incluyen una mejor estabilidad durante el almacenaje, mejor penetración en grietas y mejor adhesión a superficies grasientas.

25 Otra realización es una emulsión de aceite en agua, en la que la emulsión comprende glóbulos oleaginosos provisto cada uno de un recubrimiento cristalino líquido laminar y dispersos en una fase acuosa en la que cada glóbulo oleaginoso comprende al menos un compuesto que es activo desde el punto de vista agrícola y que se recubre individualmente con una capa monolaminar u oligolaminar que comprende: (1) al menos un agente tensioactivo lipófilo no iónico, (2) al menos un agente tensioactivo hidrófilo no iónico y (3) al menos un agente tensioactivo iónico, en la que los glóbulos tienen un diámetro de partícula medio menor de 800 nanómetros. En la publicación de patente de Estados Unidos 20070027034 publicada el 1 de febrero del 2007, con el N° de serie de Solicitud de Patente 11/495.228, se describe información adicional sobre la realización. Para facilitar su uso esta realización se denominará "OIWE".

35 Para más información consúltese "Insect Pest Management" 2ª Edición por D. Dent, copyright CAB International (2000). Adicionalmente, para una información más detallada consúltese "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" por Arnold Mallis, 9ª Edición, copyright 2004 por GIE Media Inc.

OTROS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN

40 Generalmente, cuando la invención descrita en la presente memoria se usa en una formulación, dicha formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero sin limitación, (esta es una lista no exhaustiva y no mutuamente exclusiva) humectantes, dispersantes, adhesivos, penetrantes, tampones, agentes secuestrantes, agentes de reducción de desplazamiento, agentes de compatibilidad, agentes antiespuma, agentes limpiadores y emulsionantes. Inmediatamente se describen algunos componentes.

45 Un agente humectante es una sustancia que cuando se añade a un líquido aumenta el poder de dispersión o penetración del líquido reduciendo la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre el que éste se dispersa. Los agentes humectantes se usan para dos funciones principales en formulaciones agroquímicas: durante el procesamiento y preparación para aumentar la tasa de humectación de los polvos en agua para preparar concentrados para líquidos solubles o concentrados en suspensión; y durante el mezclado de un producto con agua en un tanque pulverizador para reducir el tiempo de humectación de los polvos humectables y para mejorar la penetración del agua en los gránulos dispersables en agua. Son ejemplos de agentes humectantes usados en formulaciones de polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua: lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio; alquilfenoles etoxilados y alcoholes alifáticos etoxilados.

55 Un agente dispersante es una sustancia que se absorbe sobre la superficie de una partícula y ayuda a conservar el estado de dispersión de las partículas e impide que estas vuelvan a agregarse. Los agentes dispersantes se añaden a las formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y suspensión durante la preparación y para garantizar que las partículas se redispersan en agua en un tanque pulverizador. Se usan ampliamente en polvos humectables, en concentrados en suspensión y en gránulos dispersables en agua. Los tensioactivos que se usan como agentes

de dispersión tienen la capacidad de adsorberse fuertemente sobre una superficie de partícula y proporcionar una barrera cargada o estérica contra la reagregación de las partículas. Los tensioactivos más comúnmente usados son aniónicos, no iónicos o mezclas de los dos tipos. Para las formulaciones en polvo humectables, los agentes de dispersión más comunes son los lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados en suspensión, se obtiene muy buena adsorción y estabilización usando polielectrolitos, tales como, condensados de naftaleno sulfonato formaldehído de sodio. También se usan ésteres de tristirilfenol fosfato etoxilado. Los no iónicos, tales como condensados de óxido de alquilariletileno y copolímeros de bloque EO-PO se combinan algunas veces con aniónicos como agentes de dispersión para concentrados de suspensión. En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de tensioactivos poliméricos de elevado peso molecular como agentes de dispersión. Estos poseen 'estructuras' hidrófobas muy largas y un gran número de cadenas de óxido de etileno formando los 'dientes' de un tensioactivo en 'peine'. Estos polímeros de elevado peso molecular pueden proporcionar una muy buena estabilidad prolongada a los concentrados en suspensión porque las estructuras hidrófobas tienen muchos puntos de anclaje sobre las superficies de las partículas. Son ejemplos de agentes de dispersión usados en formulaciones agroquímicas: lignosulfonatos de sodio; condensados de naftaleno sulfonato formaldehído de sodio; ésteres de tristirilfenol fosfato etoxilado; etoxilados de alcohol alifático; alqui etoxilados; copolímeros de bloque EO-PO y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza una suspensión de gotas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsionante los dos líquidos se separarían en dos fases líquidas inmiscibles. Las mezclas de emulsionantes más normalmente usadas contienen alquifoleno o alcohol alifático con 12 o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio del ácido dodecil benceno sulfónico soluble en aceite. Normalmente un intervalo de valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 8 a 18 proporcionará buenas emulsiones estables. Algunas veces la estabilidad de la emulsión puede mejorarse añadiendo una pequeña cantidad de un tensioactivo de copolímero de bloque EO-PO.

Un agente solubilizante es un tensioactivo que formará micelas en agua a concentraciones por encima de la concentración micelar crítica. Las micelas son por tanto capaces de disolver o solubilizar materiales insolubles en agua dentro de la parte hidrófoba de la micela. Los tipos de tensioactivo normalmente usados para la solubilización son no iónicos: monooleatos de sorbitan; monooleatos de sorbitan etoxilados y ésteres de metil oleato.

Algunas veces los tensioactivos se usan en solitario o con otros aditivos tales como aceites minerales o vegetales como adyuvantes para mezclas en tanques pulverizadores para mejorar resultado biológico del pesticida sobre la diana. Los tipos de tensioactivos usados para la biomejora depende generalmente de la naturaleza y modo de acción del pesticida. Sin embargo, frecuentemente existen no iónicos tales como: alqui etoxilatos; etoxilatos de alcohol alifático lineales; etoxilatos de aminas alifáticas.

Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material añadido al pesticida para dar un producto de la fuerza necesaria. Los vehículos son normalmente materiales con altas capacidades absorbivas, mientras que los diluyentes son normalmente materiales con bajas capacidades absorbivas. Los vehículos y diluyentes se usan en la formulación de polvos finos, polvos humectables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los disolventes orgánicos se usan principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, formulaciones de ULV y en menor grado en formulaciones granulares. Algunas veces se usan mezclas de disolventes. El primer grupo principal de disolventes son los aceites parafínicos alifáticos tales como queroseno o parafinas refinadas. El segundo grupo principal y el más común comprende los disolventes aromáticos tales como xileno y fracciones de elevado peso molecular de disolventes aromáticos C₉ y C₁₀. Los hidrocarburos clorados son útiles como co-disolventes para impedir la cristalización de los pesticidas cuando la formulación se emulsiona en agua. Algunas veces se usan alcoholes como co-disolventes para aumentar el poder disolvente.

Los espesantes o agentes gelificantes se usan principalmente en la formulación de concentrados en suspensión, emulsiones y suspoemulsiones para modificar la reología o las propiedades de flujo del líquido y para impedir la separación y sedimentación de las partículas o gotas dispersadas. Los agentes espesantes, gelificantes y anti-sedimentación generalmente se incluyen en dos categorías, concretamente particulados insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrados en suspensión usando arcillas y sílices. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, montmorillonita, por ejemplo bentonita; silicato de aluminio de magnesio y atapulgita. Durante muchos años se han usado polisacáridos solubles en agua como agentes espesantes-gelificantes. Los tipos de polisacáridos más comúnmente usados son extractos naturales de semillas y de algas marinas o son derivados sintéticos de celulosa. Los ejemplos de esos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, goma de guar; goma de algarrobo; carragenano; alginatos; metil celulosa; carbometil celulosa de sodio (SCMC); hidroxietil celulosa (HEC). Otros tipos de agentes anti-sedimentación se basan en almidones modificados, poliácridatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente de anti-sedimentación es la goma de xantano.

Existen microorganismos que producen descomposición de los productos formulados. Por lo tanto, se usan agentes de conservación para eliminar o reducir su efecto. Los ejemplos de dichos agentes incluyen, pero sin limitación, ácido propiónico y su sal de sodio; ácido ascórbico y sus sales de sodio o potasio; ácido benzóico y su sal de sodio; sal de sodio del ácido p-hidroxibenzoico; metil p-hidroxibenzoato y 1,2-benzisotiazalin-3-ona (BIT).

La presencia de tensoactivos, con tensión interfacial reducida, a menudo produce formulaciones basadas en agua para formar espuma durante las operaciones de mezcla en la producción y en la aplicación a través de un tanque pulverizador. Para reducir la tendencia a formar espuma, a menudo se añaden agentes anti-espumantes bien durante la etapa de producción o bien antes del llenado en frascos. Generalmente, existen dos tipos de agentes anti-espumantes, particularmente siliconas y no siliconas. Las siliconas son normalmente emulsiones acuosas de dimetil polisiloxano mientras que los agentes anti-espumantes no siliconas son aceites insolubles en agua, tales como octanol y nonanol o sílice. En ambos casos, la función del agente anti-espumante es desplazar el tensoactivo de la interfaz de aire-agua.

Para más información véase "Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations" editado por D.A. Knowles, copyright 1998 por Kluwer Academic in Agriculture and Environment - Retrospects Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, copyright Publishers. Véase también "Insecticides and Prospects" por A.S. Perry, I 1998 por Springer-Verlag.

APLICACIONES

La cantidad real de pesticida a aplicar en sitios con plagas es generalmente no crítica y los expertos en la materia pueden determinarla fácilmente. En general, se espera que concentraciones desde aproximadamente 0,01 g de pesticida por hectárea a aproximadamente 5.000 g de pesticida por hectárea proporcionen buen control.

El sitio al cual se aplica un pesticida puede ser cualquier sitio donde habite una plaga, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales y de frutos secos, viñedos, plantas ornamentales, animales domésticos, superficies de interior o exterior de edificios y el suelo alrededor de edificios. El control de plagas generalmente significa que las poblaciones de plagas, actividad o ambas se reducen en un sitio. Esto puede suceder cuando: en un sitio se repelen las poblaciones de plagas; cuando estas se incapatizan, parcial o completamente, temporal o permanentemente, en o alrededor de un sitio; o cuando las plagas se exterminan, completa o parcialmente, en o alrededor de un sitio. Por su puesto puede producirse una combinación de estos resultados. Generalmente, las poblaciones de plagas, la actividad, o ambas se reducen, de manera deseable, más del cincuenta por ciento, preferentemente más del 90 por ciento, incluso más preferentemente el 99%.

Generalmente, cuando se usan cebos, estos se colocan en el suelo donde, por ejemplo, las termitas pueden ponerse en contacto con el cebo. Los cebos también pueden aplicarse a la superficie de un edificio (superficie horizontal, vertical o inclinada) donde, por ejemplo, hormigas, termitas, cucarachas y moscas se puedan poner en contacto con el cebo.

Debido a la particular capacidad de los huevos de algunas plagas para resistir a aplicaciones repetidas de pesticidas puede ser deseable controlar larvas recién emergidas.

El movimiento sistémico de los pesticidas en las plantas puede utilizarse para el control de plagas en una parte de la planta aplicando los pesticidas en una parte diferente de la planta o en un sitio en el que el sistema radicular de una planta pueda absorber los pesticidas. Por ejemplo, el control de insectos que se alimentan de hojas puede controlarse mediante riego por goteo o aplicación en surcos o tratando la semilla antes de sembrarla. El tratamiento de las semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen las que expresan proteínas tóxicas contra plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, las que expresan resistencia a herbicidas, tales como la semilla "preparada con Roundup" o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora nutricional o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, dichos tratamientos de semillas con la invención descrita en la presente memoria pueden potenciar adicionalmente la capacidad de una planta para aguantar mejor condiciones de crecimiento estresantes. Esto da como resultado una planta más sana, más vigorosa, que puede conducir a mayores producciones durante la cosecha.

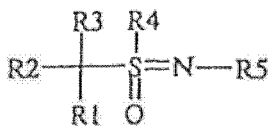
Deberá ser fácilmente obvio que la invención pueda usarse con plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados, tales como toxinas *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas o las que expresan resistencia a herbicidas o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora nutricional o cualquier otro rasgo beneficioso. Un ejemplo de dicho uso es pulverizar dichas plantas con la invención descrita en la presente memoria.

La invención descrita en la presente memoria es adecuada para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo de la cría de animales. En la presente memoria, los compuestos de acuerdo con la invención, se aplican de manera conocida, tal como por administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, brebajes, gránulos, por aplicación dérmica en forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, por vertido, aplicación puntual y espolvoreo y por administración parenteral en forma de, por ejemplo, una inyección.

Ventajosamente, la invención descrita en la presente memoria también puede emplearse en la cría del ganado, por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, pollos y gansos. Las formulaciones adecuadas se administran a los animales por vía oral con el agua potable o el alimento. Las dosificaciones y formulaciones que son adecuadas dependen de la especie.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula



en la que

- 5 R1 es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido, en la que el heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenido, alqueniloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenido, cicloalqueniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo y heterociclilo;
- R2 es hidrógeno, alquenido, alqueniloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenido, cicloalqueniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo o heterociclilo;
- 10 R3 es hidrógeno, alquenido, alqueniloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenido, cicloalqueniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo o heterociclilo;
- R2 y R3 pueden formar un anillo en el que el anillo contenga 3 o más átomos en el anillo que contiene opcionalmente un átomo de O o N;
- 15 R4 es hidrógeno, alquenido, alqueniloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenido, cicloalqueniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo, heterociclilo o $-(\text{CH}_2)-$ en casos en los que R4 y R1 están unidos para formar un anillo de 4, 5 ó 6 miembros;
- R5 es un heterociclilo no sustituido o un heterociclilo sustituido, en el que el heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquenido, alqueniloxi, alcoxi, alquilo, alquinilo, alquiniloxi, arilo, cicloalquenido, cicloalqueniloxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halo, haloalquilo, heterociclilo, $-\text{O}^-$.
- 20 2. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en un método para el control de plagas.
3. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un agente para el control de plagas.
4. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un agente para el control de plagas del Filo Nemátodos o del Filo Artropodos.
- 25 5. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un agente para el control de plagas de la Clase Arácnidos, Clase Sínfilos o Clase Insectos.
6. Una composición que comprende una mezcla de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos otro pesticida.
7. Una composición que comprende una mezcla de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos un herbicida, al menos un fungicida o al menos un herbicida y un fungicida.
- 30 8. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos uno de los siguientes productos: antimicrobianos, bactericidas, defoliantes, protectores, sinergistas, algicidas, atrayentes, desecantes, feromonas, repelentes, avicidas, desinfectantes, semiquímicos o molusquicidas.
9. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con al menos uno de los siguientes productos: inhibidor de acetilcolina estearasa; modulador del canal de sodio; inhibidor de la biosíntesis de quitina; antagonista del canal de cloro regulado por GABA; agonista del canal de cloro regulado por GABA y glutamato; agonista del receptor de acetilcolina; inhibidor de MET I; inhibidor de ATPasa estimulada por Mg; receptor nicotínico de acetilcolina; modificador de membrana del intestino medio; o modificador de la fosforilación oxidativa.
- 35 10. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en forma de cebo, emulsión concentrada, polvo fino, concentrado emulsionable, fumigante, gel, gránulo, microencapsulación, tratamiento de semillas, concentrado en suspensión, suspoemulsión, comprimido, líquido soluble en agua, gránulo dispersable en agua, polvo humectable o solución de volumen ultrabajo
- 40 11. Un proceso para aplicar, a una semilla, un compuesto de la reivindicación 1.
12. Un proceso para aplicar, a una semilla que se ha transformado genéticamente para expresar uno o más rasgos especializados, un compuesto de la reivindicación 1.

13. Un proceso para aplicar, a una planta genéticamente transformada que se ha transformado genéticamente para expresar uno o más rasgos especializados, un compuesto de la reivindicación 1.

14. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 en la preparación de un agente para controlar endoparásitos y endoparásitos en un animal.