

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 398 445**

51 Int. Cl.:

**C07D 277/26** (2006.01)

**C07D 417/06** (2006.01)

**A01N 43/78** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2007 E 11162060 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2338885**

54 Título: **(2-Sustituido-1,3-tiazol)alquil sulfoximas N-sustituidas insecticidas**

30 Prioridad:

**01.09.2006 US 841938 P**

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

**19.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LOSO, MICHAEL, R.;  
NUGENT, BENJAMIN, M.;  
ZHU, YUANMING;  
SIDALL, THOMAS, L.;  
TISDELL, FRANCIS, E.;  
HUANG, JIM, X. y  
BENKO, ZOLTAN, L.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 398 445 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

(2-Sustituido-1,3-tiazol)alquil sulfoximinas N-sustituidas insecticidas.

## Referencia cruzada a una solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional 60/841.938 presentada en la oficina de patentes de los EE.UU. el 1 de septiembre de 2006.

## Fundamento de la invención

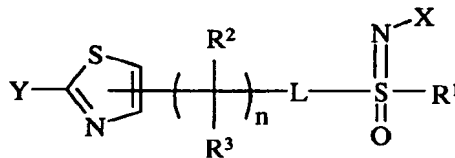
10 La presente invención se refiere a nuevas (2-sustituido-1,3-tiazol) alquil sulfoximinas N-sustituidas y a su empleo en la represión de insectos, en particular de áfidos y otros insectos chupadores, así como de algunos otros invertebrados. Esta invención incluye también nuevos procedimientos de síntesis para la preparación de los compuestos, composiciones plaguicidas que contienen los compuestos, y métodos para reprimir insectos usando los compuestos.

15 Existe una necesidad perentoria de nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia contra los insecticidas de uso actual. Al menos 400 especies de artrópodos son resistentes contra uno o más insecticidas. El desarrollo de resistencia contra algunos de los antiguos insecticidas, tales como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos, es bien conocido. Pero se ha desarrollado resistencia incluso contra algunos de los más recientes insecticidas de piretroides. Por consiguiente, hay necesidad de nuevos insecticidas, y en particular para compuestos que tienen modos de acción nuevos o atípicos.

20 La publicación de solicitud de patente de los EE.UU. n° 2005/0228027 A1 describe ciertos compuestos sulfoximina que incluyen algunos que contienen grupos (2-cloro-1,3-tiazol)alquilo, y su uso en la represión de insectos. Se demostrará que ciertas (2-sustituido-1,3-tiazol-4-il)alquil sulfoximinas y (2-sustituido-1,3-tiazol-5-il)alquil sulfoximinas tienen una actividad comparable o incluso muy mejorada.

## Sumario de la invención

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



25 en la que

X representa  $\text{NO}_2$ , CN,  $\text{COOR}^4$  o  $\text{COR}^5$ ;

L representa un enlace simple o bien  $-\text{CH}(\text{CH}_2)_m-$  en donde m es un número entero de 1 a 3 en los casos en los que  $\text{R}^1$ , S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

30 n es un número entero de 0 a 3;

Y representa alcoxi  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$  o haloalcoxi  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ;

$\text{R}^1$  representa alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , alquenilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ , haloalquenilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ , alquinilo  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ , o  $-(\text{CH}_2)-$  en los casos en los que  $\text{R}^1$ , S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, o yodo;

35  $\text{R}^4$  representa alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; y

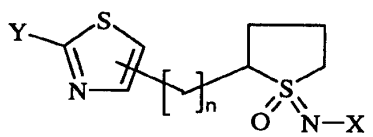
$\text{R}^5$  representa hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , haloalquilo  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , arilo, heteroarilo; arilalquilo o heteroarilalquilo;

donde "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y "alcoxi" en cada caso designa un resto de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico.

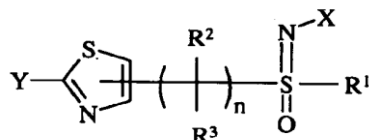
Los compuestos de fórmula (I) preferidos incluyen las clases siguientes:

40 (1) Compuestos de fórmula (I) en la que X es  $\text{NO}_2$  o CN, lo más preferentemente CN.

(2) Compuestos de fórmula (I) en la que n es 0 o 1 y R<sup>1</sup>, S y L tomados juntos forman un anillo saturado de cinco miembros que tiene la estructura



(3) Compuestos de fórmula (I) en la que L representa un enlace simple y n > 0, que tienen la estructura



5

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos más preferidos son generalmente aquellos que están formados por combinaciones de las clases preferidas anteriores.

La invención proporciona también nuevos procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I) así como nuevas composiciones y métodos de uso, que se describirán con detalle más adelante en el presente texto.

## 10 Descripción detallada de la invención

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

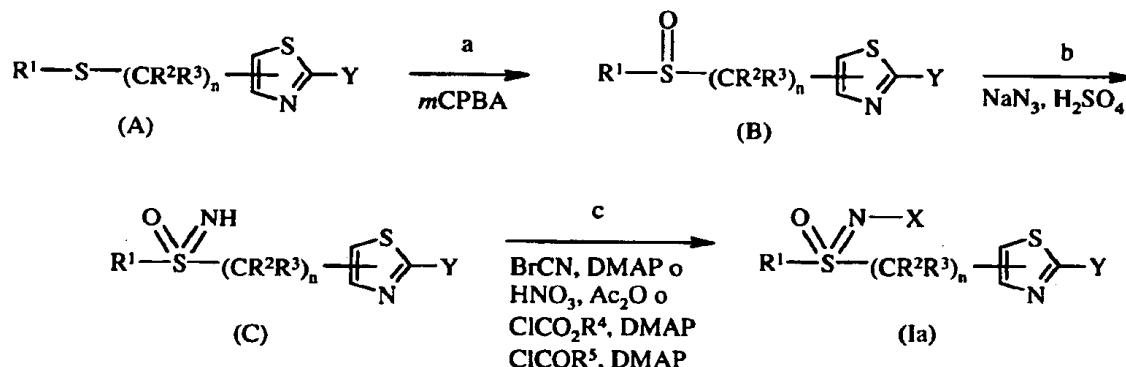
15 Los términos "alquilo", "alqueno" y "alquino", así como términos derivados tales como "alcoxi", "acilo", "alquiltio", "arilalquilo", "heteroarilalquilo" y "alquilsulfonilo", como se usan en el presente texto, incluyen en su alcance restos de cadena lineal, de cadena ramificada y cíclicos. Así, son grupos alquilo típicos los grupos metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo, y ciclopropilo. El término "haloalquilo" y "haloalqueno" incluyen grupos alquilo y alqueno sustituidos con un número entre uno y el máximo número posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término "halógeno" o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferido el flúor. Se entiende que los términos "alqueno" y "alquino" incluyen uno o más enlaces insaturados.

20 El término "arilo" se refiere a un grupo fenilo, indanilo o naftilo. El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos, como son N, O o S; estos heteroanillos aromáticos pueden fusionarse con otros sistemas aromáticos. Los sustituyentes arilo o heteroarilo pueden ser no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, nitro, ciano, ariloxi, formilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> halogenado, acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> OC(O), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> NHC(O), C(O)OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> C(O)O, C(O)NH<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> C(O)NH, o C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, siempre y cuando los sustituyentes sean estéricamente compatibles y se satisfagan las reglas del enlace químico y energía de tensión.

30 Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los diversos estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Así pues los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por procedimientos de síntesis selectivos, por procedimientos de síntesis convencionales usando materiales de partida resueltos, o por procedimientos de resolución convencionales.

35 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, n, X, e Y son como se definieron anteriormente y L es un enlace simple, pueden prepararse por los métodos ilustrados en el Esquema A:

Esquema A



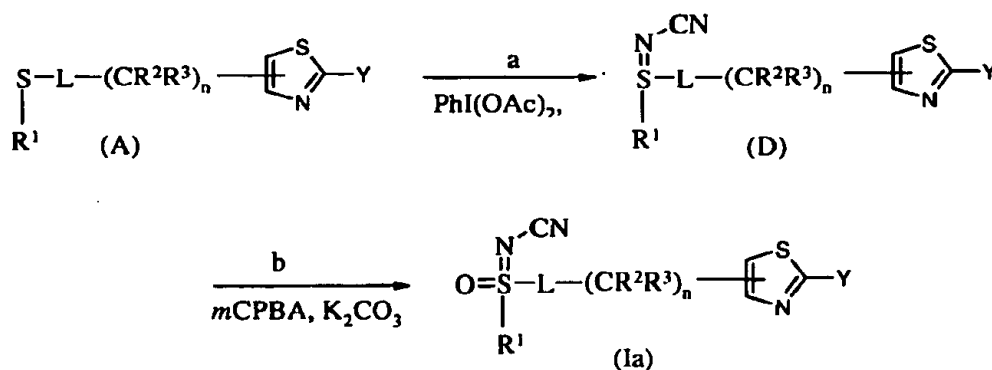
5 En la etapa a del Esquema A, el sulfuro de fórmula (A) se oxida con ácido meta-cloroperoxisbenzoico (mCPBA) en un disolvente polar por debajo de 0° C para proporcionar el sulfóxido de fórmula (B). En la mayor parte de los casos, el diclorometano es el disolvente preferido para la oxidación.

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

10 En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) puede ser cianado con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o bien nitrado con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo una temperatura moderadamente elevada, o carboxilado con cloroformiato de alquilo (R<sup>4</sup>) en presencia de bases tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), o acilado con haluro de acilo en presencia de bases tales como 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para proporcionar sulfoximina N-sustituida (Ia). La base se requiere para una eficiente cianación, carboxilación o acilación, y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se usa como catalizador para una eficiente reacción de nitración.

15 Los compuestos de fórmula (Ia), en la que X representa CN, pueden prepararse por el método suave y eficaz ilustrado en el Esquema B.

Esquema B

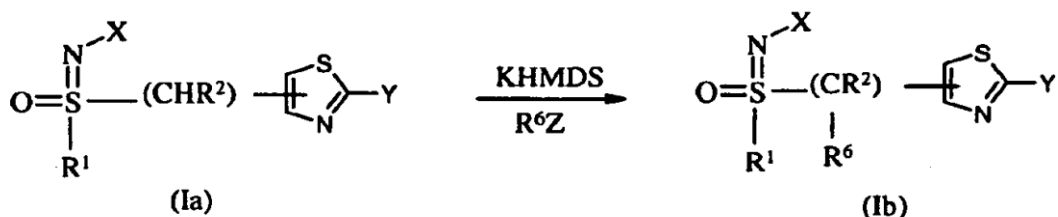


20 En la etapa a del Esquema B, el sulfuro es oxidado con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0° C, para dar sulfilimina (D). La reacción puede ser llevada a cabo en un disolvente aprótico polar como es el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

En la etapa b del Esquema B, la sulfilimina (D) es oxidada con mCPBA. Se emplea una base tal como el carbonato potásico para neutralizar la acidez del mCPBA. Se usan disolventes polares próticos tales como etanol y agua para aumentar la solubilidad del material de partida de sulfilimina y la base empleada.

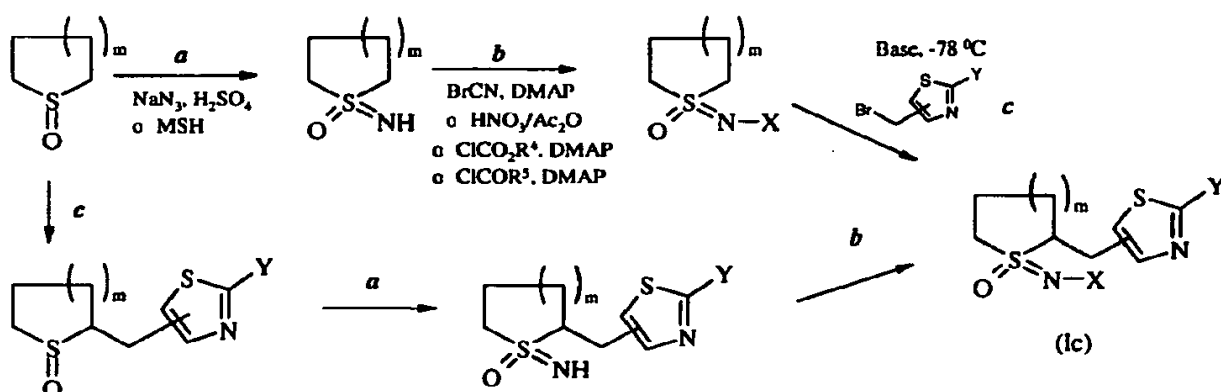
25 El carbono α de la sulfoximina N-sustituida de fórmula (Ia), es decir, n = 1, R<sup>3</sup> = H en el grupo (CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) adyacente a la función sulfoximina, puede ser posteriormente alquilado o halogenado en presencia de una base tal como hexametil-disilamida potásica (KHMDS) para dar sulfoximinas de fórmula (Ib), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, L e Y son como se definieron anteriormente y Z es un grupo lábil apropiado, como se representa en el Esquema C. Son grupos lábiles preferidos el yoduro (R<sup>6</sup> = alquilo), la bencenosulfonimida (R<sup>6</sup> = F), el tetracloroetano (R<sup>6</sup> = Cl), y el tetrafluoroetano (R<sup>6</sup> = Br).

## Esquema C



Los compuestos sulfoximina de fórmula (Ic) en la que  $\text{R}^1$ , S y L tomados juntos forman un anillo saturado de 4, 5 o 6 miembros y  $n = 1$ , pueden prepararse por los métodos ilustrados en el Esquema D en el que X e Y son como se definieron anteriormente y m es 0, 1, o 2.

## Esquema D



En la etapa a del Esquema D, que es similar a la etapa b del Esquema A, el sulfóxido es iminado con azida sódica en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con O-mesitilsulfonilhidroxilamina en un disolvente aprótico polar, para proporcionar la correspondiente sulfoximina N-no sustituida. El cloroformo o el diclorometano son los disolventes preferidos.

En la etapa b del Esquema D, similar a la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina puede ser cianado con bromuro de cianógeno, o nitrado con ácido nítrico, seguida la nitración por el tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o bien carboxilado con cloruro de metilo en presencia de bases tales como DMAP, o acilado con haluro de acilo en presencia de bases tales como 4-dimetilamino-piridina (DMAP), para proporcionar sulfoximina cíclica N-sustituida. La base se requiere para una cianación, carboxilación o acilación eficientes, y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se usa como catalizador para una eficiente reacción de nitración.

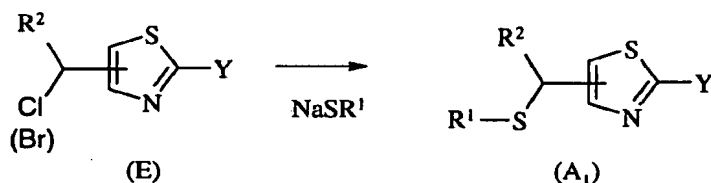
En la etapa c del Esquema D, el carbono  $\alpha$  de la sulfoximina N-sustituida puede ser alquilado con un haluro de 1,3-tiazolil metilo en presencia de una base tal como KHMDS o butil-litio (BuLi), para dar las sulfoximinas N-sustituidas deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse en primer lugar por  $\alpha$ -alquilación de sulfóxidos para dar sulfóxidos  $\alpha$ -sustituidos, y después por iminación del sulfóxido seguida por la N-substitución de la sulfoximina resultante usando las etapas c, a y b respectivamente como se describió anteriormente para el Esquema D.

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

En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A<sub>1</sub>), en la que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  e Y son como se definieron anteriormente,  $n = 1$  y  $\text{R}^3 = \text{H}$ , pueden prepararse a partir de haluros de 1,3-tiazolil metilo de fórmula (E) por sustitución nucleofílica con la sal sódica de un alquil tiol.

Esquema E

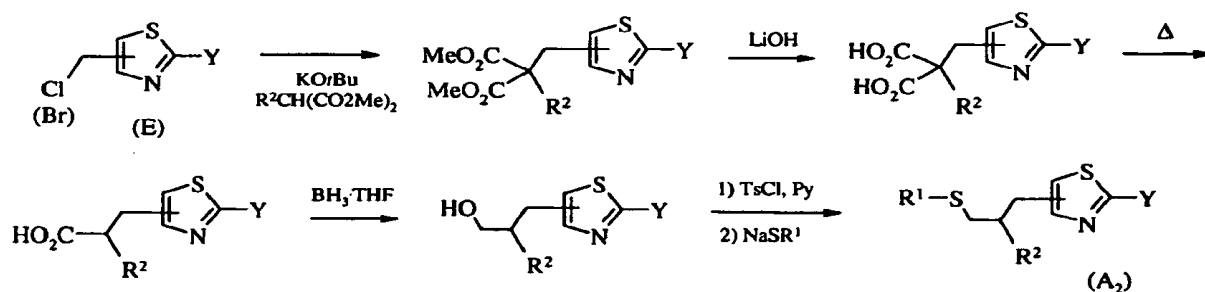


En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A<sub>2</sub>), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y son como se definieron anteriormente, n = 3, y R<sup>3</sup> = H, puede prepararse a partir de haluros de fórmula (E) por reacción con un malonato de metilo 2-monosustituído, en presencia de bases tales como terc-butóxido potásico, para proporcionar malonato 2,2-disustituído, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con un complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilo) en presencia de una base como la piridina para dar un tosilato, y sustitución del tosilato con la sal sódica del tiol deseado.

5

10

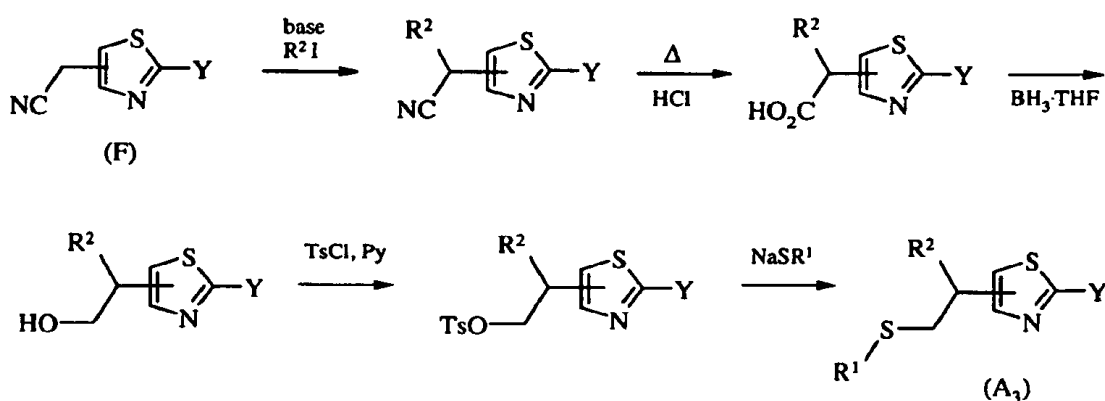
Esquema F



En el Esquema G, el sulfuro de fórmula (A<sub>3</sub>), en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e Y son como se definieron anteriormente, n = 2, y R<sup>3</sup> = H, puede prepararse a partir del nitrilo de fórmula (F) por desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar nitrilo α-alquilado, hidrólisis del nitrilo α-alquilado en presencia de un ácido fuerte como el HCl para dar un ácido, reducción del ácido con un complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de tosilo en presencia de una base como la piridina para dar un tosilato, y sustitución del tosilato con la sal sódica del tiol deseado.

15

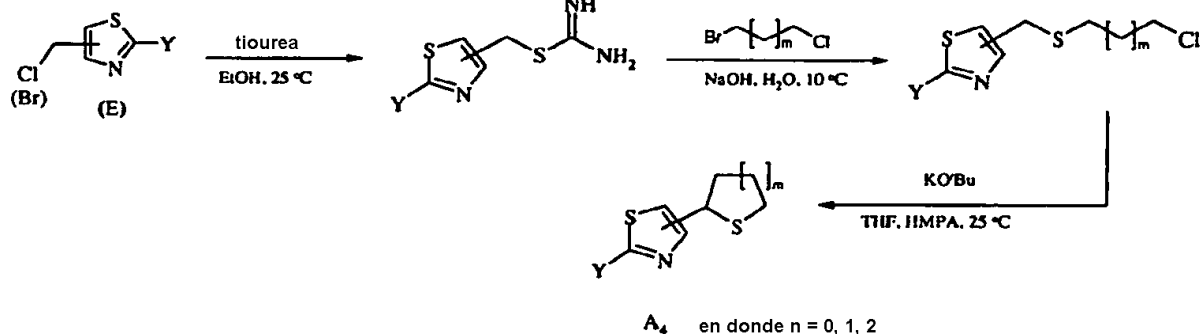
Esquema G



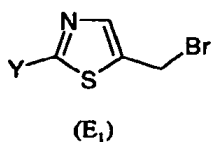
En el Esquema H, el sulfuro de fórmula (A<sub>4</sub>), en la que R<sup>1</sup>, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros (m = 0, 1 o 2) y n es 0, puede prepararse a partir de haluros de 1,3-tiazolil metilo (E) por tratamiento con tiourea, hidrólisis y subsiguiente alquilación con el bromo cloroalcano apropiado (m = 0, 1, o 2) bajo condiciones básicas acuosas, y ciclización en presencia de una base como t-butóxido potásico en un disolvente aprótico polar tal como THF.

25

Esquema H

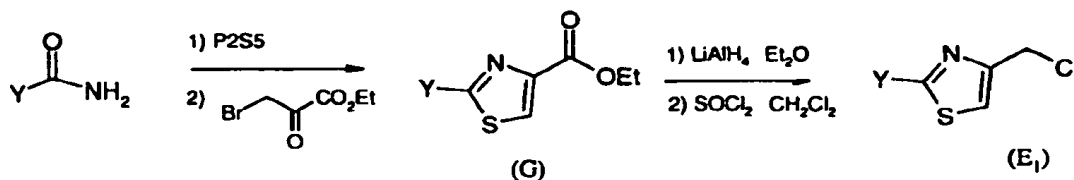


5 Los haluros de 1,3-tiazolil metilo (E) pueden prepararse de acuerdo con procedimientos de la bibliografía. Por ejemplo, la preparación de 5-bromometil-2-trifluorometil-1,3-tiazol (E<sub>1</sub>) se describe en la patente de EE.UU. nº 5.324.837.



10 Otro procedimiento, ilustrado en el Esquema I, es útil para la preparación de ciertos 4-clorometil 2-substituido-1,3-tiazoles (E<sub>2</sub>) en donde Y = (halo)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o (halo)(alqueno)lo o alquino)lo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. En este esquema, las amidas que llevan el grupo Y apropiado son convertidas en tioamidas con pentasulfuro de fósforo y después se tratan con bromopiruvato de etilo para proporcionar el correspondiente 4-carboetoxi-1,3-tiazol (G). La reducción subsiguiente con hidruro de aluminio y litio y la conversión en el cloruro del alcohol resultante con cloruro de tionilo, proporcionan los cloruros de 2-substituido-1,3-tiazol-4-il metilo deseados (E<sub>2</sub>).

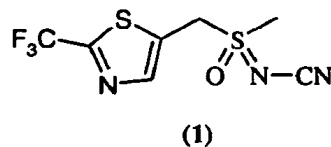
Esquema I



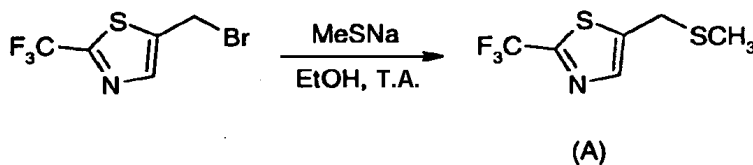
15 Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan para ilustrar mejor esta invención. Se entiende que no han de considerarse limitantes de la invención.

Ejemplo de referencia I Metil(óxido){[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil}-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (1)

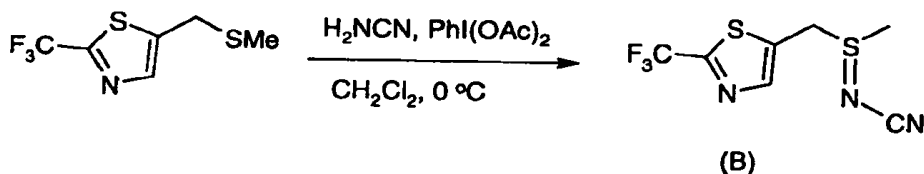


(A)



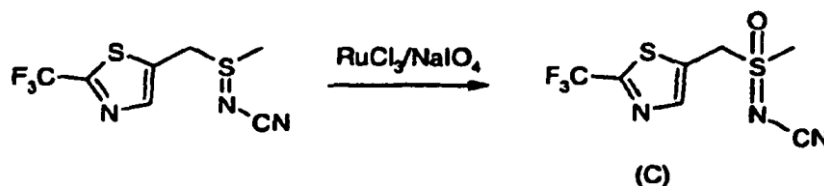
Una solución de 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (preparada de acuerdo con la patente de EE.UU. n° 5.338.856) (170 mg, 069 mmol) en 5 mL de etanol, fue tratada con metiltiolato sódico (60 mg, 0,86 mmol) a temperatura ambiente. La reacción terminó en 10 min y el disolvente se eliminó cuidadosamente bajo presión reducida (40 mm de Hg) sin calentar. El residuo se repartió entre diclorometano y ácido clorhídrico diluido, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó de nuevo con cuidado bajo presión reducida (40 mm de Hg) sin calentar, para dar 5-[(metiltio)metil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (140 mg; 96%) en forma de un líquido de color naranja pálido:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (s, 1H); 3,90 (s, 2H); 2,10 (s, 3H); GCMS (FID)  $m/z$  213 ( $\text{M}^+$ ).

(B)



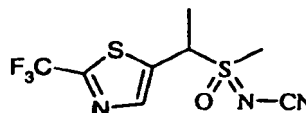
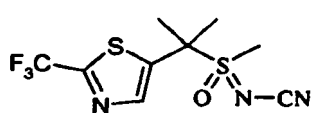
Una solución de 5-[(metiltio)metil]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (140 mg, 0,62 mmol) y cianamida (35 mg, 0,83 mmol) en 6 mL de diclorometano se enfrió a 0 °C y se trató con diacetato de yodobenceno (860 mg, 2,59 mmol). Se obtuvo una solución amarilla transparente. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de una hora y después el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se siguió purificando mediante cromatografía en columna rápida en gel de sílice usando una mezcla al 50% de acetona y éter de petróleo como eluyente. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida para dar 130 mg (83%) de (1E)-metil[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida en forma de un jarabe de color amarillo pálido:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H); 4,60 (s, 2H); 2,85 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  254 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

(C)



Una solución agitada a alta velocidad de (1E)-metil[[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (86 mg, 0,34 mmol) en 10 mL de diclorometano se trató en primer lugar con cloruro de rutenio (III) hidrato (8 mg, 0,04 mmol) y después una solución de peryodato sódico (146 mg, 0,68 mmol) en 5 mL de agua. La mezcla oscura se agitó durante 45 min a temperatura ambiente, momento en el cual todos los materiales de partida se habían consumido. La mezcla oscura se pasó después a través de un tapón de alúmina, seguido por un lavado con acetona. Los filtrados reunidos se repartieron entre diclorometano y agua, se lavaron con salmuera, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar 70 mg (76%) de metil(óxido) [[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida en forma de un sólido blanco: p. de f. 123 - 124 °C;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,00 (s, 1H); 4,95 (s, 2H); 3,10 (s, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  268 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Ejemplos de referencia II. Metil(óxido) {1-metil-1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (2) y Metil(óxido){1-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil}-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (3).



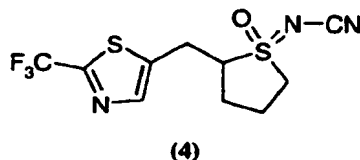
Una solución de metil(óxido) [[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]metil]-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (124 mg, 0,46 mmol) en 8 mL de tetrahidrofurano se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con 1,10 mL de una solución 0,5 M de hexametildisilazida potásica en tolueno y hexametilfosforoamida (0,04 mL, 0,23 mmol). Al cabo de 20 minutos se añadió yodometano (0,3 mL, 4,8 mmol) y la mezcla se dejó calentar a 0 °C a lo largo de 2 horas. La reacción fue apagada con ácido clorhídrico 1M y la mezcla se repartió entre ácido clorhídrico diluido y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar 180 mg de un jarabe amarillo. Los productos y el material de partida restante se separaron mediante cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice usando una solución al 1% de etanol en diclorometano. El producto dimetilado menos polar



(50 mg, 39%) se obtuvo en forma de un jarabe de color amarillo pálido:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (s, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,08 (s, 6H); LCMS (ESI)  $m/z$  296 (M-H).

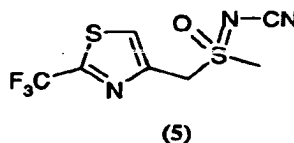
La mezcla diaestereómera de productos monometilados (45 mg, 31%) fue obtenida en forma de un jarabe incoloro:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (d,  $J = 4$  Hz, 1H); 5,02 (q,  $J = 8$  Hz, 1H); 3,08 (d,  $J = 6$  Hz, 3H) 2,05 (d,  $J = 8$  Hz, 3H); LCMS (ESI)  $m/z$  282 (M-H).

Ejemplo de referencia III. 1-Oxo-2-(2-trifluorometil-tiazol-5-ilmetil)-tetrahydro-1- $\lambda^6$ -tiofen-1-iliden-cianamida.

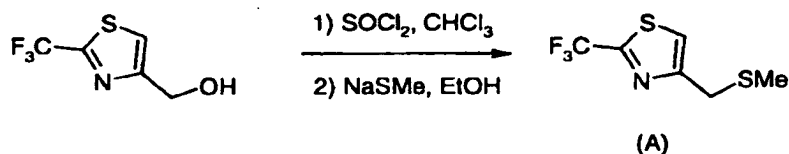


Una solución de 1-oxo-tetrahydro-1- $\lambda^6$  tiofen-1-iliden-cianamida (preparada de acuerdo con la solicitud de patente de los EE.UU. 2005228027] (200 mg, 1,39 mmol) en 8 mL de tetrahydrofurano, se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de nitrógeno y se trató con 0,60 mL de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexanos. Al cabo de 15 minutos, se añadió a la mezcla 5-(bromometil)-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol (340 mg, 1,39 mmol) disuelto en 1 mL de tetrahydrofurano de una sola vez. Al cabo de 90 minutos, la mezcla se dejó calentar a  $40^\circ\text{C}$  y se apagó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla de reacción se repartió entre ácido clorhídrico diluido y diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para dar 430 mg de un jarabe amarillo. La mezcla se siguió purificando mediante HPLC de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y agua como eluyente. La mezcla diaestereómera de productos (71 mg, 17%) fue obtenida en forma de un jarabe de color amarillo pálido:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (s, 1H); 3,4 - 3,8 (m, 3H); 3,2 - 3,4 (m, 2H) 1,9 - 2,7 (m, 4H); LCMS (ESI)  $m/z$  310 (M+H).

Ejemplo de referencia IV. Metil(óxido) {[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil}- $\lambda^4$ -sulfanilidencianamida (5)

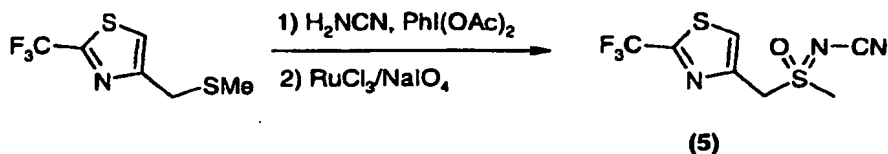


**(A)**



Se disolvió 2-(trifluorometil) 4-tiazolmetanol (EP 402246; 1,5 g, 8,3 mmol) en 15 ml de cloroformo, se trató con cloruro de tionilo (1,8 ml, 2,4 g, 21 mmol) y se calentó a reflujo. Al cabo de una hora, la mezcla se enfrió y los volátiles se eliminaron bajo vacío. El residuo se recogió en 25 ml de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y 10 ml de solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. El residuo se recogió en 5 ml de etanol y se trató en porciones con tiometóxido sódico (800 mg, 12 mmol), y se agitó durante 1 h a  $25^\circ\text{C}$ . La mezcla se vertió en 15 ml agua y se extrajo en  $2 \times 15$  ml de acetato de etilo. Los extractos reunidos se lavaron con solución saturada de  $\text{NaCl}$ , se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron para obtener 1,3 g de 2-(trifluoro-metil)-4(metil-tio)metil tiazol (A).

**(B)**



Se disolvió 2-(trifluorometil)-4(metil-tio)metil tiazol(1,3 g, 6,1 mmol) en 10 ml de diclorometano, se trató con cianamida (520 mg, 12 mmol), se enfrió a una temperatura entre 0 y  $5^\circ\text{C}$ , y se trató con diacetato de yodobenceno (2,1 g, 6,7 mmol) en una porción. Al cabo de 3 h, el disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se cromatografió sobre

5 sílice eluyendo con 5% de metanol/25% de acetato de etilo/70% de diclorometano para dar 680 mg de la sulfilimina intermedia. Este material se disolvió en 7 ml de diclorometano y se vertió en una mezcla agitada de peryodato sódico (1,1 g, 5,4 mmol) y tricloruro de rutenio hidrato (30 mg, 0,14 mmol) en 7 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 h a 25° C, se separó la fase de diclorometano, y la fase acuosa se extrajo una vez con 10 ml de diclorometano. Los extractos reunidos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evaporaron, y el residuo se cromatografió sobre sílice eluyendo con 1% de metanol/25% de acetona/75% de hexano para dar 335 mg de metil(óxido) {[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-il]metil}-λ<sup>4</sup>-sulfanilidencianamida (5). P. de f. 66 - 68° C. MS Electropulverización M+ = 246.

Ejemplo V. Pruebas insecticidas.

10 Los compuestos identificados en los ejemplos de referencia precedentes (compuestos 1 a 5) y en la Tabla 1 (compuestos 6 a 18) fueron ensayados contra el áfido del algodón usando procedimientos descritos más adelante en el presente texto.

Prueba insecticida para el áfido del algodón (*Aphis gossypii*) en un ensayo de pulverización foliar.

15 Calabazas con hojas cotiledonares totalmente expandidas fueron dispuestas a razón de un cotiledón por planta e infestadas con áfido del algodón (adulto áptero y ninfa) 1 día antes de la aplicación química. Cada planta fue examinada antes de la aplicación química para asegurar una infestación apropiada (unos 30 - 70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) fueron disueltos en 2 ml de disolvente de acetona:metanol (1:1), formando soluciones madre de 1000 ppm. Las soluciones madre fueron diluidas con 5× Tween 20 al 0,025% en H<sub>2</sub>O para obtener la solución de prueba más alta a 200 ppm. Se preparó una concentración de prueba más baja (50 ppm) haciendo dilución  
20 secuencial 4× a partir de la solución de 200 ppm con un diluyente que consiste en 80 partes de Tween 20 al 0,025% en H<sub>2</sub>O y 20 partes de acetona:metanol (1:1). Se usó un pulverizador Devilbiss a mano para aplicar las soluciones de pulverización hasta que salen por ambos lados de las hojas cotiledonares de la calabaza. Se usaron cuatro plantas (4 replicados) para cada concentración de cada uno de los compuestos. Las plantas de referencia (prueba del disolvente) fueron pulverizadas solamente con el diluyente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una sal de retención durante 3 días a aproximadamente 23° C y 40% de humedad relativa (RH) antes de que se registrase el número de áfidos vivos en cada planta. La actividad insecticida se midió por el % Control (represión) Corregido usando la fórmula de corrección de Abbott y los valores para las concentraciones de prueba más bajas se presentan en la Tabla 1:

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

30 en donde X = N° de áfidos vivos en plantas de prueba de disolvente

Y = N° de áfidos vivos en las plantas tratadas

Tabla 1

Compuesto n°	CA 200	CA 50
1	A	A
2	A	C
3	A	A
4	A	A
5	C	E

CA 200 se refiere a % de control o represión a 200 ppm contra el áfido del algodón en pruebas de pulverización foliar.  
CA 50 se refiere a % de control a 50 ppm contra el áfido del algodón en pruebas de pulverización foliar.

En cada caso de la Tabla 2 la escala de calificación es la siguiente:

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

% de Control (o mortalidad)	Calificación
60 – 69	D
50 – 59	E

Utilidad insecticida

Los compuestos de la invención son útiles para el control o represión de insectos. Por consiguiente, la presente invención también se dirige a un método para inhibir un insecto, que comprende aplicar una cantidad inhibitoria de los insectos de un compuesto de fórmula (I) a un locus o lugar del insecto al área que se ha de proteger, o directamente en el insecto a controlar o reprimir. Los compuestos de la invención pueden usarse también para reprimir otras plagas de invertebrados tales como ácaros y garrapatas, y nemátodos.

El "locus" o lugar de insectos u otras plagas es un término usado en el presente texto para referirse al entorno en el cual viven los insectos u otras plagas o en donde están presentes sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, el alimento que comen, o los objetos con los que entran en contacto. Por ejemplo, los insectos que comen, dañan o entran en contacto con plantas comestibles, de consumo, ornamentales, césped o pastos, pueden ser reprimidos aplicando los compuestos activos a la semilla de la planta antes de plantarla, a la plántula o esqueje que se planta, las hojas, tallos, frutos, granos, y/o raíces, o a la tierra u otro medio de crecimiento antes o después de plantar. La protección de estas plantas contra enfermedades por virus, hongos o bacterias puede también realizarse indirectamente por medio del control de plagas que se alimentan de savia tales como la mosca blanca, insecto saltador, áfidos y arañas. Tales plantas incluyen aquellas que se crían convencionalmente y que son modificadas genéticamente usando la biotecnología moderna para obtener rasgos de resistencia a insectos, resistencia a herbicidas, potenciación de la nutrición, o cualquier otro rasgo beneficioso.

Se contempla que los compuestos podrían también ser útiles para la protección de materiales textiles, papel, grano almacenado, semillas y otros comestibles, viviendas y otras edificaciones que podrían estar ocupadas por personas o por animales de compañía, granja, rancho, parque zoológico, o animales de otros tipos, aplicando un compuesto activo a tales objetos o a sus proximidades. Los animales domesticados, edificios o seres humanos podrían ser protegidos con los compuestos controlando las plagas de invertebrados y/o nemátodos que son parasitarios o que pueden transmitir enfermedades infecciosas. Tales plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y gusanos del corazón. Las aplicaciones no agronómicas incluyen también la represión de plagas de invertebrados en bosques, en parques, lindes de carreteras y en vías férreas.

La expresión "inhibir un insecto" se refiere a una disminución del número de insectos vivos, o una disminución del número de huevos viables de insectos. La cuantía de la reducción conseguida por un compuesto depende, desde luego, de la tasa de aplicación del compuesto, el compuesto particular usado, y la especie del insecto diana. Se debe usar al menos una cantidad desactivadora. La expresión "cantidad desactivadora de los insectos" se usa para describir la cantidad que es suficiente para causar una reducción en la población del insecto tratado que pueda ser medida. Generalmente se usa una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, los insectos que pueden ser inhibidos incluyen, pero sin limitarse a ellos:

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

Coleópteros – *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Antonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Ciclocephala* spp., *Tribolium* spp.

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

Hemípteros – *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocoris varicornis*.

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

Isópteros – *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*.

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

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

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

Sifonápteros – *Ctenofalides* spp., *Pulex irritans*

5 Acarina – *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus carpini*, *Phyllocoptura oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* spp., *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes* spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*, *Dermatofagoides* spp.

Nemátodos – *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Criconemella ornata*, *Ditylenchus* spp., *Afelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

## 10 Composiciones

Los compuestos de esta invención se aplican en forma de composiciones que son realizaciones importantes de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo inerte aceptable fitológicamente. El control o represión de las plagas se logra aplicando compuestos de la invención en forma de pulverizaciones, tratamiento tópico, geles, recubrimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, etiquetas  
15 de oreja, bolos, nebulizadores, aerosoles fumigantes, polvos y otros muchos. Las composiciones son formulaciones sólidas o líquidas concentradas que se dispersan en agua para su aplicación, o bien son formulaciones en polvo o granulares que se aplican sin más tratamiento. Las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos y fórmulas que son convencionales en el campo de la química agrícola, pero que son nuevos e importantes a causa de la presencia en las mismas de los compuestos de esta invención. Sin embargo, se dará alguna descripción de la  
20 formulación de las composiciones, para asegurar que los profesionales de química agrícola pueden preparar fácilmente cualquier composición que se desee.

Lo más frecuente es que las dispersiones en las que se aplican los compuestos sean suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables en agua son sólidas, normalmente conocidas como polvos  
25 humectables, o bien 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 compuesto activo, un vehículo inerte, y agentes tensioactivos. La concentración del compuesto activo es normalmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El vehículo inerte suele elegirse entre arcillas de atapulgita, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, o silicatos purificados. Los agentes  
30 tensioactivos efectivos, que comprenden de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo humectable, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los alquil sulfatos, y los agentes tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquil fenoles.

Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido, equivalente a una  
35 concentración de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, disuelto en un vehículo inerte que es un disolvente miscible con el agua o bien una mezcla de disolvente orgánico no miscible con el agua y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones de petróleo de alto punto de ebullición, especialmente las porciones naftalénica y olefínica del petróleo, tales como la nafta aromática pesada. Pueden también ser usados otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes  
40 terpénicos, entre los que se incluyen los derivados de la colofonia, cetonas alifáticas tales como la ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para los concentrados emulsionables se eligen entre agentes tensioactivos no iónicos convencionales, tales como los discutidos anteriormente.

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

Los compuestos pueden también aplicarse como composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones a la tierra. Las composiciones granulares contienen normalmente de aproximadamente 0,5% a  
55 aproximadamente 10% en peso del compuesto, dispersado en un vehículo inerte que consiste enteramente o en gran parte en arcilla o una sustancia barata similar. Tales composiciones se preparan normalmente disolviendo el compuesto en un disolvente adecuado aplicándolo a un vehículo granular que ha sido pre-formado al tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 3 mm. Tales composiciones pueden también ser

formuladas haciendo una masa o una pasta del vehículo y el compuesto, y triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

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

Es igualmente práctico, cuando se desee por alguna razón, aplicar el compuesto en forma de una solución en un disolvente orgánico apropiado, normalmente un aceite de petróleo suave, tal como los aceites de pulverización, que se usan ampliamente en agroquímica.

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

15 Los compuestos de la invención pueden también aplicarse en forma de composición en aerosol. En tales composiciones el compuesto activo se disuelve o se dispersa en un vehículo inerte, que es una mezcla propulsora que genera presión. La composición en aerosol se envasa en un recipiente desde el cual la mezcla es dispensada a través de una válvula atomizadora. Las mezclas propulsoras comprenden halocarbonos de bajo punto de ebullición, que pueden mezclarse con disolventes orgánicos, o bien suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

20 La cantidad real de compuesto que se ha de aplicar a los *loci* de insectos y ácaros no es crítica y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica a la vista de los ejemplos anteriores. En general, es de esperar que concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso de compuesto proporcionen una buena represión. Con muchos de los compuestos, serán suficientes concentraciones de 100 a 1500 ppm.

El *locus* al cual se aplica un compuesto puede ser cualquier *locus* habitado por un insecto o un ácaro, por ejemplo, plantaciones vegetales, árboles frutales, viñedos, plantas ornamentales, animales domésticos, las superficies interior o exterior de edificios, y el terreno que circunda los edificios.

25 A causa de la peculiar capacidad de los huevos de los insectos para resistir una acción tóxica, puede ser deseable repetir las aplicaciones para reprimir las larvas recién emergidas, como se hace con otros insecticidas y acaricidas conocidos.

30 El movimiento sistémico de los compuestos de la invención en las plantas puede ser utilizado para reprimir plagas en una porción de la planta aplicando los compuestos a una porción distinta de la misma. Por ejemplo, la represión de insectos de alimentación foliar puede ser controlada mediante riego por goteo o aplicación por surcos, o tratando la semilla antes de plantar. El tratamiento de la semilla puede ser aplicado a todo tipo de semillas, incluyendo aquellas a partir de las cuales germinarán plantas transformadas genéticamente para que expresen rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas para las plagas de invertebrados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, o las que expresan resistencia a herbicidas, tales como la semilla "Roundup Ready".

35 Puede ser usada una composición de cebo insecticida consistente en compuestos de la presente invención y sustancias atrayentes y/o estimulantes del apetito para aumentar la eficacia de los insecticidas contra plagas de insectos en un dispositivo tal como una trampa, un puesto de cebo, y similares. La composición de cebo es normalmente una matriz de cebo sólida, semisólida (incluyendo un gel) o líquida, que incluye los estimulantes y uno o más insecticidas microencapsulados o no microencapsulados en una cantidad efectiva para actuar como agentes de destrucción.

40 Los compuestos de la presente invención (Fórmula I) suelen ser aplicados junto con uno o más de otros insecticidas o fungicidas para obtener la represión de una variedad más amplia de plagas y enfermedades. Cuando se usa junto con otros insecticidas o fungicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden ser formulados con los otros insecticidas o fungicidas, mezclados en depósito con los otros insecticidas o fungicidas, o aplicados secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas.

45 Algunos de los insecticidas que pueden ser empleados ventajosamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: *insecticidas antibióticos* tales como alosamidina y thuringiensina; *insecticidas de lactona macrocíclica* tales como espinosad, DE-175, y otras espinosinas entre las que se incluyen las 21-butenil espinosinas y sus derivados; *insecticidas de avermectina* tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; *insecticidas de milbemicina* tales como lepimectina, milbemectina, milbemicina oxima y moxidectina; *insecticidas arsenicales* tales como arseniato cálcico, acetarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenito potásico y arsenito sódico; *insecticidas biológicos* tales como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, virus de la granulosis de *Cidía pomonella*, NPV (virus de la polihedrosis nuclear) de la polilla o lagarta del abeto de Douglas, NPV de la polilla de gitano, NPV de *Helicoverpa zea*, virus de la granulosis de la polilla de la harina india, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P.*

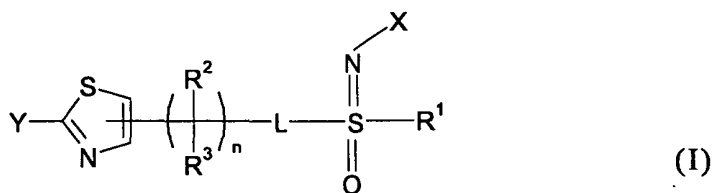
*lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, NPV de *Spodoptera exigua*, factor oostático modulador de la trpsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*, *insecticidas protectores incorporados a las plantas* tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, y VIP3A; *insecticidas botánicos* tales como anabasina, azadiractina, dlimoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, cuasia, rotenona, riania y sabadilla; *insecticidas de carbamato* tales como bendiocarb y carbarilo; *insecticidas de benzofuranilmetilcarbamato* tales como benfuracarb, carbofurano, carbosulfán, decarbofurano y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* tales como dimetán, dimetilán, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas de carbamato oxima* tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas de fenilmetilcarbamato* tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; *insecticidas de dinitrofenol* tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de flúor* tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro sódico, hexafluorosilicato sódico y sulfuramida; *insecticidas de formamida* tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, paradiclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; *insecticidas inorgánicos* tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro de mercurio, tiocianato potásico y tiocianato sódico; *inhibidores de la síntesis de la quitina* tales como bistriflurón, buprofezina, clorofluazurón, ciromazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón y triflumurón; *miméticos de la hormona juvenil* tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifeno y tripreno; *hormonas juveniles* tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de la hormona de la muda* tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de muda* tales como  $\alpha$ -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de la muda* tales como diofenolán; *precocenos* tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores del crecimiento de insectos no clasificados* tales como diciclanilo; *insecticidas análogos de nereistoxina* tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; *insecticidas nicotinoides* tales como flonicamida; *insecticidas de nitroguanidina* tales como clotianidina, dinotefurán, imidacloprid y tiametoxam; *insecticidas de nitrometileno* tales como nitenpiram y nitiiazina; *insecticidas de piridilmetilamina* tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; *insecticidas organoclorados* tales como bromo-DDT, camfecloro, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxicloro, pentacloropenol y TDE; *insecticidas de ciclodieno* tales como aldrina, bromocicleno, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfán, endrina, HEOD, heptacloro, HHDN, isobenzán, isodrina, keleván y mirex; *insecticidas de organofosfato* tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofofos, fosfamidón, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; *insecticidas de organotiofosfato* tales como dioxabenzofosfos, fosmetilán y fentoato; *insecticidas de organotiofosfato alifático* tales como acetión, amitón, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefión, demefión-O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demetón-S-metilo, demetón-Smetilsulfón, disulfotón, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malatión, metacrifos, oxidemetón-metil, oxideprofos, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufos y tiometón; *insecticidas de organotiofosfato de amida alifática* tales como amiditión, ciantoato, dimetoato, etoato-metil, formotión, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotión; *insecticidas de organotiofosfato oxima* tales como clorfoxim, foxim y foxim-metil; *insecticidas de organotiofosfato heterocíclico* tales como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxatión, endotión, menazón, morfotión, fosalona, piraclfos, piridafentión y quinotión; *insecticidas de organotiofosfato benzotripirano* tales como diticrofos y ticrofos; *insecticidas de organotiofosfato benzotriazina* tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfato isoindol* tales como dialifos y fosmet; *insecticidas de organotiofosfato isoxazol* tales como isoxatión y zolaprofos; *insecticidas de organotiofosfato pirazolopirimidina* tales como clorprazofos y pirazofos; *insecticidas de organotiofosfato piridina* tales como clorpirifos y clorpirifos-metil; *insecticidas de organotiofosfato pirimidina* tales como butatofos, diazinón, etrimfos, lirifos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; *insecticidas de organotiofosfato quinoxalina* tales como quinalfos y quinalfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfato triazol* tales como isazofos y triazofos; *insecticidas de fenil organotiofosfato* tales como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotión, clortiofos, cianofos, citioato, dicaptón, diclofentión, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrotión, fensulfotión, fentión, fentión-etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paratión, paratión-metilo, fenkaptón, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; *insecticidas de fosfonato* tales como butonato y triclorfón; *insecticidas de fosfonotioato* tales como mecarfón; *insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo* tales como fonofos y tricloronat; *insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo* tales como cianofenfos, EPN y leptofos; *insecticidas de fosforamidato* tales como crufomato, fenamifos, fostietán, mefosolán, fosfolán y pirimetafos; *insecticidas de fosforamidotioato* tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; *insecticidas de fosforodiamida* tales como dimefox, mazidox, mipafox y scradán; *insecticidas de oxadiazina* tales como indoxacarb; *insecticidas de ftalimida* tales como dialifos, fosmet y tetrametrina; *insecticidas de pirazol* tales como acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; *insecticidas de éster piretroide* tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-calotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfacipermetrina, beta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrina, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiririna, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tauflualinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina,

- resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; *insecticidas de éter piretroide* tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofeno; *insecticidas de pirimidinamina* tales como flufenerim y pirimidifeno; *insecticidas de pirrol* tales como clorfenapir; *insecticidas de ácido tetrónico* tales como espiroclifeno, espiromesifeno y espirotetramat; *insecticidas de tiourea* tales como diafentiurón; *insecticidas de urea* tales como flucofurón y sulcofurón; e *insecticidas no clasificados* tales como AKD-3088, closantel, crotamitón, ciflumetofeno, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquina, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnón, IKI-2002, isoprotilano, malonobeno, metaflumizona, metoxadiazona, nifluriduro, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridabeno, piridalilo, Qcide, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triaratenó y triazamato y cualquier combinación de los mismos.
- Algunos de los fungicidas que pueden emplearse con ventaja en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, Bacillus subtilis, benalaxilo, benomilo, bentiavalicarb isopropilo, sal sulfonato de bencilaminobenzeno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captán, carbendazim, carboxina, carpropamid, carvona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, Coniothyrium minitans, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanid, diclorofeno, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, ion difenzoquat, diflumerim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutón, dinocap, difenilamina, ditianón, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fenciclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanilo, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenzeno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocadina, triacetato de iminocadina, tris(albesilato) de iminocadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotilano, kasugamicina, hidrocloreto de kasugamicina hidrato, kresoxim-metilo, mancozeb, mancozeb, maneb, mepaniprim, mepromilo, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, mafenoxam, metalaxilo-M, metam, metamamonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitroal isopropilo, nuarimol, octilnona, ofurace, ácido oléico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurón, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, hidroxiquinolein sulfato potásico, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb hidrocloreto, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piroquilón, quinoclamina, quinoxifeno, quintozeno, extracto de Reynoutria sachalinensis, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido sódico, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido sódico, spiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclfosmetilo, tolifluamid, triadimefón, triadimenol, triazoxida, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, Candida oleophila, Fusarium oxysporum, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantea, Streptomyces griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina 1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercurio, 2-cloruro de metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxi etilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil-tiocianato: ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurón, benzamacril; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, sulfato cromato de cinc, cobre, calcio y cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetán, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de cobre y zinc, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinoción, dinosulfón, dinoterbón, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolón, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropán, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclo, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalidona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolón, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido de mucocloruro, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenil-taconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonilamida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb; hidrocloreto de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadiflúor, ticiofeno, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, y cualquier combinación de los mismos.

60

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 X representa NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup> o COR<sup>5</sup>;

L representa un enlace simple o bien -CH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- en donde m es un número entero de 1 a 3 en los casos en los que R<sup>1</sup>, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

n es un número entero de 0 a 3;

Y representa alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, o -(CH<sub>2</sub>)- en los casos en los que R<sup>1</sup>, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, fluoro, cloro, bromo, o yodo;

R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

R<sup>5</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, arilo, heteroarilo; arilalquilo o heteroarilalquilo;

15 en donde "alquilo", "alqueno", "alquino" y "alcoxi" en cada caso designan un resto de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico.

2. Una composición para la represión de insectos, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con un vehículo aceptable fitológicamente.

20 3. Un método para la represión de insectos que comprende aplicar a un *locus* en el que se desea realizar la represión una cantidad de un compuesto según la reivindicación 1 que es inactivadora de los insectos, donde dicho locus no es un humano ni un animal.