

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

10-2776

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

AUMENTO DE VIGOR DE LA PLANTA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO

INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

22. BOGOTÁ, D.C.,

C.C. 35.456.344 de Usaquén

(FORMA P-10)

T.H.
Fav. 20-02-2010

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002776- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 15:41:25 Dep: 2020 DIR NULVASCR
Tra: 11 PATENTE IYI Lve: 379 FASE NACIONAL II
Act: 411 PRESENTACION Folios: 201**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **DOW AGROSCIENCES LLC**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.Dirección: 9330 Zionsville Road,
Indianapolis,
Indiana 46268-1054
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Indianapolis,
Indiana 46268-1054
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Jonathan BABCOCK**
13668 Magic Stallion Drive,
Carmel,
Indiana 46032
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2008/069415Fecha: 08 de julio de 2008Publicación Internacional No. WO 2009/014891 A3Fecha: 29 de enero de 2009

6

Título (54)**AUMENTO DE VIGOR DE LA PLANTA**

7

Clasificación Internacional (51) A01N 043/040

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐US20 de julio de 200760/961,319

9

Comprobante de pago No.: 10-194**Fecha:** 05 de enero de 2010

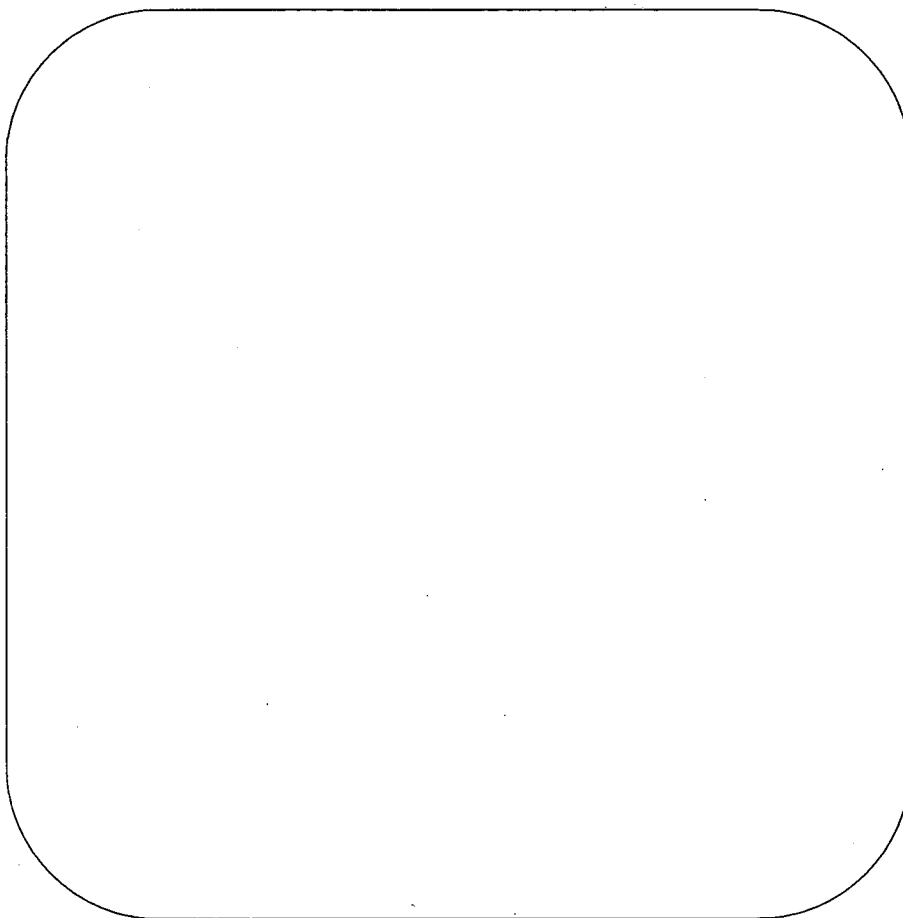
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la onceava reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/014891 A3

Descripción:

Páginas 76 en el idioma original

Páginas 85 en español

Reivindicaciones: Número (s) 4

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 6 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Dow AgroSciences LLC

of/domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

por el presente ratificamos la

presentada por

como agente oficioso ante

en

el

y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the

filed without a Power of Attorney by

before

in

on

and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, and vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

6

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1998

in/en Indianapolis, Indiana 46268

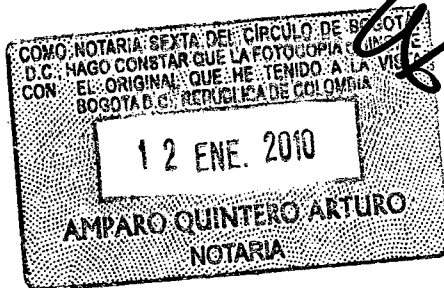
United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL (312)923-1196 FAX(312)923-1197

No. 254

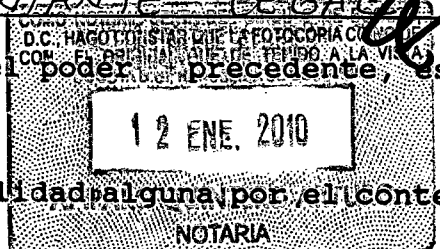
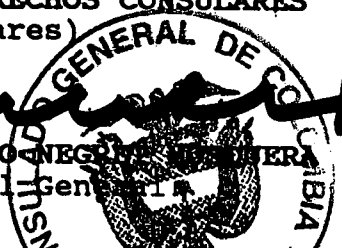
Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MARY REEVER quien como SECRETARIA DELEGADA ESTADO, IN. autenticó la firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía DOW AGROSCIENCES LLC es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de DELAWARE y cumple su objeto conforme a las mismas; que el (a) señor (a) KENNETH L. LOERTSCHER quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL de la citada compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
US\$56.00 (Cincuenta y seis dólares)

CARLOS ALFONSO NEGRETTE
Cónsul General



UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County
and that the term of said office included the date of February 6, 1998

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CON
FECHA 12 ENE. 2010
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
February, 1998



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

by: Greg Beaver
Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6 días del mes de FEBRERO de 19 98
ante mí, Notario Público de ESTADO DE INDIANA
compareció(eron) personalmente KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público — Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 6 de FEBRERO de 19 98
compareció(eron) ante mí
KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documen
to en representación de la Sociedad/compañía

denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*

CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997
CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997
RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT, 1997
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente

de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana
46268, Estados Unidos de America.

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente
poder están comprendidos dentro del objeto social de la
mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES

está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS

Fado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público — Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of February 19 98
before me, a Notary Public of State of Indiana.
personally appeared Kenneth L. Loertscher

to me known, and known to me to be the person(s) who
executed that foregoing document, and who has(have) legal
capacity to execute it.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6th day of February 19 98
appeared before me
Kenneth L. Loertscher

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company Limited
named Dow AgroSciences LLC Liability
Company.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:*

Certificate of formation, dated July 1, 1997
Certificate of amendment, dated October 1, 1997
Board resolution, dated October 23, 1991
Board written consent, dated July 1, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC

is a Limited Liability
Corporation/Company legally constituted and in existence

in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Limited Liability
Corporation/Company is
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana
46268, United States of America.

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power
of Attorney is granted are comprised within the corporation
purposes set forth in the charter of the mentioned
Corporation/Company limited liability company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary and General Patent Counsel
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis

State Indiana

This 6th day of February 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens
Notary Public, State of Indiana
Hendricks County
My Commission Expires 03/05/00

* Documents must be identified with date and origin.

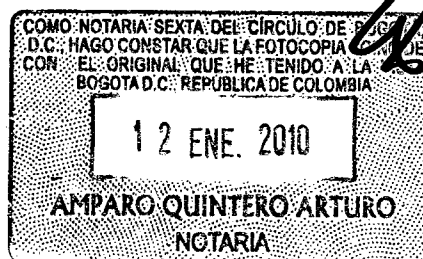
**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:
 - 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
 - 1.2. Su domicilio.
 - 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
 - 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.
2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:
 - 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
 - 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.
3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICIFICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:
 - 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
 - 1.2. Its place of business.
 - 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
 - 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:
 - 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
 - 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.
3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.



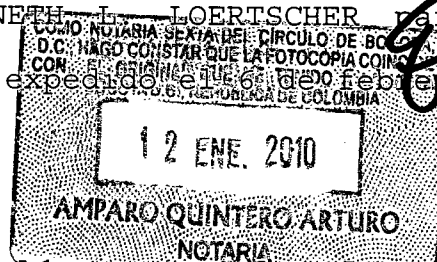
TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Dow AgroSciences LLC, otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 6 de febrero de 1998, en Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., por Kenneth L. Loertscher, Subsecretario y Asesor General de Patentes.

(Sellos parciales en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO), en inglés y español referente a la capacidad legal que tenía KENNETH L. LOERTSCHER para otorgar el documento antes mencionado, expedido el 6 de febrero de 1998 en el Estado de Indiana.



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD), en inglés y español referente a la existencia legal de la sociedad Dow AgroSciences LLC, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998.

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público
(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00
(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA
(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA
CERTIFICADO DEL CARGO
ESTADO DE INDIANA

Yo, SUE ANN GILROY, Secretario de Estado de Indiana, POR EL
PRESENTE CERTIFICO: que, de acuerdo con los archivos que obran
en mi oficina, LYDIA S. OWENS fue debidamente elegido y
nombrado para el cargo de NOTARIO PUBLICO en y para el Condado
de Hendricks y que el término de dicho cargo incluía la fecha
del 6 de febrero de 1998: que a todos sus actos oficiales se
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, en Indianápolis
hoy 10 de febrero de 1998.

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

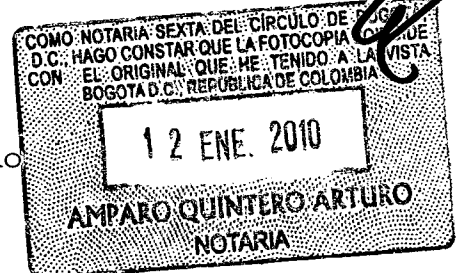
Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

(Adherido se encuentra sello de oblea dorado con texto en
relieve), SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816



(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(En español), Certificación de la firma y cargo de MARY REEVER, de la existencia legal de la compañía DOW AGROSCIENCES LLC y de la autoridad que tenía su representante Legal, KENNETH L. LOERTSCHER, para otorgar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el N° 254, de fecha 20 de febrero de 1998 y firmada por Carlos Alfonso Negret Mosquera, Cónsul General. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiún dólares.

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

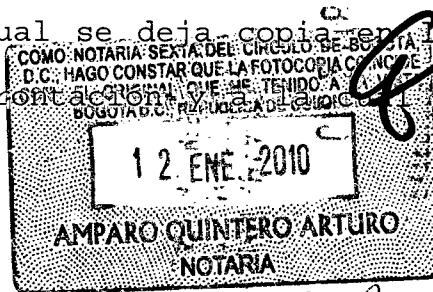
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221-220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la vez me remito.

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137



Bernarda R. de Martinez

Bernarda R. de Martinez

Traductora e Interprete Oficial

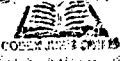
Resolución 683 Minjusticia 1991

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR _____

_____ IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) _____

_____ ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998





NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

12 ENE. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

w 14

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

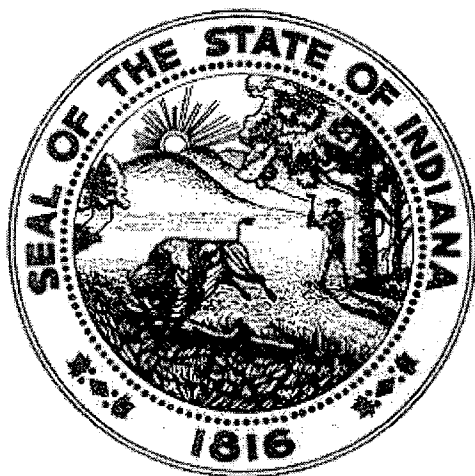
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Dena H. Tuchman*
3. acting in the capacity of notary public in & for *Marion* County
4. and bears the seal/stamp of notary public in & for the State of Indiana

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *thirteenth* day of *November, 2009*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2009 - 121395
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita
Indiana Secretary of State

Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

LC

TRUE COPY

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

I Do Hereby Certify that the annexed document(s) are TRUE COPIES of the original document(s) which I have compared at Indianapolis, Indiana 46268, United States of America.

Signed this 4th day of November, 20 09

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley

NOTARIAL CERTIFICATE

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF INDIANA) SS
County/Parish of Marion)

On this 4th day of November, 20 09 personally
appeared before me,

Melanie S. Bradley

known or identified to me to be the individual who executed the foregoing document and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

Dena H. Tuchman
Notary Public
DENA H. TUCHMAN
NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA
MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and R/Date.

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and R/Date.

FORM 110 (R 5/97)

INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTOR'S DECLARATION

(with Priority Rights)

I/we verify believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor(s) of the subject matter which is embraced by and for which a patent is sought on the invention entitled: **INCREASING PLANT VIGOR**

which invention was made and invented by me/us out of and in the course of my/our employment with my/our respective employers as stated below my/our name(s). I/we acknowledge that I/we hold the invention and all patent and other rights and powers obtainable or exercisable in respect thereof in trust for our respective employers. As trustee(s), and for good and valuable consideration and/or the remuneration received for my/our work, I/we sell, assign and transfer unto:

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268-1054
United States of America

a corporation organized and existing under the laws of the State of **Delaware** (hereinafter referred to as the "Assignee"); my/our entire right, title and interest throughout the world, in and to the invention and all rights and powers to make applications, including provisional applications when permitted by law, for Letters Patent in its own name, or in the name of its designee (or nominee(s)); and all rights and powers to file any corresponding or equivalent applications in any and all countries, including all rights to claim priority under all United States domestic laws, International Convention(s) and Treaties in the name of Assignee, and do hereby authorize Assignee or its designee to insert here the Priority Number, Filing Date, and Filing Country

Priority Number	Filing Date	Filing Country
60/961,319	July 20, 2007	United States of America

of the application, on which the claim for priority will be based; and in and to any Letters Patent that may be issued for the invention in any and all countries. I/we do hereby agree to assist Assignee in the prosecution of the application(s) and in any interference, conflict, opposition or litigation which may arise involving the invention or the patent or patents thereon, and to execute for any and all countries any document relating to applications derived from, corresponding to or equivalent to the above identified application as Assignee may request; and I/we do hereby authorize Assignee or its designee (or nominee(s)) to insert here any corresponding equivalent Application Number, Filing Date, and Filing Country

Application Number	Filing Date	Filing Country
12/169,262	July 8, 2008	United States of America

to the above Priority application of any country where that country's patent property must be identified and entered hereinabove for recordal of this Assignment. I/we authorize Assignee or its designee to translate this Assignment into all languages necessary; and we request that any such Letters Patent be issued to Assignee; and consent to the recordal of this Assignment, or a Notarial True Copy thereof, being under covenant not only that I/we have full power to make the same, but also that such assigned rights are not encumbered by any grant, license, or other right heretofore given.

Subscribed and Declared by me/us:

At: Indianapolis, Indiana 46268 United States of America
this 27 day of August, 20 08
Effective as of July 8, 2008
Signature: Jonathan M. Babcock
Full Name: Jonathan M. Babcock
Residence: 13668 Magic Stallion Drive
Carmel, Indiana 46032
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: _____
this _____ day of _____, 20 ____
Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 ____
Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 ____
Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____
Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

() Additional names and signatures are attached.

This Assignment 220 is in the English language and has the same meaning as other languages with the same 220 number and R/Date

FORM 220

This Assignment 220 is in the French language and has the same meaning as other languages with the same 220 number and R/Date

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF INDIANA) SS
County/Parish of Marion)

On this 27th day of August, 20 08, personally appeared before me,

Jonathan M. Babcock

known or identified to me to be the individual described in and who executed the foregoing document and acknowledged the same as a free act and deed for uses and purposes therein expressed.

SEAL

Melanie S. Bradley

MELANIE S. BRADLEY
NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA
MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

18.

TRADUCCION OFICIAL NO.970/2009-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

Dow AgroSciences LLC Caso No. **65.971A. CO**

COPIA AUTENTICA

A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGUEN

Por medio del presente certifico que los documentos anexos son COPIAS AUTENTICAS de los documentos originales que he comparado en Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América.

Firmado el día 4 de Noviembre de 2009

FIRMADO: MELANIE S. BRADLEY

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE INDIANA

CONDADO DE MARION

A los 4 días del mes de Noviembre de 2009 personalmente compareció ante mí **MELANIE S. BRADLEY** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **DENA H. TUCHMAN**, NOTARIO PUBLICO, CONDADO DE MARION, INDIANA, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012.

HAY SELLO DEL NOTARIO.

[Handwritten signature]



TRADUCCION OFICIAL NO.970/2009-.

SECRETARIO DE ESTADO
ESTADO DE INDIANA
TODD ROKITA, SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: **DENA H. TUCHMAN**
3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL
CONDADO DE MARION
4. LLEVA EL SELLO DE: NOTARIO PUBLICO EN Y PARA EL ESTADO DE
INDIANA

CERTIFICADO

5. EN: INDIANAPOLIS, INDIANA.
6. EL 30 DE NOVIEMBRE DE 2009
7. POR: EL SECRETARIO DE ESTADO DE INDIANA
8. BAJO EL NO: **A2009 – 121395**
9. SELLO: ESTADO DE INDIANA
10. FIRMADO: TODD ROKITA. SECRETARIO DE ESTADO DE INDIANA

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



TRADUCCION OFICIAL NO.970/2009-.

CASO: NO. 65971ª

**CESION INDIVIDUAL Y DECLARACION DEL INVENTOR
(CON DERECHOS DE PRIORIDAD)**

Creemos firmemente que somos los inventores originales, primeros y únicos o conjuntos del objeto incluido y para el cual se ha solicitado una patente acerca de la invención titulada

AUMENTO DEL VIGOR DE LA PLANTA

Invención que fue hecha en el curso de nuestro empleo con nuestros respectivos empleadores tal como se especifica debajo de nuestro nombre. Reconozco que hemos mantenido la invención y todas las patentes y demás derechos y poderes que pueden obtenerse y ejercerse con relación a ella en fiducia para nuestros respectivos empleadores. Como fideicomisarios y por buena y valiosa consideración y por la remuneración recibida por concepto de nuestro trabajo, vendemos, cedemos y transferimos a:

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268-1054
Estados Unidos de América

una Compañía de responsabilidad limitada constituida y que existe bajo las leyes del Estado de **Delaware**, Estados Unidos de América (de aquí en adelante llamada el "Cesionario"); nuestro total derecho, título e interés en todo el mundo para la invención y todos los derechos y poderes para hacer solicitudes incluyendo solicitudes provisionales cuando lo permita la ley, de cartas de patente en su propio nombre y a nombre de su designado (o nombrado) y todos los derechos y poderes radicados con respecto a cualquier solicitud equivalente en todos los países, incluyendo todos los derechos de reclamar prioridad bajo todas las leyes domésticas de los Estados Unidos, convenciones y tratados internacionales a nombre del Cesionario y por medio del presente autorizamos al Cesionario o a su designado para insertar aquí el Número de Propiedad, la fecha de radicación y el país de radicación.



22

TRADUCCION OFICIAL NO.970/2009-.

No. de Prioridad.	Fecha de Radicación	País de Radicación
60/961.319	20 de julio de 2007	Estados Unidos de América

Solicitud sobre la cual se basa el derecho de prioridad; y en las cartas de patentes que puedan ser expedidas con relación a la invención en cualquier otro país. Por medio del presente acordamos colaborar con el Cesionario para hacer el seguimiento de la solicitud en cualquier interferencia, conflicto, oposición o litigio que pueda surgir y que involucre la invención o las patentes mencionadas y ejecutar en todos los países cualquier documento relativo a las solicitudes que de aquí se deriven, correspondan o sean equivalentes a la solicitud identificada anteriormente, tal como el Cesionario lo pueda solicitar; y por medio del presente autorizamos al Cesionario o a su designado (o nombrado) para insertar aquí cualquier equivalente correspondiente el Número de Propiedad, la fecha de radicación y el país de radicación.

No. de Solicitud.	Fecha de Radicación	País de Radicación
12/169.262	8 de Julio de 2008	Estados Unidos de América

Con relación a la solicitud de prioridad en cualquier país en donde dicha propiedad de patentes pueda ser identificada y aprobada para ser registrada con ésta Cesión. Autorizamos al Cesionario o a su designado a traducir ésta Cesión a todos los idiomas necesarios y solicitamos que las Cartas de Patentes sea emitidas al Cesionario; igualmente consentimos al registro de ésta Cesión o de una copia auténtica notarial de la misma quedando bajo el compromiso de que tenemos plenos poderes de efectuar ésta Cesión y que los derechos que hemos cedido no están pignorados ni gravados ni se han otorgados otras licencias o derechos sobre los mismos

SUSCRITO Y DECLARADO POR NOSOTROS:

En: Indianápolis, Indiana, 46268, Estados Unidos de América

Este día 27 de Agosto de 2008

Efectiva a partir del 8 de Julio de 2008

Firmado: **JONATHAN M. BABCOCK**

Nombre: JONATHAN M. BABCOCK

Residencia: 13668 MAGIC STALLION DRIVE
CARMEL, INDIANA 46032

País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA



22

TRADUCCION OFICIAL NO.970/2009-.

Ciudadano de: Estados Unidos de América
Código postal Igual a la residencia
Empleado de: Dow AgroSciences LLC
País: Estados Unidos de América

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 27 días del mes de Agosto de 2008 personalmente compareció ante mí **JONATHAN M. BABCOCK** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **MELANIE S. BRADLEY**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE INDIANA, CONDADO DE MARION, CON COMISION HASTA EL 2 DE NOVIEMBRE DE 2012. HAY SELLO DEL NOTARIO.



23

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 January 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/014891 A3

(51) International Patent Classification:
A01N 43/40 (2006.01) A01P 7/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2008/069415

(22) International Filing Date: 8 July 2008 (08.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/961,319 20 July 2007 (20.07.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): DOW
AGROSCIENCES LLC [US/US]; 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, IN 46268-1054 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BABCOCK,
Jonathan [US/US]; 13668 Magic Stallion Drive, Carmel,
IN 46032 (US).

(74) Agent: CORVIN, Carl; 9330 Zionsville Rd, Indianapolis,
Indiana 46268 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a
patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 March 2009



WO 2009/014891 A3

(54) Title: INCREASING PLANT VIGOR

(57) Abstract: Compositions and processes for improving plant vigor are disclosed.

INCREASING PLANT VIGOR

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This application claims priority from U.S. Provisional Application 60/961,319, filed July 20, 2007, the entire disclosure of which is hereby
5 incorporated by reference.

FIELD OF THE INVENTION

The invention disclosed in this document is related to the field of pesticides, their use to control pests and their use to increase plant vigor.

BACKGROUND OF THE INVENTION

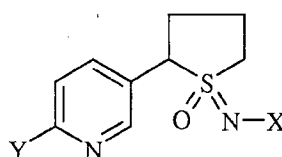
10 **Pests cause millions of human deaths around the world each year.** Furthermore, there are more than ten thousand species of pests that cause losses in agriculture. **These agricultural losses amount to billions of U.S. dollars each year.** Termites cause damage to various structures such as homes. **These termite damage losses amount to billions of U.S. dollars each year.** As final note, many
15 stored food pests eat and adulterate stored food. **These stored food losses amount to billions of U.S. dollars each year, but more importantly, deprive people of needed food.**

20 **There is an acute need for new pesticides.** Insects are developing resistance to pesticides in current use. Hundreds of insect species are resistant to one or more pesticides. The development of resistance to some of the older pesticides, such as DDT, the carbamates, and the organophosphates, is well known. But resistance has even developed to some of the newer pesticides. Therefore, a need exists for new pesticides and particularly for pesticides that have

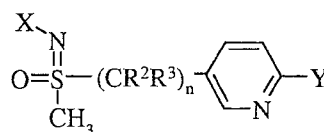
(2) Compounds of formula (I) wherein Y is CF₃.

(3) Compounds of formula (I) wherein R² and R³ independently represent hydrogen, methyl or ethyl.

(4) Compounds of formula (I) wherein R¹, S and L taken together form
5 a saturated 5-membered ring, and n is 0, i.e., having the structure



(5) Compounds of formula (I) wherein R¹ represents CH₃ and L represents a single bond, i.e., having the structure



10 wherein n=1-3, most preferably n=1.

It will be appreciated by those skilled in the art that the most preferred compounds are generally those which are comprised of combinations of the above preferred classes.

The invention also provides new processes for preparing compounds of
15 formula (I) as well as new compositions and methods of use, which will be described in detail hereinafter.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds disclosed herein are disclosed in U.S. patent application serial number 11/704,842 filed on February 9, 2007, the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference.

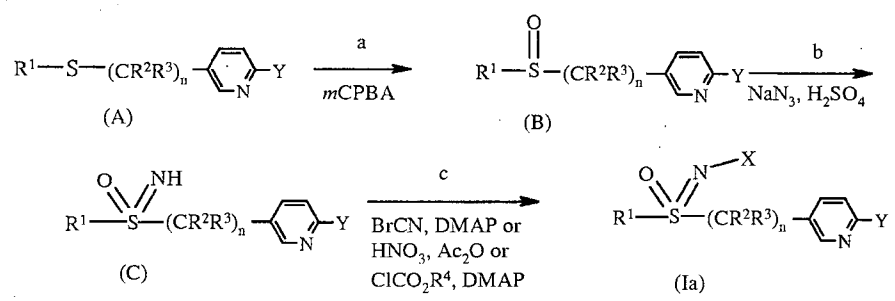
5 Throughout this document, all temperatures are given in degrees Celsius, and all percentages are weight percentages unless otherwise stated.

 Unless specifically limited otherwise, the term alkyl (including derivative terms such as alkoxy), as used herein, include straight chain, branched chain, and cyclic groups. Thus, typical alkyl groups are methyl, ethyl, 1-methylethyl, propyl,
10 1,1-dimethylethyl, and cyclopropyl. The term haloalkyl includes alkyl groups substituted with from one to the maximum possible number of halogen atoms, all combinations of halogens included. The term halogen includes fluorine, chlorine, bromine and iodine, with fluorine being preferred.

 The compounds of this invention can exist as one or more stereoisomers.
15 The various stereoisomers include geometric isomers, diastereomers and enantiomers. Thus the compounds of the present invention include racemic mixtures, individual stereoisomers and optically active mixtures. It will be appreciated by those skilled in the art that one stereoisomer may be more active than the others. Individual stereoisomers and optically active mixtures may be
20 obtained by selective synthetic procedures, by conventional synthetic procedures using resolved starting materials or by conventional resolution procedures.

 The compounds of formula (Ia), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, and Y are as previously defined and L is a single bond, can be prepared by the methods illustrated in Scheme A:

Scheme A



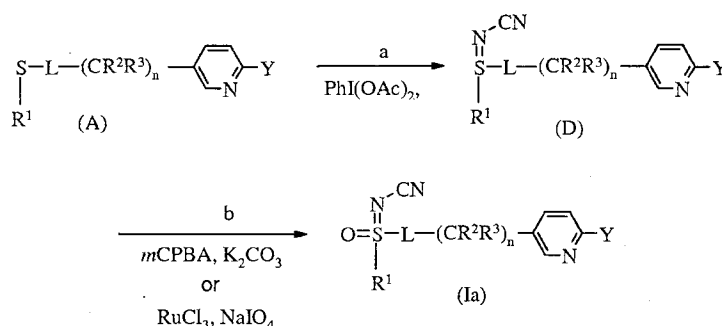
In step *a* of Scheme A, sulfide of formula (A) is oxidized with *meta*-chloroperoxybenzoic acid (*m*CPBA) in a polar solvent below 0 °C to provide sulfoxide of formula (B). In most cases, dichloromethane is the preferred solvent for oxidation.

In step *b* of Scheme A, sulfoxide (B) is iminated with sodium azide in the presence of concentrated sulfuric acid in an aprotic solvent under heating to provide sulfoximine of formula (C). In most cases, chloroform is the preferred solvent for this reaction.

In step *c* of Scheme A, the nitrogen of sulfoximine (C) can be either cyanated with cyanogen bromide in the presence of a base, or nitrated with nitric acid in the presence of acetic anhydride under mildly elevated temperature, or carboxylated with alkyl (*R*⁴) chloroformate in the presence of base such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP) to provide *N*-substituted sulfoximine (Ia). Base is required for efficient cyanation and carboxylation and the preferred base is DMAP, whereas sulfuric acid is used as catalyst for efficient nitration reaction.

The compounds of formula (Ia), wherein X represents CN and *R*¹, *R*², *R*³, *R*⁴ and Y are as previously defined, can be prepared by the mild and efficient method illustrated in Scheme B.

Scheme B



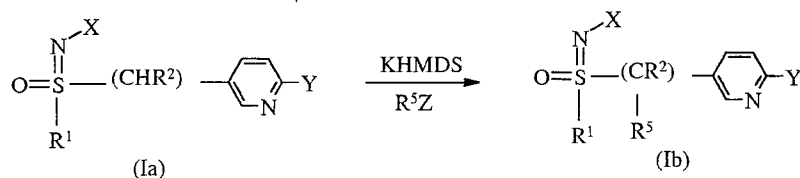
In step *a* of Scheme B, sulfide is oxidized with iodobenzene diacetate in the presence of cyanamide at 0 °C to give sulfilimine (D). The reaction can be carried out in a polar aprotic solvent like CH_2Cl_2 .

In step *b* of Scheme B, the sulfilimine (D) is oxidized with *m*CPBA. A base such as potassium carbonate is employed to neutralize the acidity of *m*CPBA. Protic polar solvents such as ethanol and water are used to increase the solubility of the sulfilimine starting material and the base employed. The sulfilimine (D) can also be oxidized with aqueous sodium or potassium periodate solution in the presence of catalyst ruthenium trichloride hydrate or similar catalyst. The organic solvent for this catalysis can be polar aprotic solvent such as CH_2Cl_2 , chloroform, or acetonitrile.

The α -carbon of the *N*-substituted sulfoximine of formula (Ia), i.e., $n=1$, $\text{R}^3 = \text{H}$ in the (CR^2R^3) group adjacent to the *N*-substituted sulfoximine function can be further alkylated or halogenated (R^5) in the presence of a base such as potassium hexamethyldisilamide (KHMDs) to give *N*-substituted sulfoximines of formula (Ib), wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, L and Y are as previously defined and Z is an appropriate leaving group, as illustrated in Scheme C. The preferred leaving

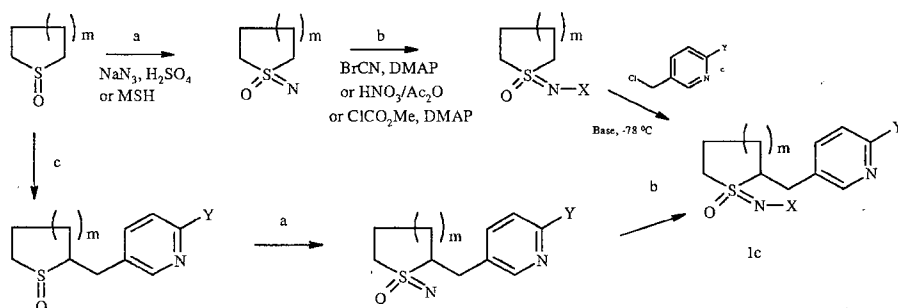
groups are iodide (R^5 = alkyl), benzenesulfonimide (R^5 = F), tetrachloroethene (R^5 = Cl), and tetrafluoroethene (R^5 = Br).

Scheme C



5 Sulfoximine compounds of formula (Ic) wherein R^1 , S and L taken together form a saturated 4-, 5- or 6-membered ring and $n=1$ can be prepared by the methods illustrated in Scheme D wherein X and Y are as previously defined and m is 0, 1, or 2.

10 Scheme D



In step *a* of Scheme D, which is similar to step *b* of Scheme A, sulfoxide is iminated with sodium azide in the presence of concentrated sulfuric acid or with *O*-mesitylsulfonylhydroxylamine in a polar aprotic solvent to provide sulfoximine.

15 Chloroform or dichloromethane are the preferred solvents.

In step *b* of Scheme D, similar to step *c* of Scheme A, the nitrogen of sulfoximine can be either cyanated with cyanogen bromide, or nitrated with nitric acid followed by treatment with acetic anhydride under refluxing conditions, or

carboxylated with methyl chloroformate in the presence of base such as DMAP to provide *N*-substituted cyclic sulfoximine. Base is required for efficient cyanation and carboxylation and the preferred base is DMAP, whereas sulfuric acid is used as catalyst for efficient nitration reaction.

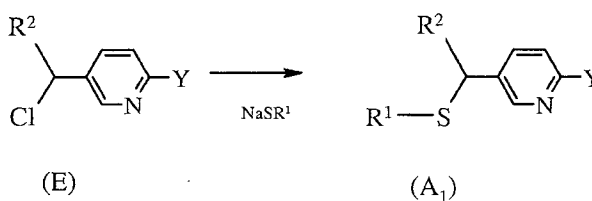
5 In step *c* of Scheme D, the α -carbon of *N*-substituted sulfoximine can be alkylated with a heteroaromatic methyl halide in the presence of a base such as KHMDS or butyl lithium (BuLi) to give the desired *N*-substituted sulfoximines. The preferred halide can be bromide, chloride or iodide.

10 Alternatively, the compounds of formula (Ic) can be prepared by a first α -alkylation of sulfoxides to give α -substituted sulfoxides and then an imination of the sulfoxide followed by *N*-substitution of the resulting sulfoximine by using the steps *c*, *a* and *b* respectively as described above for Scheme D.

The starting sulfides (A) in Scheme A can be prepared in different ways as illustrated in Schemes E, F G, H, I and J.

15 In Scheme E, the sulfide of formula (A₁), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=1, and R³ = H, can be prepared from the chloride of formula (E) by nucleophilic substitution with the sodium salt of an alkyl thiol.

Scheme E

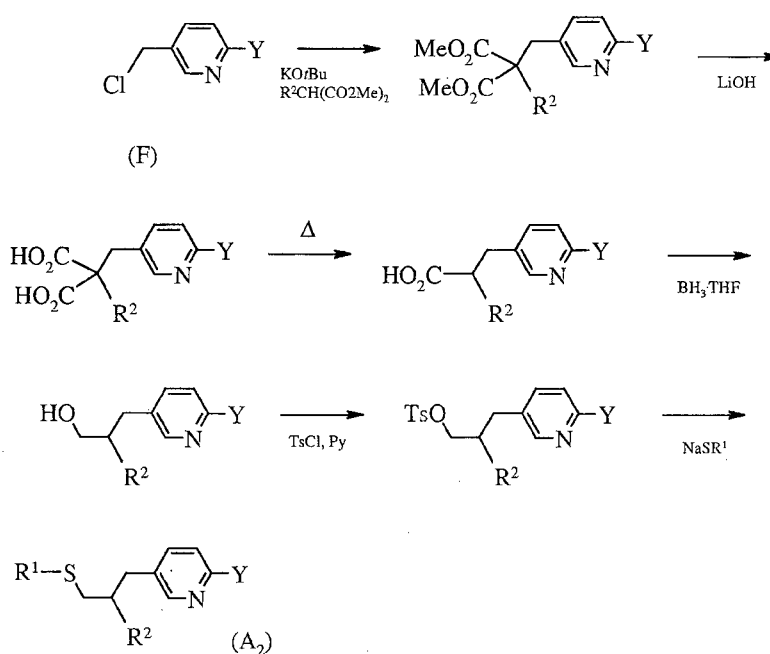


20

In Scheme F, the sulfide of formula (A₂), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=3, and R³ = H, can be prepared from the chloride of formula

- (F) by reacting with a 2-mono substituted methyl malonate in the presence of base such as potassium *tert*-butoxide to provide 2,2-disubstituted malonate, hydrolysis under basic conditions to form a diacid, decarboxylation of the diacid by heating to give a monoacid, reduction of the monoacid with borane-tetrahydrofuran complex to provide an alcohol, tosylation of the alcohol with toluenesulfonyl chloride (tosyl chloride) in the presence of a base like pyridine to give a tosylate and replacement of the tosylate with the sodium salt of the desired thiol.
- 5

Scheme F

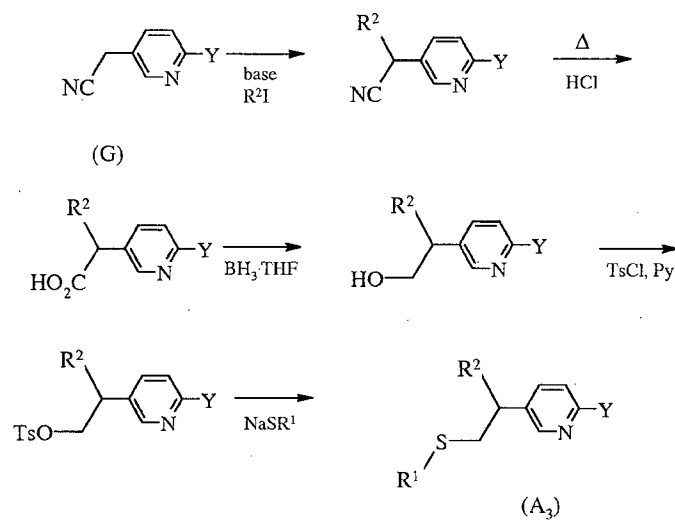


10

- In Scheme G, the sulfide of formula (A₃), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=2, and R³ = H, can be prepared from the nitrile of formula (G) by deprotonation with a strong base and alkylation with an alkyl iodide to give α-alkylated nitrile, hydrolysis of the α-alkylated nitrile in the presence of a strong acid like HCl to give an acid, reduction of the acid with borane-tetrahydrofuran
- 15

complex to provide an alcohol, tosylation of the alcohol with tosyl chloride in the presence of a base like pyridine to give a tosylate and replacement of the tosylate with the sodium salt of the desired thiol.

Scheme G

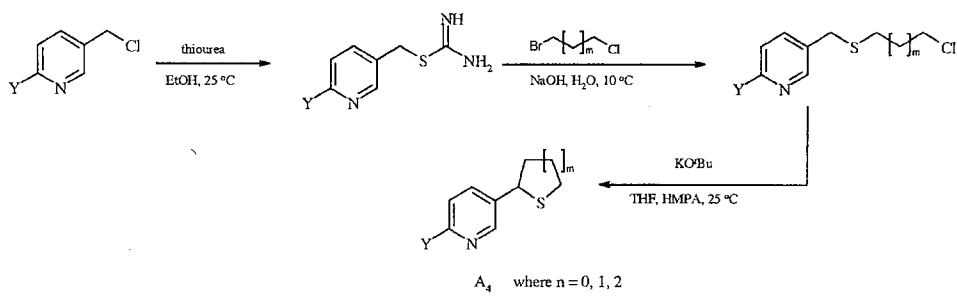


5

In Scheme H, the sulfide of formula (A₄), wherein R¹, S and L taken together represents a 4-, 5- or 6-membered ring (m = 0, 1, or 2) and n is 0 can be prepared from the corresponding substituted chloromethyl pyridine by treatment with thiourea, hydrolysis and subsequent alkylation with the appropriate bromo chloroalkane (m = 0, 1, or 2) under aqueous base conditions, and cyclization in the presence of a base like potassium-*t*-butoxide in a polar aprotic solvent such as THF.

10

Scheme H

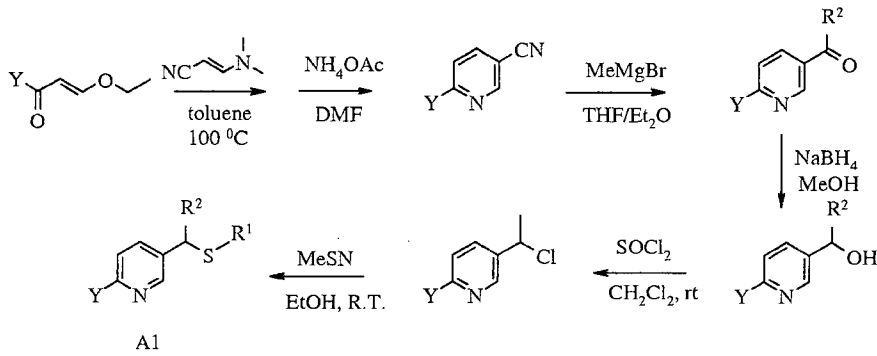


Sulfides of formula (A_1), wherein $R^1, R^2 = CH_3$, Y as previously defined, and $R^3 = H$, can be prepared alternatively via methods illustrated in Scheme I.

5 Accordingly, the appropriate enone is coupled with dimethyl-aminoacrylonitrile and cyclized with ammonium acetate in DMF to yield the corresponding 6-substituted nicotinonitrile. Treatment with methylmagnesium bromide, reduction with sodium borohydride, chlorination with thionyl chloride, and nucleophilic substitution with the sodium salt of an alkyl thiol provide desired sulfides (A_1).

10

Scheme I



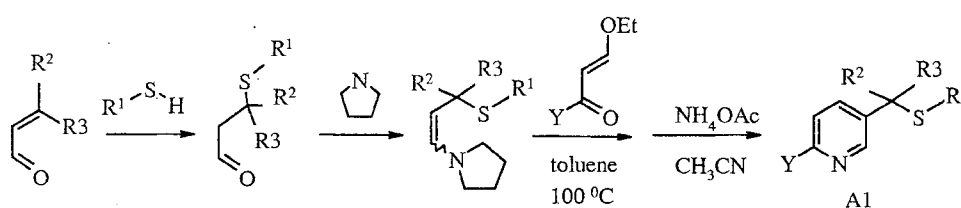
Sulfides of formula (A_1), wherein $R^1 = \text{methyl or ethyl}$, R^2 and R^3 independently represent hydrogen, methyl or ethyl, and Y is as previously defined

15 can be prepared via a variation of Scheme I, depicted in Scheme J, wherein enamines, formed from the addition of an amine, e.g., pyrrolidine, with the

Michael adduct of certain sulfides with appropriately substituted α,β -unsaturated aldehydes, are coupled with substituted enones and cyclized with ammonium acetate in acetonitrile to yield the desired sulfides (A_1).

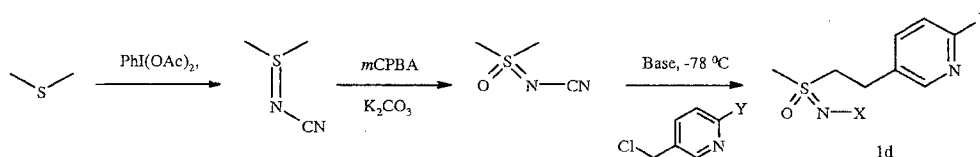
Scheme J

5



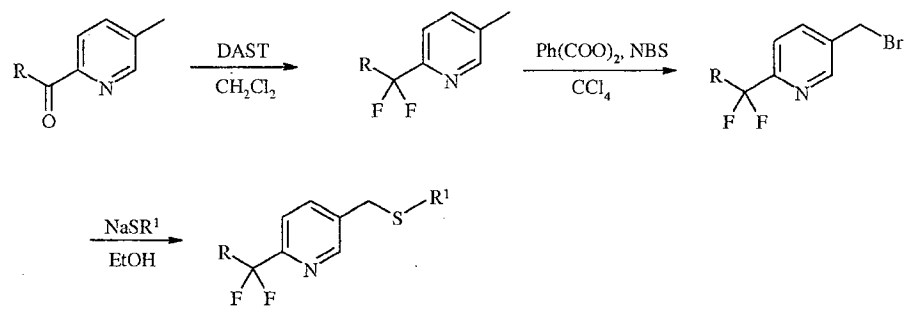
- Sulfoximine compounds of the formula (Id) wherein $n = 2$, R^1 and R^2 are hydrogen, L is a single bond, and X and Y are as previously defined can be prepared by the method illustrated in Scheme K. Dimethylsulfide is oxidized with iodobenzene diacetate in the presence of cyanamide at 0 °C to give the corresponding sulfilimine. The reaction can be carried out in a polar aprotic solvent like CH_2Cl_2 or THF. The sulfilimine is then oxidized with *m*CPBA. A base such as potassium carbonate is employed to neutralize the acidity of *m*CPBA. Protic polar solvents such as ethanol and water are used to increase the solubility of the sulfilimine starting material and the base employed. The α -carbon of the *N*-substituted sulfoximine can be alkylated with a heteroaromatic methyl halide in the presence of a base such as KHMDS or butyl lithium (BuLi) to give the desired *N*-substituted sulfoximine. The preferred halide can be bromide, chloride or iodide.

Scheme K



In Scheme L, sulfides of formula (A₁), wherein Y is a fluoroalkyl group, R¹ is as previously defined, and n=1 can be prepared from the 6- acylpyridine or 6- formyl pyridine by reaction with diethylaminosulfur trifluoride (DAST). Subsequent halogenation of the 3-methyl group with NBS followed by nucleophilic substitution with the sodium salt of an alkyl thiol furnishes the desired sulfide.

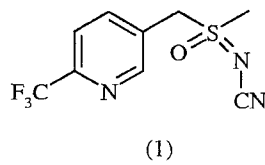
Scheme L



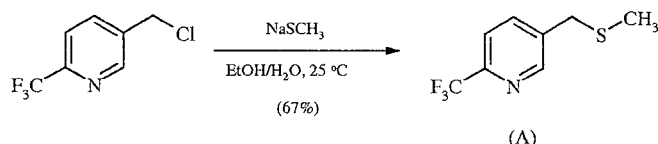
EXAMPLES

The examples are for illustration purposes and are not to be construed as limiting the invention disclosed in this document to only the embodiments disclosed in these examples.

Example I. Preparation of [(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (1)

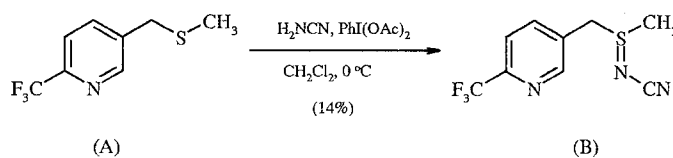


(A)



To a solution of 3-chloromethyl-6-(trifluoromethyl)pyridine (5.1 g, 26 mmol) in dimethyl sulfoxide (DMSO; 20 mL) was added in one portion sodium thiomethoxide (1.8 g, 26 mmol). A violent exothermic reaction was observed which resulted in the reaction turning dark. The reaction was stirred for 1 hr, then additional sodium thiomethoxide (0.91 g, 13 mmol) was added slowly. The reaction was stirred overnight, after which it was poured into H₂O and several drops of conc. HCl were added. The mixture was extracted with Et₂O (3 x 50 mL) and the organic layers combined, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by chromatography (Prep 500, 10% acetone/hexanes) to furnish the sulfide (A) as a pale yellow oil (3.6 g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H); GC-MS: mass calcd for C₈H₈F₃NS [M]⁺ 207. Found 207.

(B)

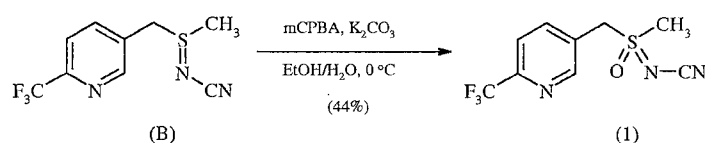


To a solution of sulfide (A) (3.5 g, 17 mmol) and cyanamide (1.4 mg, 34 mmol) in CH₂Cl₂ (30 mL) at 0 °C was added iodobenzenediacetate (11.0 g, 34 mmol) all at once. The reaction was stirred for 30 min, then allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (50 mL) and washed with H₂O. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL), and the combined CH₂Cl₂ and ethyl acetate layers dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was triturated with hexanes and purified by

chromatography (chromatotron, 60% acetone/hexanes) to furnish the sulfilimine (B) as a yellow gum (0.60 g, 14%). IR (film) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 2.9 (s, 3H); LC-MS (ESI): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.04.

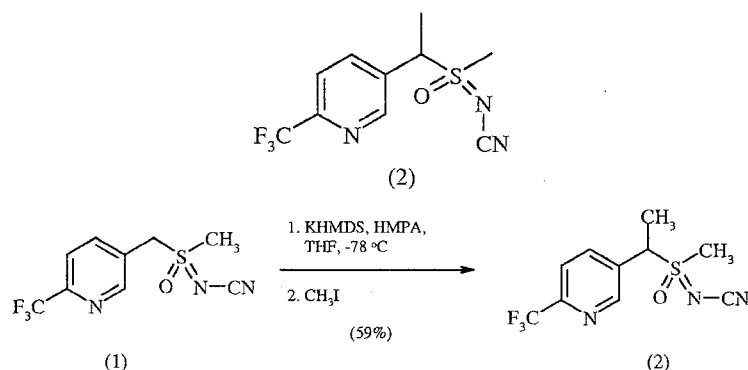
5 Found 248.

(C)



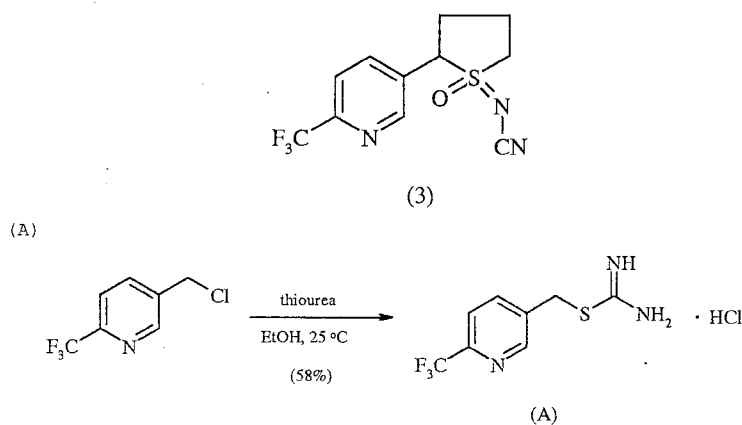
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (mCPBA; 80%, 1.0 g, 4.9 mmol) in EtOH (10 mL) at 0 °C was added a solution of K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol) in H_2O 10 (7 mL). The solution was stirred for 20 min, then a solution of sulfilimine (B) (0.60 g, 2.4 mmol) in EtOH (20 mL) was added all at once. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then allowed to warm to room temperature over the course of 1 hr. The reaction was then quenched with aq. sodium bisulfite and the mixture was concentrated to remove ethanol. The resulting mixture was extracted 15 with CH_2Cl_2 and the combined organic layers dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was purified by chromatography (chromatotron, 50% acetone/hexanes) to furnish the sulfoximine (1) as an off-white solid (0.28 g, 44%). Mp = 135-137 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ 20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.04. Found 263.92.

Example II. Preparation of [1-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (2).



- 5 To a solution of sulfoximine (1) (50 mg, 0.19 mmol) and hexamethylphosphoramide (HMPA; 17 μ L, 0.10 mmol) in tetrahydrofuran (THF; 2 mL) at -78 °C was added potassium hexamethyldisilazane (KHMDS; 0.5 M in toluene, 420 μ L, 0.21 mmol) dropwise. The solution was stirred at -78 °C for an additional 20 min, after which iodomethane (13 μ L, 0.21 mmol) was added. The
- 10 reaction was allowed to warm to room temperature over the course of 1 hr, after which it was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried over Na₂SO₄, concentrated, and the crude product purified by chromatography (chromatotron, 70% acetone/CH₂Cl₂) to furnish the sulfoximine (2) as a 2:1 mixture of diastereomers (colorless oil; 31 mg, 59%). ¹H
- 15 NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (major diastereomer) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); (minor diastereomer) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₁₀H₁₀F₃N₃OS [M+H]⁺ 278.06. Found 278.05.

Example III. Preparation of 2-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)-1-oxido-tetrahydro-1H-1λ⁴-thien-1-ylidenecyanamide (3)

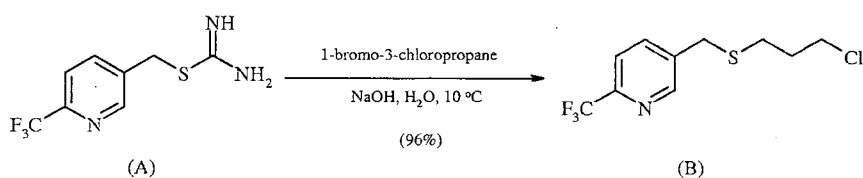


5

To a suspension of thiourea (1.2 g, 16 mmol) in EtOH (25 mL) was added a solution of 3-chloromethyl-6-(trifluoromethyl)pyridine in EtOH (10 mL). The suspension was stirred at room temperature for 2 days, during which a white precipitate formed. The precipitate was filtered to give the desired amidine hydrochloride as a white solid (2.4 g, 58%). Mp = 186-188 °C. No further attempt

10 hydrochloride as a white solid (2.4 g, 58%). Mp = 186-188 °C. No further attempt was made to purify the product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.9 (bs, 4H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.2 (s, 2H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₈H₈F₃N₃S [M+H]⁺ 236.05. Found 236.01.

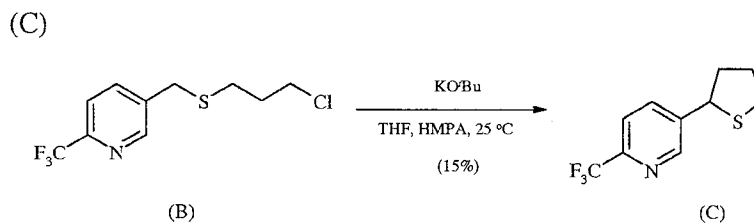
(B)



15

To a solution of amidine hydrochloride (A) (1.8 g, 6.8 mmol) in H₂O (12 mL) at 10 °C was added 10 N NaOH (0.68 mL, 6.8 mmol), which resulted in the formation of a white precipitate. The suspension was heated at 100 °C for 30 min,

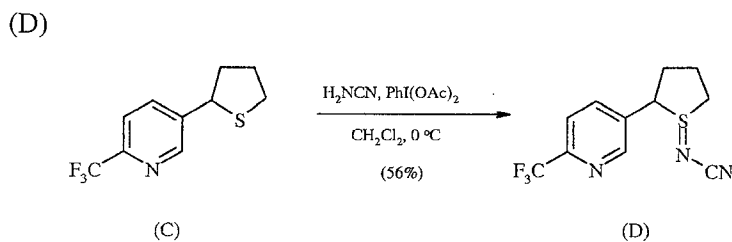
then cooled back down to 10 °C. Additional 10 N NaOH (0.68 mL, 6.8 mmol) was then added, followed by 1-bromo-3-chloropropane (0.67 mL, 6.8 mmol) all at once. The reaction was stirred at room temperature overnight, then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish the sulfide (B) as a colorless oil (1.7 g, 96%). No further attempt was made to purify the product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (quint, 2H).



10

To a suspension of potassium *tert*-butoxide (1.5 g, 13 mmol) in THF (12 mL) was added HMPA (1.7 mL, 10 mmol) followed by a solution of sulfide (B) (1.8 g, 6.7 mmol) in THF (3 mL) dropwise. The reaction was allowed to stir at room temperature overnight, followed by concentration and purification by chromatography (Biotage, 40% EtOAc/hexanes) to furnish cyclized product (C) as an orange oil (230 mg, 15%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.6 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H).

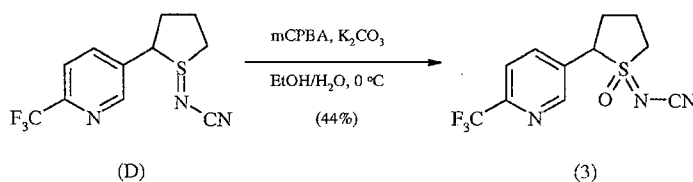
15



20

To a solution of sulfide (C) (230 mg, 0.99 mmol) and cyanamide (83 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added iodobenzenediacetate (350 mg, 1.1 mmol) all at once. The reaction was stirred for 3 hr, then concentrated and the crude product purified by chromatography (chromatotron, 50% acetone/hexanes) to furnish the sulfilimine (D) as an orange oil (150 mg, mixture of diastereomers, 56%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.8 (dd, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H).

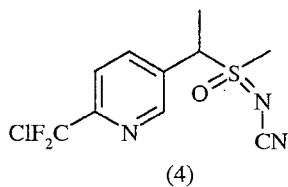
(E)



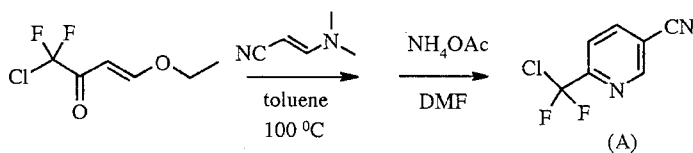
To a solution of mCPBA (80%, 180 mg, 0.82 mmol) in EtOH (3 mL) at 0 °C was added a solution of K_2CO_3 (230 mg, 1.7 mmol) in H_2O (1.5 mL). The solution was stirred for 20 min, then a solution of sulfilimine (D) (150 mg, 0.55 mmol) in EtOH (2 mL) was added all at once. The reaction was stirred at 0 °C for 45 min, after which the solvent was decanted into a separate flask and concentrated to give a white solid. The solid was slurried in CHCl_3 , filtered, and concentrated to furnish pure sulfoximine (3) as a colorless oil (72 mg, 44%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (1.5:1 mixture of diastereomers) 8.8 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.7 (q, 1H), 4.6 (q, 1H), 4.0-3.4 (m, s, 4H), 3.0-2.4 (m, 8 H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.06. Found 289.99.

20

Example IV. Preparation of (1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (4).

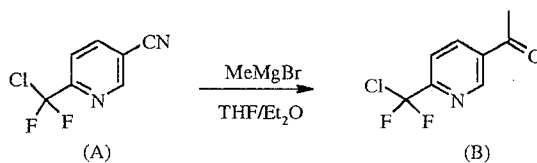


(A)



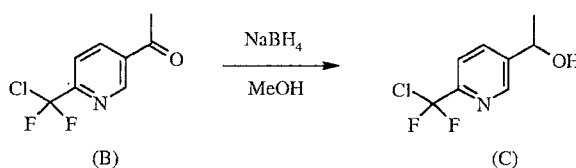
(3E)-1-Chloro-4-ethoxy-1,1-difluorobut-3-en-2-one (7.36 g, 40 mmol) was dissolved in dry toluene (40 mL) and treated with 3-dimethylaminoacrylonitrile (4.61 g, 48 mmol) at room temperature. The solution was heated at about 100 °C for 3.5 hr. The solvent was then removed under reduced pressure and the remaining mixture was re-dissolved in DMF (20 mL), treated with ammonium acetate (4.62 g, 60 mmol) and stirred at room temperature overnight. Water was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with ether-CH₂CH₂ (1 : 2, v/v) twice. The combined organic layer was washed with brine, dried, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel to give 3.1 g of 6-[chloro(difluoro)methyl]nicotinonitrile (A) as light colored oil in 41% yield. GC-MS: mass calcd for C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Found 188.

(B)



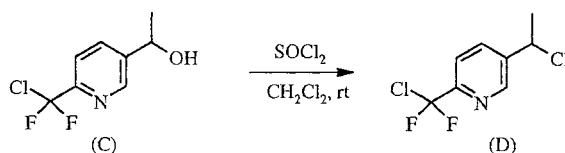
6-[Chloro(difluoro)methyl]nicotinonitrile (A) (3.0 g, 15.8 mmol) was dissolved in anhydrous ether (25 mL) and cooled in an ice-water bath. A solution of 3 M of methylmagnesium bromide in hexane (6.4 mL, 19 mmol) was added through a syringe. After the addition was over, the mixture was stirred at 0 °C for 5 hr and then at room temperature for 10 hr. The reaction was quenched slowly with 1 N citric acid aqueous solution at 0 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hr. The pH was adjusted back to pH 7 with saturated NaHCO₃ aqueous solution. The two phases were separated and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The remaining mixture was purified on silica gel eluted with 15% acetone in hexane to give 0.88 g of the desired product 1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}-ethanone (B) as brownish oil in 30% yield. GC-MS: mass calcd for C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Found 205.

15 (C)



To a solution of 1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethanone (B) (0.85 g, 4.14 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (0.16 g, 4.14 mmol). The mixture was stirred for 30 min and 2 M HCl aqueous solution was added until pH reached 7. Solvent was removed under reduced pressure and the remaining mixture was extracted with CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated, and dried *in vacuo* to give 0.798 g of analytically pure 1-{6-[chloro(difluoro)methyl]-pyridin-3-yl}ethanol (C) on GC-MS as a light yellow oil in 93% yield. GC-MS: mass calcd for C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 207. Found 207.

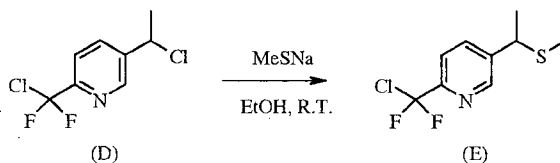
(D)



To a solution of 1-(6-[chloro(difluoro)methyl]-pyridin-3-yl)ethanol (0.78 g, 3.77 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added thionyl chloride (0.54 mL, 7.54 mmol) dropwise at room temperature. After 1 hr, the reaction was quenched slowly with saturated NaHCO_3 aqueous solution and the two phases were separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and dried in vacuum to give 0.83 g of the crude 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-(1-chloroethyl)pyridine (D) as brown oil in 98% yield, which was directly used for the next step reaction.

GC-MS: mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 225. Found 225.

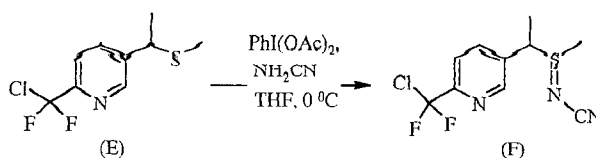
(E)



To a solution of 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-(1-chloroethyl)pyridine (D) (0.81 g, 3.6 mmol) in ethanol (10 mL) was added sodium thiomethoxide (0.52 g, 7.4 mmol) under stirring in one portion at 0 °C. After 10 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent ethanol was then removed under reduced pressure and the residue was re-taken into ether/ CH_2Cl_2 and brine. The two phases were separated and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2 one more time. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, purified on silica gel using 5% ethyl acetate in hexane to give 0.348 g of the 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-[1-

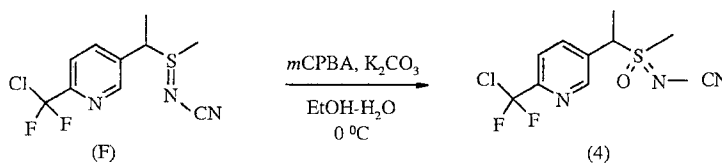
(methylthio)ethyl]pyridine (E) in 40% yield GC-MS: mass calcd for $C_9H_{10}ClF_2NS$ $[M]^+$ 237. Found 237.

(F)



5 To a stirred solution of 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-[1-(methylthio)-ethyl]pyridine (E) (0.32 g, 1.35 mmol) and cyanamide (0.058 g, 1.35 mmol) in THF (7 mL) was added iodobenzene diacetate (0.44 g, 1.35 mmol) in one portion at 0 °C and the resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hr and then at room temperature for 2 hr. The solvent was then removed under reduced
10 pressure and the resulting mixture was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with half-saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and purified on silica gel using 50% acetone in hexane to give 0.175 g of (1-{6-[chloro-(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (F) as light-yellow oil in 48% yield. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LC-MS: mass calcd for $C_{10}H_{10}ClF_2N_3S$ $[M+1]^+$ 278. Found 278.

(G)

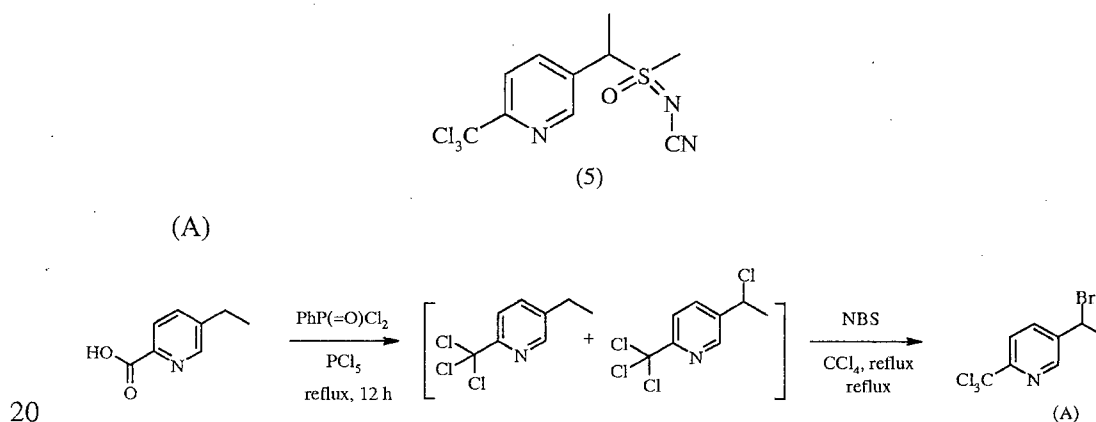


20 To a stirred solution of (1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethyl)-(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (F) (0.16 g, 0.6 mmol) in ethanol (10 mL) was added 20% potassium carbonate aqueous solution (1.24 g, 1.8 mmol) at 0 °C

under stirring. After 10 min stirring, 80% mCPBA (0.19 g, ca 0.9 mmol) was added to the mixture, which was stirred at 0 °C for 2 hr after which the reaction was quenched with a spatula of solid sodium thiosulfate. Most of the solvent ethanol was removed under reduced pressure and an aqueous saturated NaHCO₃ -
 5 brine (1 : 1, v/v) solution was added and the mixture extracted with chloroform three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel using 35-50% acetone in hexane as eluent to give 0.092 g of the product (1-{6-[chloro(difluoro)-methyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (4) as
 10 colorless oil in 57% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.16 and 3.11 (2 s, 3H, a mixture of two diastereomeric α-CH₃ groups between the sulfoximine and the pyridine tail), 2.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: mass calcd for C₁₀H₁₀ClF₂N₃OS [M-1]⁺ 292. Found 292.

15

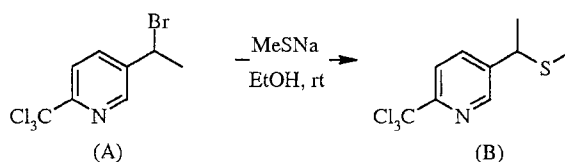
Example V. Preparation of [1-(6-trichloromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (5).



A mixture of 5-ethylpyridine-2-carboxylic acid (1.98 g, 13 mmol), phenylphosphonic dichloride (2.8 g, 14.3 mmol), phosphorus pentachloride (7.7 g, 32 mmol) was stirred and slowly heated. Once a clear yellow liquid was formed, the mixture was heated to reflux overnight. After cooling, the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was carefully poured into saturated sodium carbonate aqueous solution cooled in an ice-water bath. The aqueous phase was then extracted with CH₂Cl₂ two times. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated, and partially purified on silica gel eluted with 10% EtOAc in hexane to give 2.7 g of crude product containing both 5-ethyl-2-(trichloromethyl)pyridine and 5-(1-chloroethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine in an approximate 3:1 ratio (GC data, masses calcd for C₈H₈Cl₃N and C₈H₇Cl₄N [M]⁺ 223 and 257 respectively. Found 223 and 257 respectively).

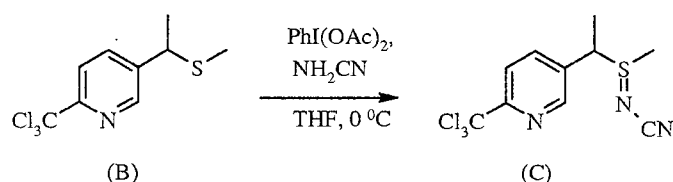
A mixture of the above-mentioned crude product (2.6 g) in carbon tetrachloride (100 mL) was then treated with 80% of *N*-bromosuccinimide (1.9 g, 11 mmol) and benzoylperoxide (0.66 g, 0.275 mmol) and then refluxed overnight. The solid was filtered off, the filtrate concentrated and the resulting residue purified on silica gel using 4% EtOAc in hexane to give 1.0 g of the desired product 5-(1-bromoethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine (A) as a yellow solid. The combined yield for the two steps was 25%. GC-MS: mass calcd for C₈H₇BrCl₃N [M-1-Cl]⁺ 266. Found 266.

(B)



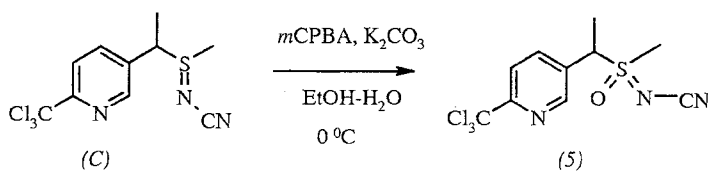
A solution of 5-(1-bromoethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine (A) (0.95 g, 3.14 mmol) in ethanol (15 mL) was treated with sodium thiomethoxide (0.44 g, 6.29 mmol) portion wise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent ethanol was then removed under a reduced pressure and the residue was re-taken into CH₂Cl₂ and brine. The two phases were separated and the organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated. The residue was purified on silica gel using 5% EtOAc in hexane to give 0.57 g of the partially pure 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-(trichloromethyl)pyridine (B) in 67% crude yield. GC-MS: mass calcd for C₉H₁₀Cl₃NS [M]⁺ 269. Found 269.

10 (C)



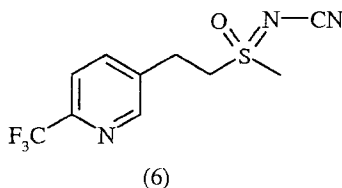
To a stirred solution of 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-(trichloromethyl)pyridine (B) (0.55 g, 2.3 mmol) and cyanamide (0.097 g, 2.3 mmol) in THF (7 mL) cooled to 0 °C was added iodobenzene diacetate (0.75 g, 2.3 mmol) in one portion. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 hr and then at room temperature for 2 hr. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was purified on silica gel using 50% acetone in hexane to give 0.254 g of (1E)-methyl{1-[6-(trichloromethyl)pyridin-3-yl]ethyl}-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (C) as an off-white solid in 40% yield. ¹H NMR for the diastereomeric mixture (300 MHz, d₆-acetone) δ 8.87 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 1.88-1.92 (m, 3H).

(D)

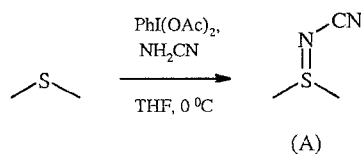


To a stirred solution of (1E)-methyl{1-[6-(trichloromethyl)pyridin-3-yl]ethyl}-λ⁴-sulfanylidene-cyanamide (C) (0.20 g, 0.65 mmol) in ethanol (15 mL) was added 20% aqueous potassium carbonate solution (1.3 mL) at 0 °C, followed by addition of 80% mCPBA. The resulting mixture was stirred for 2 hr at 0 °C and then quenched with solid sodium thiosulfate. Most of the solvent was evaporated and 1:1 aqueous saturated NaHCO₃-brine (v/v) was added and the mixture was extracted with chloroform three times. The combined organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel using 40% acetone in hexane to give 0.10 g of [1-(6-trichloromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene-cyanamide (5) as colorless oil in 50% yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.12-8.23 (m, 1H), 5.15(q, 1H), 3.37 and 3.28 (2 s, 3H, a mixture of two diastereomeric α-CH₃ groups between the sulfoximine and the pyridine tail), 2.03 (d, 3H); LC-MS: mass calcd for C₁₀H₁₂Cl₃N₃OS [M+1]⁺ 328. Found 328.

Example VI. Preparation of [2-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene-cyanamide (6).

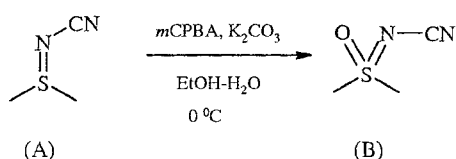


(A)



To a solution of dimethylsulfide (10.0 g, 161 mmol) and cyanamide (6.7 g, 161 mmol) in THF (500 mL) at 0 °C was added iodobenzenediacetate (51.8 g, 161 mmol) all at once. Let stir at 0 °C for 30 min, then allowed reaction to warm to room temperature overnight. The reaction was concentrated and purified by passing through a silica gel plug, first with 100% hexanes, then with 100% acetone, furnishing sulfilimine (A) as a colorless oil = 13.4 g (82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (s, 6H); GC-MS: mass calcd for C₃H₆N₂S [M]⁺, 102. Found 102.

10 (B)

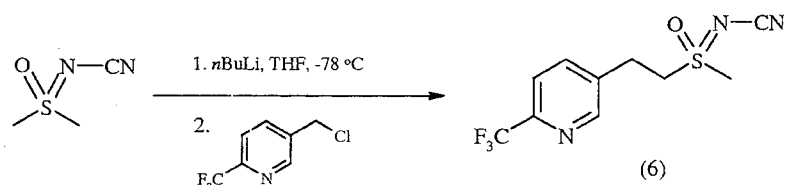


To a solution mCPBA (80%, 25.3 g, 147 mmol) in EtOH (450 mL) at 0 °C was added solution of K₂CO₃ (40.6 g, 294 mmol) in H₂O (340 mL). After 20 min, sulfilimine (10.0 g, 98 mmol) in EtOH (150 mL) was added all at once. The suspension was stirred at 0 °C for 90 min, after which the crude reaction mixture was concentrated to remove EtOH, then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were washed with satd aq NaHCO₃ soln (3x), dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish sulfoximine (B) as a yellow solid = 1.310 g (10%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.4 (s, 6H); GC-MS: mass calcd for C₃H₆N₂OS [M]⁺, 118. Found 118.

15

20

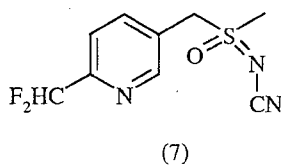
(C)



To a solution of sulfoximine (100 mg, 0.85 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C was added nBuLi (2.5 M, 340 μ L, 0.85 mmol) dropwise. The solution was let solution stir for 20 min, then 5-(chloromethyl)-2-trifluoromethyl pyridine (170 mg, 0.85 mmol) was added. The solution was let solution stir at -78 °C for additional 2 h, then quenched with satd aq ammonium chloride and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated and purified by flash chromatography (40% EtOAc/ 80% hexanes) to furnish [2-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene-cyanamide (6) as a yellow solid = 14.5 mg (6%); mp = 83-87 °C. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 3.58-3.79 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.30 (s, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278. Found 278.

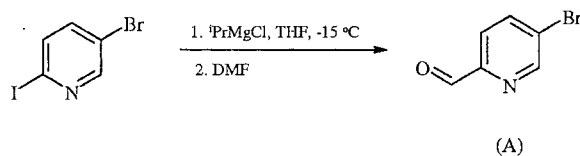
15

Example VII. Preparation of [(6-difluoromethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene-cyanamide (7)



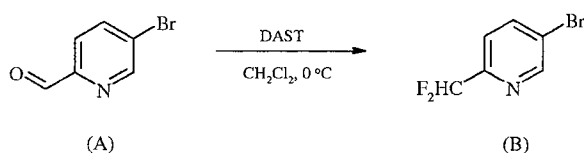
(A)

53



- To a solution of 2-iodo-5-bromopyridine (18.4 g, 65 mmol) in THF (100 mL) at -15 °C was added isopropylmagnesium chloride (2M, 35 mL, 70 mmol) dropwise at a rate such that the temperature of the reaction did not exceed 0 °C.
- 5 The reaction was stirred at -15 °C for 1 h, then DMF (7.5 mL, 97 mmol) was added dropwise at a rate such that the temperature of the reaction did not exceed 0 °C. The reaction was stirred for 30 min, then warmed to room temperature for an additional 1 h. The reaction was cooled back down to 0 °C and 2 N HCl (80 mL) was added dropwise, maintaining the temperature below 20 °C. After stirring for
- 10 30 min, 2 N NaOH was added until pH 7 was reached. The organic layer was then separated and the aqueous layer extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash chromatography (SiO₂, 10% EtOAc/hexanes) to furnish 5-bromopyridine-2-carbaldehyde (A) as a white solid (7.3g, 60%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.0
- 15 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H).

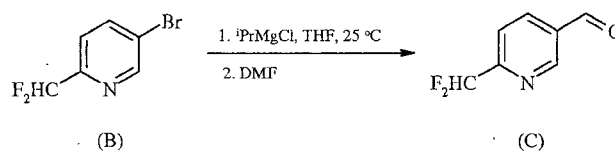
(B)



- To a cooled solution of 5-bromopyridine-2-carbaldehyde (A) (7.0 g, 38 mmol) in CH₂Cl₂ (300 mL) at -78 °C was added diethylaminosulfur trifluoride
- 20 (DAST, 10.8 mL, 83 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature over the course of 6 h, then it was quenched slowly with H₂O, washed with saturated aqueous NaHCO₃ and dried over Na₂SO₄. Concentration and

purification by silica gel plug (CH_2Cl_2 eluent) furnished 5-bromo-2-difluoromethylpyridine (B) as brown crystals (5.3g, 67%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H).

(C)

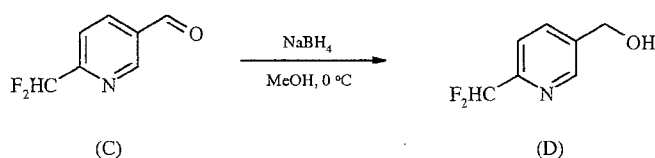


5

To a solution of 5-bromo-2-difluoromethylpyridine (B) (1.8 g, 8.6 mmol) in THF (40 mL) at 25 °C was added isopropylmagnesium chloride (2M, 8.6 mL, 17 mmol) dropwise. The reaction was allowed to stir for 2 h, then DMF (660 μL , 8.6 mmol) was added and the reaction was stirred for an additional 22 h. The reaction was quenched with 2M HCl and basified with 1M NaOH until pH 7 reached. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated and purified by flash chromatography (10% EtOAc/hexanes) to furnish 6-difluoromethylpyridine-3-carbaldehyde (C) as an orange oil (320 mg, 24%).

15

(D)

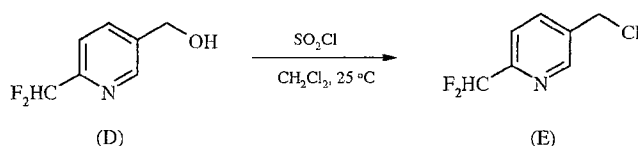


20

To a solution of 6-difluoromethylpyridine-3-carbaldehyde (C) (500 mg, 3.2 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added NaBH_4 (60 mg, 1.6 mmol). The reaction was allowed to stir for 30 min, then 2M HCl was added until pH 2 was reached. The resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined organic layers dried over Na_2SO_4 and concentrated to furnish (6-difluoromethylpyridin-3-yl)methanol (D) as an orange oil (420 mg, 82%) which was used in the

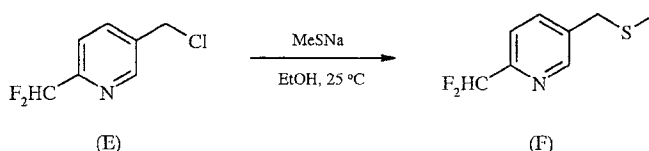
next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.8 (s, 2H).

(E)



5 To a solution of (6-difluoromethylpyridin-3-yl)methanol (D) (450 mg, 2.8 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) at room temperature was SOCl_2 (230 μL , 3.1 mmol). The reaction was allowed to stir for 1 h, then the reaction was quenched slowly with saturated aqueous NaHCO_3 . The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated to
10 furnish the resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined organic layers dried over Na_2SO_4 and concentrated to furnish 5-chloromethyl-2-difluoromethylpyridine (E) as a reddish brown oil (490 mg, 98%) which was used in the next step without further purification. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.6 (s, 2H).

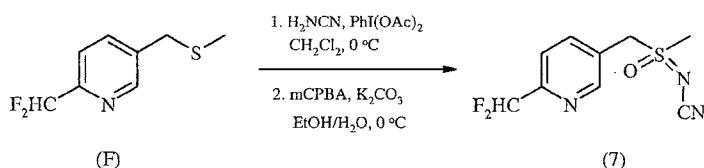
15 (F)



To a solution of sodium thiomethoxide (240 mg, 3.3 mmol) in EtOH (10 ml) at room temperature was added a solution of 5-chloromethyl-2-difluoromethylpyridine (E) (490 mg, 2.8 mmol) in EtOH (3 mL). The reaction was
20 allowed to stir for 9 h, then the reaction was concentrated, taken up in Et_2O , and washed with H_2O . The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated to furnish 2-difluoromethyl-5-methylthiomethylpyridine (F) as an orange oil (422 mg, 81%) which was used in the next step without further purification. ^1H NMR

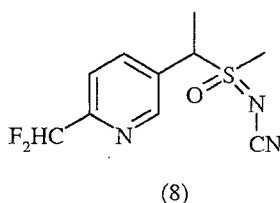
(300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H).

(G)

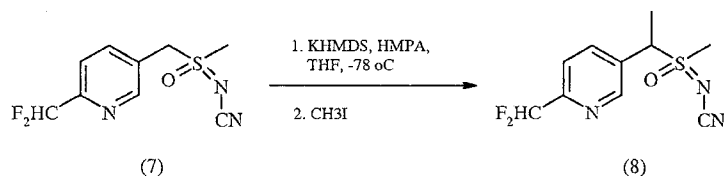


5 [(6-Difluoromethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido- λ⁴-
sulfanylidene cyanamide (7) was synthesized from 2-difluoromethyl-5-
methylthiomethylpyridine (F) in two steps as described in Examples I-B and I-C.
Isolated as a white solid (51% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H),
8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 4.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD):
10 mass calcd for C₉H₁₀F₂N₃OS [M+H]⁺, 246. Found 246.

Example VIII. Preparation of [1-(6-difluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-
oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (8)



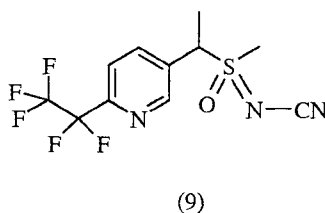
15 (A)



[1-(6-difluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ⁴-
cyanamide (8) was synthesized from [(6-difluoromethylpyridin-3-

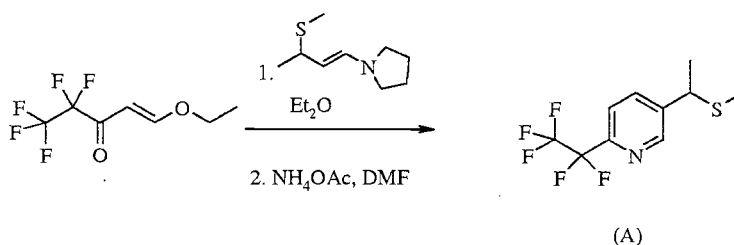
yl)methyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (7) in one step as described in Example II. Isolated as a colorless oil (74% yield) and a 1:1 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mixture of two diastereomers) 8.7 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 6.7 (t, 2H), 4.6 (q, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260. Found 260.

Example IX. Preparation of [1-(6-pentafluoroethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (9)



10

(A)

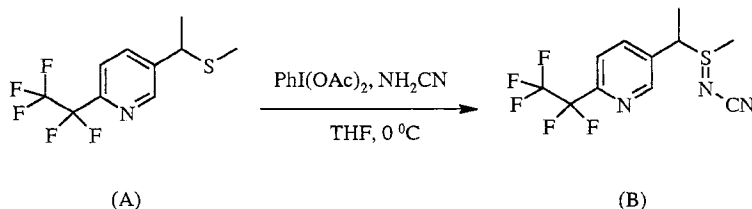


(E)-1-Ethoxy-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-one (1.09 g, 5 mmol) in anhydrous ethyl ether (5 mL) was treated with 1-((E)-3-methylthiobut-1-enyl)pyrrolidine (0.85 g, 5 mmol) in 2 mL dry ether at -15°C over a period of 5 min and the reaction was continued for 20 min. Then the temperature was allowed to rise to room temperature and the reaction continued for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue re-dissolved in anhydrous DMF (5 mL). Ammonium acetate (0.58 g, 7.5 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature over a weekend. Water was added and mixture extracted with

20

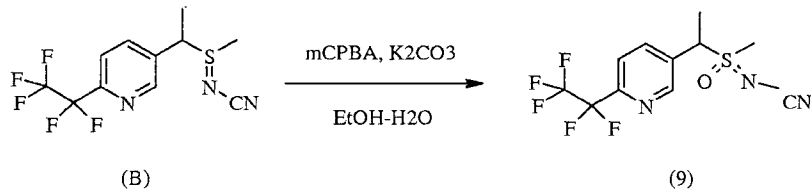
ether three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and purified on silica gel eluted with 8% EtOAc in hexane (v/v) to give 0.16 g of the desired 5-(1-methylthioethyl)-2-pentafluoroethylpyridine (A) as brownish colored oil in 12% yield. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 271. Found 271.

(B)



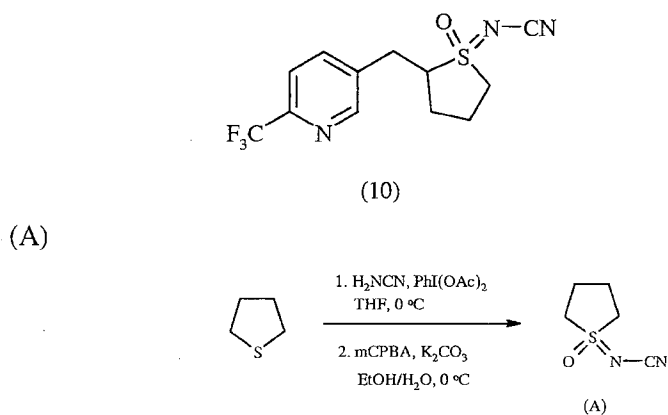
To a stirred solution of the 5-(1-methylthioethyl)-2-pentafluoroethylpyridine (A) (0.16 g, 0.6 mmol) and cyanamide (0.025 g, 0.6 mmol) in THF (3 mL) cooled to 0 °C was added iodobenzene diacetate (0.19 g, 0.6 mmol) in one portion and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was suspended in brine-saturated NaHCO_3 (9:1), which was then extracted with CH_2Cl_2 -EtOAc (1:1, v/v) two times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and dried to give 0.16 g of (1-{6-[pentafluoroethyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (B) as a brownish oil in 85% yield. LC-MS: mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 311.28. Found $[\text{M}-1]^+$ 309.84

(C)



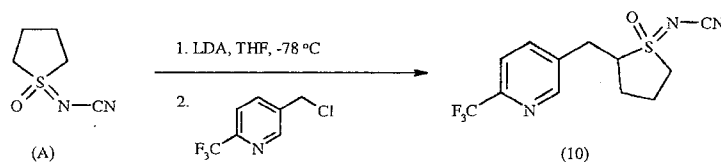
To a stirred solution of the 80% 3-chloroperoxybenzoic acid (0.17 g, *ca* 0.8 mmol) in ethanol (3 mL) cooled to 0 °C was added 20% aqueous potassium carbonate (1.0 mL, 1.5 mmol and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min. Then (1-{6-[pentafluoroethyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)-λ⁴-sulfanylidene-
 5 cyanamide (B) was added at once and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with a small spatula of solid sodium thiosulfate. Most of the solvent was evaporated and brine solution was added and the mixture extracted with CH₂Cl₂ three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated and the residue was purified on silica gel using
 10 10% acetone in CH₂Cl₂ (v/v) to give 0.089 g of [1-(6-pentafluoroethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ⁴-sulfanylidene cyanamide (9) as a white solid in 54% yield. LC-MS: mass calcd for C₁₀H₁₀F₅N₃OS [M]⁺ 327.28. Found [M-1]⁺ 325.83.

Example X. Preparation of 2-[(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)methyl]-1-oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-thien-1-ylidenecyanamide (10)
 15



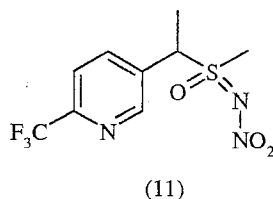
1-Oxidotetrahydro-1H-1λ⁴-thien-1-ylidenecyanamide (A) was prepared
 20 from tetrahydrothiophene by a two step procedure as described in Examples VI-A and VI-B (69% yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H); GC-MS: mass calcd for C₅H₈N₂OS [M+H]⁺, 144. Found 144.

(B)

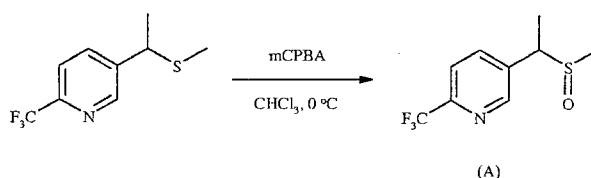


To a solution of 1-oxido-1,2,3,4-tetrahydro-1H-λ⁴-thien-1-ylidenecyanamide (A) (200 mg, 1.4 mmol) in THF (10 ml) at -78 °C was added LDA solution in THF (1.8M, 850 μL, 1.5 mmol). The reaction was allowed to stir for 45 min, then 5-chloromethyl-2-trifluoromethylpyridine (300 mg, 1.5 mmol) was added dropwise. The solution was allowed to stir at -78 °C for 1 h, then it was warmed to 0 °C for an additional 2 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, concentrated, and purified by flash chromatography to furnish 2-[(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)methyl]-1-oxido-1,2,3,4-tetrahydro-1H-λ⁴-thien-1-ylidenecyanamide (**10**) as a yellow oil (41 mg, 9%). IR (film) 2946, 2194, 1339 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (mixture of two diastereomers) 8.6 (s, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.4 - 3.8 (m, 7H), 3.3 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 1.9-2.6 (m, 8H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₁₂H₁₃F₃N₃OS [M+H]⁺, 304. Found 304.

Example XI. Preparation of 2-trifluoromethyl-5-(1-[methyl(oxido)[oxido(oxo)hydrazono]-λ⁴-sulfanyl]ethyl)pyridine (**11**)

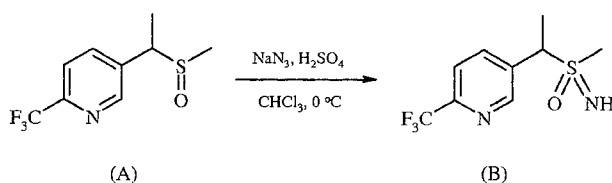


(A)



To a solution of 5-(1-methylthioethyl)-2-trifluoromethylpyridine (2.0 g, 9 mmol) in CHCl_3 (20 mL) at 0 °C was added solution of mCPBA (2.1 g, 10 mmol) in CHCl_3 (25 mL) over the course of 1.5 h. The solution was stirred an additional 2 h, then it was concentrated and purified by flash chromatography (10% MeOH/ CH_2Cl_2) to furnish 5-(1-methylsulfinylethyl)-2-trifluoromethylpyridine (A) as a yellow oil (710 mg, 33%) and a $\approx 2:1$ mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (major diastereomer) 8.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.0 (q, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.75 (d, 3H); (minor diastereomer) 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.8 (q, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238. Found 238.

(B)

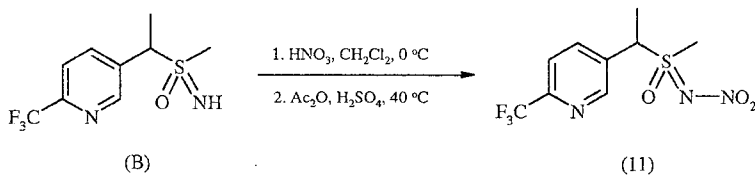


To a solution of 5-(1-methylsulfinylethyl)-2-trifluoromethylpyridine (A) (600 mg, 2.5 mmol) in CHCl_3 (5 mL) at 0 °C was added sodium azide (260 mg, 4.0 mmol) and H_2SO_4 (1 mL). The reaction was warmed to 55 °C until gas evolution was observed, then it was cooled back down to room temperature overnight. The liquid was decanted into a separate flask and the residual syrup was dissolved in H_2O , basified with Na_2CO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated and purified by flash chromatography to furnish 5-[1-(methylsulfonylimido)ethyl]-2-

62

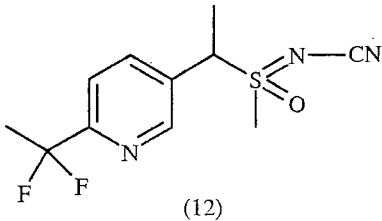
trifluoromethylpyridine (B) as a yellow oil (130 mg, 20%) and a ~1:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (mixture of diastereomer) 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.4 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₉H₁₁F₃N₂OS [M]⁺, 252. Found 252.

5 (C)



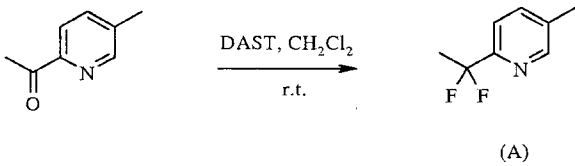
To a solution of 5-[1-(methylsulfonimidoyl)ethyl]-2-trifluoromethylpyridine (B) (100 mg, 0.4 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) at 0 °C was added HNO₃ (16 μL, 0.4 mmol) dropwise. To the resulting suspension was added acetic anhydride (750 μL) and concentrated H₂SO₄ (5 μL) and the mixture was heated to 40 °C. The suspension slowly became homogeneous over the course of 15 min. The solvent was then removed and the crude residue was dissolved in H₂O. Solid Na₂CO₃ was added until pH 8 was reached and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, concentrated and purified by flash chromatography to furnish 2-trifluoromethyl-5-(1-{methyl(oxido)-[oxido(oxo)hydrazono]- λ⁴-sulfanyl}ethyl)pyridine (**11**) as a yellow oil (22 mg, 19%) and a 1:1 mixture of diastereomers. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (mixture of diastereomers) 8.8 (d, 2H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 5.1 (q, 1H), 5.0 (q, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₉H₁₁F₃N₃O₃S [M+H]⁺, 298. Found 298.

Example XII. Preparation of [6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-3-yl]ethyl(methyl)-oxido-λ4-sulfanylidene cyanamide (12)

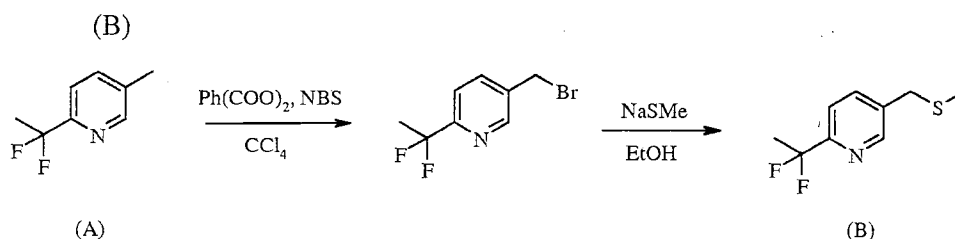


(A)

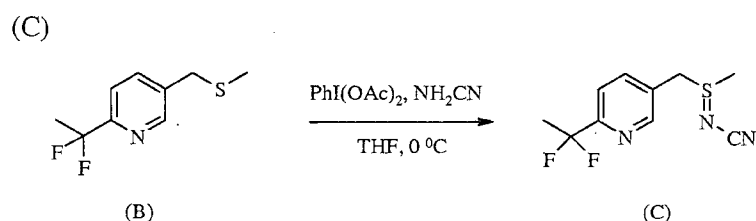
5



To a solution 5-methyl-2-acetylpyridine (9.9 g, 73.3 mmol) in molecule
 sieves-dried CH₂Cl₂ (150 mL) was added diethylamino sulfolnyltrifluoride
 (DAST) (25.8 g, 260 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at
 10 room temperature overnight. More DAST (12 g, 74 mmol) was added and the
 reaction continued for two more days after which an additional DAST (3.8 g, 23
 mmol) was added and the reaction continued for another 3 days. After the reaction
 was quenched slowly with saturated NaHCO₃ at 0 °C, the organic phase was
 separated, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was purified
 15 on silica gel eluted with 8% EtOAc in hexane to give 3.91 g of 2-(1,1-
 difluoroethyl)-5-methylpyridine (A) as a light brownish oil in 34% yield. GC-MS:
 mass calcd for C₈H₉F₂N [M]⁺ 157. Found 157.

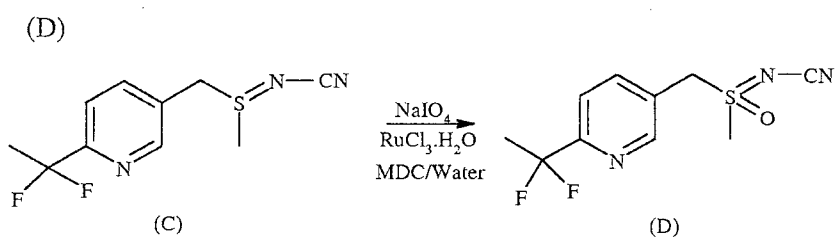


A mixture of 2-(1,1-difluoroethyl)-5-methylpyridine (A) (2.0 g, 12.7 mmol), N-bromosuccinimide (2.2 g, 12.7 mmol) and benzoylperoxide (0.15 g, 0.63 mmol) in carbon tetrachloride (100 mL) was refluxed overnight. After the solid was removed by filtration, the filtrate was concentrated. The residue was re-dissolved in ethanol (40 mL) and sodium thiomethoxide (1.33 g, 19 mmol) was added at room temperature and stirred for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the remaining mixture was dissolved in CH_2Cl_2 and water. After separation, the organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product 2-(1,1-difluoroethyl)-5-methylthiomethylpyridine (B) was 94% pure on GC/MS, which was used directly for the next reaction without further purification. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 203. Found 203.



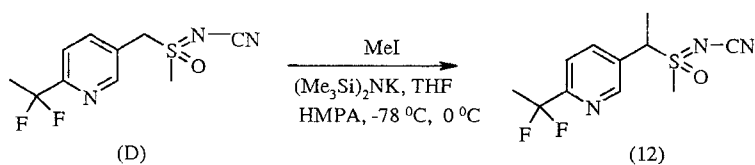
To a stirred solution of 2-(1,1-difluoroethyl)-5-methylthiomethylpyridine (B) (1.22 g, 6.0 mmol) and cyanamide (0.25 g, 6.0 mmol) in THF (7 mL) cooled to 0 °C was added iodobenzene diacetate (1.93 g, 6.0 mmol) in one portion and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for 2

- h. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was purified on silica gel using 60% acetone in hexane (v/v) to give 1.22 g of [(6-(1,1-difluoroethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (C) (84% yield) as brownish oil which turned into a brownish solid after standing in the refrigerator overnight. LC-MS: mass calcd for $C_{10}H_{11}F_2N_3S$ $[M]^+$ 243.28. Found $[M+1]^+$ 244.11.



- To a 100 ml round bottom flask equipped with magnetic stirrer, addition funnel, and thermometer was charged the sodium periodate (0.95 g, 4.44 mmol) and water (12 mL). After the solid had dissolved, 15 mL of CH_2Cl_2 was added followed by the ruthenium trichloride hydrate (0.033 g, 0.15 mmol). [(6-(1,1-difluoroethylpyridin-3-yl)methyl)(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (C) (0.72 g, 2.96 mmol) dissolved in 5 mL of CH_2Cl_2 was added dropwise over a period of 30 min. The mixture was stirred rapidly at room temperature for 1.5 h and then filtered through a filtering paper to remove some insolubles. The mixture was then separated in separation funnel after ethyl acetate was added to facilitate the separation. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 twice. The combined organics was washed with brine, dried over dry Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and briefly purified on silica gel with 70% acetone in hexane to give 0.652 g of the desired product [(6-(1,1-difluoroethylpyridin-3-yl)methyl)(methyl)-oxido λ^4 -sulfanylidene cyanamide (D) as a white solid in 87% yield. LC-MS: mass calcd for $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$ $[M]^+$ 259.28. Found $[M+1]^+$ 260.02.

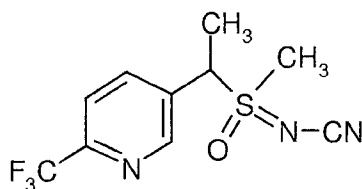
(E)



To a solution of [(6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (D) (0.55 g, 2.0 mmol) and HMPA (0.09 mL, 0.55 mmol) in 20 mL anhydrous THF was added 0.5 M potassium bis(trimethylsilyl)amide in toluene (4.4 mL, 2.2 mmol) at -78°C dropwise. After 45 min, iodomethane (0.14 mL, 2.2 mmol) was added in one portion via a syringe. Ten minutes later, the temperature was allowed to rise to 0°C and mixture continued to stir for 1.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl , diluted with brine, extracted once each with EtOAc and CH_2Cl_2 . The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was purified by preparative HPLC to give 0.15 g of the desired [6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-3-yl]ethyl[(methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene]cyanamide (12) in 26% yield. LC-MS: mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 273.31. Found $[\text{M}+1]^+$ 274.21.

Increasing Plant Vigor.

Compound A



Test 1

Seeds were soaked beginning on T = 0 days in solutions of either Compound A, imidacloprid, or plain water containing 0.125% (v:v) Tween 20 (check treatment). Compounds were formulated as technical material in water containing 0.125% Tween 20. The high rate solution was prepared first by weighing each material into a container and then adding water and Tween 20 (0.125%) so that a concentration of 0.05 mg/ml (50 ppm) of solution was made. This high rate solution was serially diluted in 10 fold increments with water containing Tween 20 (0.125%) to achieve successively lower concentrations. Solution concentrations were 50, 5, 0.5, 0.05 and 0.005 ppm. No evaporation was possible and a significant excess of solution was present to ensure abundant availability of either Compound A or imidacloprid from each solution. On average 20 ml of solution was used to soak groups of seed needed for the seed soaking phase of this test. Seeds were removed from these solutions on T = 2 days and planted. Seeds exposed to each unique treatment were germinated as a groups in dedicated shallow plastic cups filled with white sand and containing plain water. Planting of these seeds occurred on T = 2 days and the seeds were grown in these shallow cups until T = 10 days. Initially 70 ml of water was added to each shallow cup at planting and additional water was added to the cups as needed to keep the sand moist. On T = 10 days germinating seedlings were transplanted from the shallow germination cups to individual containers (plastic cups -6 reps per treatment) filled with white sand. Thirty ml of water was used to water the plants following transplanting. After the initial treatment water was added to cups as needed to maintain moisture for plant development. An outline of the treatments is presented in Table 1. On T = 14 days each plant was infested with cotton aphid (CA) *Aphis gossypii* by transferring a small piece of infested foliage to each test plant. The number of aphids transferred to each plant was uniform based on visual

estimation. Plants were rated on T = 17 days and T = 18 days by counting the number of CA and taking the weight of the each plant. The plant part weighed was the aerial portion of the plant cut off at the surface of the sand. Data were analyzed using analysis of variance with an LSD means separation test (Minitab).

5 Table 1. Treatment outline, aphid counts and plant weights.

No.	Compound	Rate (ppm)	Aphids (#/plant)						Plant Weight (g)					
			Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 4	Rep 5	Rep 6	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 4	Rep 5	Rep 6
1	A	50	4	2	2	12	18	2	2.29	2.22	2.12	1.87	1.87	2.14
2	A	5	23	25	33	65	25	32	2.23	2.1	1.79	2.53	1.87	1.9
3	A	0.5	55	75	65	40	45	30	1.84	1.88	2.04	2.13	1.96	1.8
4	A	0.05	70	80	60	35	NR	NR	0.73	1.35	1.2	1.1	NR	NR
5	A	0.005	72	110	35	70	55	15	2.36	1.76	2.09	2.22	1.92	1.93
6	Imidacloprid	50	0	0	4	7	4	1	1.47	2.05	1.73	1.84	2.02	1.86
7	Imidacloprid	5	33	37	17	18	30	34	1.64	1.44	1.91	1.44	1.75	2.05
8	Imidacloprid	0.5	25	44	43	70	80	30	1.61	1.82	1.73	2.05	1.66	1.95
9	Imidacloprid	0.05	95	60	65	95	75	50	1.38	1.37	1.65	1.57	1.72	1.62
10	Imidacloprid	0.005	45	125	55	75	80	35	2.07	1.59	2.01	1.67	1.86	1.68
11	Check		80	85	65	45	60	60	1.6	1.13	1.37	1.5	1.63	1.36
12	Check		25	60	50	50	65	75	1.41	1.37	2.04	1.56	1.4	1.42

NR= plants not rated due to plant death

Test 2

Technical samples of Compound A and imidacloprid were dissolved in water containing 0.125% Tween 20 (V:V). The high rate solution for each material was 50 ppm and lower rates were generated for each material by 4 fold dilution with additional volumes of 0.125% Tween 20 in water. The treatment concentrations for Compound A and imidacloprid were 50, 12.5, 3.125, 0.78 and 0.19 ppm. Solutions were prepared in excess and 40 ml was added to 50 ml centrifuge tubes. Corn (*Zea mays* ‘M2T783’) seeds were inspected for uniform size and undamaged condition and were placed into each centrifuge tube containing specific compound by rate solutions. A treatment of only 0.125% aqueous Tween 20 was used to soak corn seeds and served as the untreated check. Tubes containing seeds and compound solutions were held at room temperature

and after 48 the seeds were removed from each solution, rinsed and planted into sand in 7.5 cm² pots. Tissue paper was placed into the bottom of each pot to keep sand from leaching from the pot. A total of 8 reps of each compound by rate combination were planted for both corn. Eight replicate pots of compound by rate combination were arranged in a completely randomized design on greenhouse carts. This arrangement of treated seeds in pots was placed into the greenhouse and watered over the top as needed. Each cart was equipped with a plastic rack that served to raise the pots up off the cart surface and away from any standing water. The carts were placed in the center of the greenhouse and were rotated 180 degrees daily. After 13 days the carts were moved to the laboratory and the plants were cut off at the soil surface and weighed. Fresh plant weight data were analyzed for homogeneity of variance using Levene's test and further evaluated using one way analysis of variance of individual treatment combinations (compound by rate) and pooled by compound across rates. Means were separated using Tukey's mean separation test with a family-wise error rate of 0.05. All analyses were conducted using Minitab

Results

Test 1

Analysis of Plant Weights

Plant weights are summarized in Table 1. Treatment number 4 experienced some negative effects associated with excess watering during the phase when these plants were being germinated. As a result the plants were undersized and many seeds did not germinate. Only four replicate plants were able to be planted to individual growing cups. An analysis of data homogeneity was performed on the plant weight by No (Treatment number) data (Table 1) using Levene's test

(Minitab) and the resulting test statistic of 0.399 indicated that the data were homogeneous (P-value 0.951). Prior to conducting an analysis of individual treatment effects (factorial analysis of variance, LSD means separation test P=0.05, Minitab) on weight Treatment 4 (Compound A 0.05 ppm) was removed
5 from the analysis because it was judged to be an outlier based on poor growth as described above. The paired imidacloprid rate (0.05 ppm, No. 9) was also removed to keep the data balanced.

Analysis of Aphid Count Data

Raw data were not homogeneous and so replicate aphid counts were
10 transformed using a square root count + 0.5 transformation. These data were homogeneous (Levene's test P=0.438) and were analyzed using a factorial analysis of compound (imidacloprid or Compound A) by rate (excluding the 0.05 ppm rates for both imidacloprid and Compound A as described previously). This analysis indicates that there was no interaction between compound and rate and
15 that only the rate factor was a significant contributor to difference. An analysis of the compound main effect including the Check indicates that there were significantly more aphids in the check treatment compared to Compound A or imidacloprid but that there was not a difference between Compound A and imidacloprid main effects.

20 Test 2

Corn data were homogeneous based on Levene's test for homogeneity of variance (p=0.116 and p=0.69 respectively). AOV of corn data did indicate a difference (F=3.22, P=0.045, df=2) for pooled compound effects but not for individual treatment effects. Tukey's pair-wise comparison of compound factors
25 indicated that only the comparison of Compound A and the untreated Tween 20 water check was significantly different (Table 2). This significant increase in

fl

seedling corn plant weight following exposure to Compound A represented a 38.9% increase in seedling weight compared to the untreated Tween 20 water check treatment. Other pair-wise comparisons (imidacloprid vs. Compound A and imidacloprid vs. the untreated check) were not significantly different.

5

Table 2. Effect of treatment on corn plant weights.

Compound	Reps	Plant Weight (g)		
		Mean	SE Mean	% increase
Imidacloprid	37	2.841	0.172	24.8
Tween 20 Water check	8	2.275	0.169	
Compound A	38	3.162	0.148	38.9*
* Significant increase over Tween 20 Water check (Tukey's pairwise comparisons P=0.05)				

Conclusions

Test 1

10 Compound A when applied to seeds caused a significant increase in plant weight. This effect was significantly greater than was observed for imidacloprid. Both imidacloprid and Compound A resulted in increased plant weights compared to the check plants. On average, Compound A and imidacloprid reduced the number of aphids on plants however these effects were not statistically different
15 and so this result does not correlate with the growth effects measured. Plant weight increases are related to exposure to Compound A and are not explained by other factors such as insect density resulting from compound treatment or rate.

Test 2

20 Exposure of corn seeds to solutions of Compound A resulted in significantly increased plant weight (38.9%) compared to the check treatment of 0.125% Tween 20 in water.

72

PESTS

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests.

5 In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Phylum Nematoda.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Phylum Arthropoda.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Subphylum Chelicerata.

10 In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Class Arachnida.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Subphylum Myriapoda.

15 In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Class Symphyla.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Subphylum Hexapoda.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control pests of the Class Insecta.

20 In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Coleoptera (beetles)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Acanthoscelides* spp. (weevils), *Acanthoscelides*

- obtectus* (common bean weevil), *Agrilus planipennis* (emerald ash borer), *Agriotes* spp. (wireworms), *Anoplophora glabripennis* (Asian longhorned beetle), *Anthonomus* spp. (weevils), *Anthonomus grandis* (boll weevil), *Aphidius* spp., *Apion* spp. (weevils), *Apogonia* spp. (grubs), *Ataenius spretulus* (Black Turgrass
- 5 *Ataenius*), *Atomaria linearis* (pygmy mangold beetle), *Aulacophore* spp., *Bothynoderes punctiventris* (beet root weevil), *Bruchus* spp. (weevils), *Bruchus pisorum* (pea weevil), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (southern cow pea weevil), *Carpophilus hemipteras* (dried fruit beetle), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp. (chrysomelids), *Cerotoma trifurcata* (bean leaf
- 10 beetle), *Ceutorhynchus* spp. (weevils), *Ceutorhynchus assimilis* (cabbage seedpod weevil), *Ceutorhynchus napi* (cabbage curculio), *Chaetocnema* spp. (chrysomelids), *Colaspis* spp. (soil beetles), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmosus*, *Conotrachelus nenuphar* (plum curculio), *Cotinus nitidis* (Green June beetle), *Crioceris asparagi* (asparagus beetle), *Cryptolestes ferrugineus* (rusty
- 15 grain beetle), *Cryptolestes pusillus* (flat grain beetle), *Cryptolestes turcicus* (Turkish grain beetle), *Ctenicera* spp. (wireworms), *Curculio* spp. (weevils), *Cyclocephala* spp. (grubs), *Cylindroctonus adspersus* (sunflower stem weevil), *Deporaus marginatus* (mango leaf-cutting weevil), *Dermestes lardarius* (larder beetle), *Dermestes maculatus* (hide beetle), *Diabrotica* spp. (chrysomelids),
- 20 *Epilachna varivestis* (Mexican bean beetle), *Faustinus cubae*, *Hylobius pales* (pales weevil), *Hypera* spp. (weevils), *Hypera postica* (alfalfa weevil), *Hyperdoes* spp. (Hyperodes weevil), *Hypothenemus hampei* (coffee berry beetle), *Ips* spp. (engravers), *Lasioderma serricorne* (cigarette beetle), *Leptinotarsa decemlineata* (Colorado potato beetle), *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus*
- 25 *oryzophilus* (rice water weevil), *Lyctus* spp. (wood beetles/powder post beetles), *Maecolaspis jolivetii*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp., *Meligethes aeneus* (blossom beetle), *Melolontha melolontha* (common European cockchafer), *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (date palm

beetle), *Oryzaephilus mercator* (merchant grain beetle), *Oryzaephilus surinamensis* (sawtoothed grain beetle), *Otiorhynchus* spp. (weevils), *Oulema melanopus* (cereal leaf beetle), *Oulema oryzae*, *Pantomorus* spp. (weevils), *Phyllophaga* spp. (May/June beetle), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (chrysomelids), *Phynchites* spp., *Popillia japonica* (Japanese beetle),
 5 *Prostephanus truncates* (larger grain borer), *Rhizopertha dominica* (lesser grain borer), *Rhizotrogus* spp. (Eurpoean chafer), *Rhynchophorus* spp. (weevils), *Scolytus* spp. (wood beetles), *Shenophorus* spp. (Billbug), *Sitona lineatus* (pea leaf weevil), *Sitophilus* spp. (grain weevils), *Sitophilus granaries* (granary weevil),
 10 *Sitophilus oryzae* (rice weevil), *Stegobium paniceum* (drugstore beetle), *Tribolium* spp. (flour beetles), *Tribolium castaneum* (red flour beetle), *Tribolium confusum* (confused flour beetle), *Trogoderma variabile* (warehouse beetle), and *Zabrus tenebioides*.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be
 15 used to control **Dermaptera (earwigs)**.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Dictyoptera (cockroaches)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Blattella germanica* (German cockroach), *Blatta orientalis* (oriental cockroach), *Parcoblatta pennylvanica*, *Periplaneta americana*
 20 (American cockroach), *Periplaneta australoasiae* (Australian cockroach), *Periplaneta brunnea* (brown cockroach), *Periplaneta fuliginosa* (smokybrown cockroach), *Pyncoselus suninamensis* (Surinam cockroach), and *Supella longipalpa* (brownbanded cockroach).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be
 25 used to control **Diptera (true flies)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Aedes* spp. (mosquitoes), *Agromyza frontella* (alfalfa blotch

75.

leafminer), *Agromyza* spp. (leaf miner flies), *Anastrepha* spp. (fruit flies),
Anastrepha suspensa (Caribbean fruit fly), *Anopheles* spp. (mosquitoes),
Batrocera spp. (fruit flies), *Bactrocera cucurbitae* (melon fly), *Bactrocera*
dorsalis (oriental fruit fly), *Ceratitis* spp. (fruit flies), *Ceratitis capitata*
5 (Mediterranean fruit fly), *Chrysops* spp. (deer flies), *Cochliomyia* spp.
(screwworms), *Contarinia* spp. (Gall midges), *Culex* spp. (mosquitoes),
Dasineura spp. (gall midges), *Dasineura brassicae* (cabbage gall midge), *Delia*
spp., *Delia platura* (seedcorn maggot), *Drosophila* spp. (vinegar flies), *Fannia*
spp. (filth flies), *Fannia canicularis* (little house fly), *Fannia scalaris* (latrine fly),
10 *Gasterophilus intestinalis* (horse bot fly), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans*
(horn fly), *Hylemyia* spp. (root maggots), *Hypoderma lineatum* (common cattle
grub), *Liriomyza* spp. (leafminer flies), *Liriomyza brassica* (serpentine leafminer),
Melophagus ovinus (sheep ked), *Musca* spp. (muscid flies), *Musca autumnalis*
(face fly), *Musca domestica* (house fly), *Oestrus ovis* (sheep bot fly), *Oscinella frit*
15 (frit fly), *Pegomyia betae* (beet leafminer), *Phorbia* spp., *Psila rosae* (carrot rust
fly), *Rhagoletis cerasi* (cherry fruit fly), *Rhagoletis pomonella* (apple maggot),
Sitodiplosis mosellana (orange wheat blossom midge), *Stomoxys calcitrans* (stable
fly), *Tabanus* spp. (horse flies), and *Tipula* spp. (crane flies).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be
20 used to control **Hemiptera (true bugs)**. A non-exhaustive list of these pests
includes, but is not limited to, *Acrosternum hilare* (green stink bug), *Blissus*
leucopterus (chinch bug), *Calocoris norvegicus* (potato mirid), *Cimex hemipterus*
(tropical bed bug), *Cimex lectularius* (bed bug), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops*
furcatus, *Dysdercus suturellus* (cotton stainer), *Edessa meditabunda*, *Eurygaster*
25 *maura* (cereal bug), *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (brown stink bug),
Helopeltis antonii, *Helopeltis theivora* (tea blight plantbug), *Lagynotomus* spp.
(stink bugs), *Leptocorisa oratorius*, *Leptocorisa varicornis*, *Lygus* spp. (plant

bugs), *Lygus hesperus* (western tarnished plant bug), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula* (southern green stink bug), *Phytocoris* spp. (plant bugs), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecilocapsus lineatus* (fourlined plant bug), *Psallus vaccinicola*,
 5 *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris castanea*, and *Triatoma* spp. (bloodsucking conenose bugs/kissing bugs).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Homoptera (aphids, scales, whiteflies, leafhoppers)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Acrythosiphon pisum*
 10 (pea aphid), *Adelges* spp. (adelgids), *Aleurodes proletella* (cabbage whitefly), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrixus floccosus* (woolly whitefly), *Aluacaspis* spp., *Amrasca bigutella bigutella*, *Aphrophora* spp. (leafhoppers), *Aonidiella aurantii* (California red scale), *Aphis* spp. (aphids), *Aphis gossypii* (cotton aphid), *Aphis pomi* (apple aphid), *Aulacorthum solani* (foxglove aphid), *Bemisia* spp.
 15 (whiteflies), *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci* (sweetpotato whitefly), *Brachycolus noxius* (Russian aphid), *Brachycorynella asparagi* (asparagus aphid), *Brevennia rehi*, *Brevicoryne brassicae* (cabbage aphid), *Ceroplastes* spp. (scales), *Ceroplastes rubens* (red wax scale), *Chionaspis* spp. (scales), *Chrysomphalus* spp. (scales), *Coccus* spp. (scales), *Dysaphis plantaginea* (rosy apple aphid), *Empoasca*
 20 spp. (leafhoppers), *Eriosoma lanigerum* (woolly apple aphid), *Icerya purchasi* (cottony cushion scale), *Idioscopus nitidulus* (mango leafhopper), *Laodelphax striatellus* (smaller brown planthopper), *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphum* spp., *Macrosiphum euphorbiae* (potato aphid), *Macrosiphum granarium* (English grain aphid), *Macrosiphum rosae* (rose aphid), *Macrosteles quadrilineatus* (aster
 25 leafhopper), *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (rose grain aphid), *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (green peach aphid), *Nephotettix* spp. (leafhoppers), *Nephotettix cinctipes* (green leafhopper), *Nilaparvata lugens*

7 7

(brown planthopper), *Parlatoria pergandii* (chaff scale), *Parlatoria ziziphi* (ebony scale), *Peregrinus maidis* (corn delphacid), *Philaenus* spp. (spittlebugs), *Phylloxera vitifoliae* (grape phylloxera), *Physokermes piceae* (spruce bud scale), *Planococcus* spp. (mealybugs), *Pseudococcus* spp. (mealybugs), *Pseudococcus* 5 *brevipes* (pine apple mealybug), *Quadraspidiotus perniciosus* (San Jose scale), *Rhapalosiphum* spp. (aphids), *Rhapalosiphum maida* (corn leaf aphid), *Rhapalosiphum padi* (oat bird-cherry aphid), *Saissetia* spp. (scales), *Saissetia oleae* (black scale), *Schizaphis graminum* (greenbug), *Sitobion avenae* (English grain aphid), *Sogatella furcifera* (white-backed planthopper), *Therioaphis* spp. 10 (aphids), *Toumeyella* spp. (scales), *Toxoptera* spp. (aphids), *Trialeurodes* spp. (whiteflies), *Trialeurodes vaporariorum* (greenhouse whitefly), *Trialeurodes abutiloneus* (bandedwing whitefly), *Unaspis* spp. (scales), *Unaspis yanonensis* (arrowhead scale), and *Zulia entreriana*.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be 15 used to control **Hymenoptera (ants, wasps, and bees)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Acromyrmex* spp., *Athalia rosae*, *Atta* spp. (leafcutting ants), *Camponotus* spp. (carpenter ants), *Diprion* spp. (sawflies), *Formica* spp. (ants), *Iridomyrmex humilis* (Argentine ant), *Monomorium* spp., *Monomorium minimum* (little black ant), *Monomorium pharaonis* (Pharaoh ant), 20 *Neodiprion* spp. (sawflies), *Pogonomyrmex* spp. (harvester ants), *Polistes* spp. (paper wasps), *Solenopsis* spp. (fire ants), *Tapinoma sessile* (odorous house ant), *Tetranomorium* spp. (pavement ants), *Vespula* spp. (yellow jackets), and *Xylocopa* spp. (carpenter bees).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be 25 used to control **Isoptera (termites)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Coptotermes* spp., *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes*

frenchii, *Coptotermes formosanus* (Formosan subterranean termite), *Cornitermes* spp. (nasute termites), *Cryptotermes* spp. (drywood termites), *Heterotermes* spp. (desert subterranean termites), *Heterotermes aureus*, *Kalotermes* spp. (drywood termites), *Incistitermes* spp. (drywood termites), *Macrotermes* spp. (fungus growing termites), *Marginitermes* spp. (drywood termites), *Microcerotermes* spp. (harvester termites), *Microtermes obesi*, *Procornitermes* spp., *Reticulitermes* spp. (subterranean termites), *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes* (eastern subterranean termite), *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus* (western subterranean termite), *Reticulitermes*
 5 *santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, *Reticulitermes*
 10 *virginicus*, *Schedorhinotermes* spp., and *Zootermopsis* spp. (rotten-wood termites).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Lepidoptera (moths and butterflies)**. A non-exhaustive list of
 15 these pests includes, but is not limited to, *Achoea janata*, *Adoxophyes* spp.,
Adoxophyes orana, *Agrotis* spp. (cutworms), *Agrotis ipsilon* (black cutworm),
Alabama argillacea (cotton leafworm), *Amorbia cuneana*, *Amyelosis transitella*
 (navel orangeworm), *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella* (peach twig
 borer), *Anomis sabulifera* (jute looper), *Anticarsia gemmatilis* (velvetbean
 20 caterpillar), *Archips argyrospila* (fruittree leafroller), *Archips rosana* (rose leaf
 roller), *Argyrotaenia* spp. (tortricid moths), *Argyrotaenia citrana* (orange tortrix),
Autographa gamma, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara* (rice leaf folder),
Bucculatrix thurberiella (cotton leafperforator), *Caloptilia* spp. (leaf miners),
Capua reticulana, *Carposina niponensis* (peach fruit moth), *Chilo* spp., *Chlumetia*
 25 *transversa* (mango shoot borer), *Choristoneura rosaceana* (obliquebanded
 leafroller), *Chrysodeixis* spp., *Cnaphalocerus medinalis* (grass leafroller), *Colias*
 spp., *Conpomorpha cramerella*, *Cossus cossus* (carpenter moth), *Crambus* spp.

- (Sod webworms), *Cydia funebrana* (plum fruit moth), *Cydia molesta* (oriental fruit moth), *Cydia nignicana* (pea moth), *Cydia pomonella* (codling moth), *Darna diducta*, *Diaphania* spp. (stem borers), *Diatraea* spp. (stalk borers), *Diatraea saccharalis* (sugarcane borer), *Diatraea graniosella* (southwestern corn borer),
- 5 *Earias* spp. (bollworms), *Earias insulata* (Egyptian bollworm), *Earias vitella* (rough northern bollworm), *Ecdytopopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus* (lesser cornstalk borer), *Epiphysias postruttana* (light brown apple moth), *Ephestia* spp. (flour moths), *Ephestia cautella* (almond moth), *Ephestia elutella* (tobacco moth), *Ephestia kuehniella* (Mediterranean flour moth), *Epimeces* spp.,
- 10 *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (banana skipper), *Eupoecilia ambiguella* (grape berry moth), *Euxoa auxiliaris* (army cutworm), *Feltia* spp. (cutworms), *Gortyna* spp. (stem borers), *Grapholita molesta* (oriental fruit moth), *Hedylepta indicata* (bean leaf webber), *Helicoverpa* spp. (noctuid moths), *Helicoverpa armigera* (cotton bollworm), *Helicoverpa zea* (bollworm/corn earworm), *Heliothis* spp.
- 15 (noctuid moths), *Heliothis virescens* (tobacco budworm), *Hellula undalis* (cabbage webworm), *Indarbela* spp. (root borers), *Keiferia lycopersicella* (tomato pinworm), *Leucinodes orbonalis* (eggplant fruit borer), *Leucoptera malifoliella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia botrana* (grape fruit moth), *Loxagrotis* spp. (noctuid moths), *Loxagrotis albicosta* (western bean cutworm), *Lymantria dispar* (gypsy moth),
- 20 *Lyonetia clerkella* (apple leaf miner), *Mahasena corbeti* (oil palm bagworm), *Malacosoma* spp. (tent caterpillars), *Mamestra brassicae* (cabbage armyworm), *Maruca testulalis* (bean pod borer), *Metisa plana* (bagworm), *Mythimna unipuncta* (true armyworm), *Neoleucinodes elegantalis* (small tomato borer), *Nymphula depunctalis* (rice caseworm), *Operophtera brumata* (winter moth),
- 25 *Ostrinia nubilalis* (European corn borer), *Oxydia vesulia*, *Pandemis cerasana* (common currant tortrix), *Pandemis heparana* (brown apple tortrix), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (pink bollworm), *Peridroma* spp. (cutworms), *Peridroma saucia* (variegated cutworm), *Perileucoptera coffeella*

- (white coffee leafminer), *Phthorimaea operculella* (potato tuber moth), *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter* spp. (leafminers), *Pieris rapae* (imported cabbageworm), *Plathypena scabra*, *Plodia interpunctella* (Indian meal moth), *Plutella xylostella* (diamondback moth), *Polychrosis viteana* (grape berry moth),
- 5 *Prays endocarpa*, *Prays oleae* (olive moth), *Pseudaletia* spp. (noctuid moths), *Pseudaletia unipunctata* (armyworm), *Pseudoplusia includens* (soybean looper), *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia* spp. (stemborers), *Sesamia inferens* (pink rice stem borer), *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella* (Angoumois grain moth), *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera* spp.
- 10 (armyworms), *Spodoptera exigua* (beet armyworm), *Spodoptera fugiperda* (fall armyworm), *Spodoptera oridania* (southern armyworm), *Synanthedon* spp. (root borers), *Thecla basilides*, *Thermisia gemmatalis*, *Tineola bisselliella* (webbing clothes moth), *Trichoplusia ni* (cabbage looper), *Tuta absoluta*, *Yponomeuta* spp., *Zeuzera coffeae* (red branch borer), and *Zeuzera pyrina* (leopard moth).

- 15 In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Mallophaga (chewing lice)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Bovicola ovis* (sheep biting louse), *Menacanthus stramineus* (chicken body louse), and *Menopon gallinea* (common hen house).

- In another embodiment, the invention disclosed in this document can be
- 20 used to control **Orthoptera (grasshoppers, locusts, and crickets)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Anabrus simplex* (Mormon cricket), *Gryllotalpidae* (mole crickets), *Locusta migratoria*, *Melanoplus* spp. (grasshoppers), *Microcentrum retinerve* (angularwinged katydid), *Pterophylla* spp. (katydids), *Chistocerca gregaria*, *Scudderia furcata* (forktailed bush katydid),
- 25 and *Valanga nigricornis*.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Phthiraptera (sucking lice)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Haematopinus* spp. (cattle and hog lice), *Linognathus ovillus* (sheep louse), *Pediculus humanus capitis* (human body louse), *Pediculus humanus humanus* (human body lice), and *Pthirus pubis* (crab louse),

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Siphonaptera (fleas)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Ctenocephalides canis* (dog flea), *Ctenocephalides felis* (cat flea), and *Pulex irritans* (human flea).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Thysanoptera (thrips)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Frankliniella fusca* (tobacco thrips), *Frankliniella occidentalis* (western flower thrips), *Frankliniella shultzei* *Frankliniella williamsi* (corn thrips), *Heliothrips haemorrhaidalis* (greenhouse thrips), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Scirtothrips citri* (citrus thrips), *Scirtothrips dorsalis* (yellow tea thrips), *Taeniothrips rhopalantennalis*, and *Thrips* spp.

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Thysanura (bristletails)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Lepisma* spp. (silverfish) and *Thermobia* spp. (firebrats).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Acarina (mites and ticks)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Acarapsis woodi* (tracheal mite of honeybees), *Acarus* spp. (food mites), *Acarus siro* (grain mite), *Aceria mangiferae* (mango bud

mite), *Aculops* spp., *Aculops lycopersici* (tomato russet mite), *Aculops pelekasi*,
Aculus pelekassi, *Aculus schlechtendali* (apple rust mite), *Amblyomma*
americanum (lone star tick), *Boophilus* spp. (ticks), *Brevipalpus obovatus* (privet
5 mites), *Brevipalpus phoenicis* (red and black flat mite), *Demodex* spp. (mange
mites), *Dermacentor* spp. (hard ticks), *Dermacentor variabilis* (american dog
tick), *Dermatophagoides pteronyssinus* (house dust mite), *Eotetranychus* spp.,
Eotetranychus carpini (yellow spider mite), *Epitimerus* spp., *Eriophyes* spp.,
Ixodes spp. (ticks), *Metatetranychus* spp., *Notoedres cati*, *Oligonychus* spp.,
Oligonychus coffee, *Oligonychus ilicus* (southern red mite), *Panonychus* spp.,
10 *Panonychus citri* (citrus red mite), *Panonychus ulmi* (European red mite),
Phyllocoptruta oleivora (citrus rust mite), *Polyphagotarsonemus latus* (broad
mite), *Rhipicephalus sanguineus* (brown dog tick), *Rhizoglyphus* spp. (bulb
mites), *Sarcoptes scabiei* (itch mite), *Tegolophus perseae*, *Tetranychus* spp.,
Tetranychus urticae (twospotted spider mite), and *Varroa destructor* (honey bee
15 mite).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be
used to control **Nematoda (nematodes)**. A non-exhaustive list of these pests
includes, but is not limited to, *Aphelenchoides* spp. (bud and leaf & pine wood
nematodes), *Belonolaimus* spp. (sting nematodes), *Criconebella* spp. (ring
20 nematodes), *Dirofilaria immitis* (dog heartworm), *Ditylenchus* spp. (stem and bulb
nematodes), *Heterodera* spp. (cyst nematodes), *Heterodera zeae* (corn cyst
nematode), *Hirschmanniella* spp. (root nematodes), *Hoplolaimus* spp. (lance
nematodes), *Meloidogyne* spp. (root knot nematodes), *Meloidogyne incognita*
(root knot nematode), *Onchocerca volvulus* (hook-tail worm), *Pratylenchus* spp.
25 (lesion nematodes), *Radopholus* spp. (burrowing nematodes), and *Rotylenchus*
reniformis (kidney-shaped nematode).

In another embodiment, the invention disclosed in this document can be used to control **Symphyla (symphylans)**. A non-exhaustive list of these pests includes, but is not limited to, *Scutigera immaculata*.

For more detailed information consult "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" by Arnold Mallis, 9th Edition, copyright 2004 by GIE Media Inc.

MIXTURES

Some of the pesticides that can be employed beneficially in combination with the invention disclosed in this document include, but are not limited to the following:

1,2 dichloropropane, 1,3 dichloropropene,

abamectin, acephate, acequinocyl, acetamiprid, acethion, acetoprole, acrinathrin, acrylonitrile, alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, aldrin, allethrin, allosamidin, allyxcarb, alpha cypermethrin, alpha ecdysone, amidithion, amidoflumet, aminocarb, amiton, amitraz, anabasine, arsenous oxide, athidathion, azadirachtin, azamethiphos, azinphos ethyl, azinphos methyl, azobenzene, azocyclotin, azothoate,

barium hexafluorosilicate, barthrin, benclotiaz, bendiocarb, benfuracarb, benomyl, benoxafos, bensultap, benzoximate, benzyl benzoate, beta cyfluthrin, beta cypermethrin, bifenazate, bifenthrin, binapacryl, bioallethrin, bioethanomethrin, biopermethrin, bistrifluron, borax, boric acid, bromfenvinfos, bromo DDT, bromocyclen, bromophos, bromophos ethyl, bromopropylate, bufencarb, buprofezin, butacarb, butathiofos, butocarboxim, butonate, butoxycarboxim,

- cadusafos, calcium arsenate, calcium polysulfide, camphechlor, carbanolate, carbaryl, carbofuran, carbon disulfide, carbon tetrachloride, carbophenothion, carbosulfan, cartap, chinomethionat, chlorantraniliprole, chlorbenside, chlorbicyclen, chlordane, chlordecone, chlordimeform,
- 5 chlorethoxyfos, chlorfenapyr, chlorfenethol, chlorfenson, chlorfensulphide, chlorfenvinphos, chlorfluazuron, chlormephos, chlorobenzilate, chloroform, chloromebuform, chloromethiuron, chloropicrin, chloropropylate, chlorphoxim, chlorprazophos, chlorpyrifos, chlorpyrifos methyl, chlorthiophos, chromafenozide, cinerin I, cinerin II, cismethrin, cloethocarb, clofentezine, closantel, clothianidin,
- 10 copper acetoarsenite, copper arsenate, copper naphthenate, copper oleate, coumaphos, coumithoate, crotamiton, crotoxyphos, cruentaren A & B, crufomate, cryolite, cyanofenphos, cyanophos, cyanthoate, cyclethrin, cycloprothrin, cyenopyrafen, cyflumetofen, cyfluthrin, cyhalothrin, cyhexatin, cypermethrin, cyphenothrin, cyromazine, cythioate,
- 15 d-limonene, dazomet, DBCP, DCIP, DDT, decarbofuran, deltamethrin, demephion, demephion O, demephion S, demeton, demeton methyl, demeton O, demeton O methyl, demeton S, demeton S methyl, demeton S methylsulphon, diafenthion, dialifos, diamidafos, diazinon, dicapthon, dichlofenthion, dichlofluanid, dichlorvos, dicofol, dicresyl, dicrotophos, dicyclanil, dieldrin,
- 20 dienochlor, diflovidazin, diflubenzuron, dilor, dimefluthrin, dimefox, dimetan, dimethoate, dimethrin, dimethylvinphos, dimetilan, dinex, dinobuton, dinocap, dinocap 4, dinocap 6, dinoceton, dinopenton, dinoprop, dinosam, dinosulfon, dinotefuran, dinoterbon, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxathion, diphenyl sulfone, disulfiram, disulfoton, dithicrofos, DNOC, dofenapyn,
- 25 doramectin,
- ecdysterone, emamectin, EMPC, empenthrin, endosulfan, endothion, endrin, EPN, epofenonane, eprinomectin, esfenvalerate, etaphos, ethiofencarb,

85

ethion, ethiprole, ethoate methyl, ethoprophos, ethyl DDD, ethyl formate, ethylene dibromide, ethylene dichloride, ethylene oxide, etofenprox, etoxazole, etrimfos, EXD,

famphur, fenamiphos, fenazaflor, fenazaquin, fenbutatin oxide,
5 fenchlorphos, fenethacarb, fenfluthrin, fenitrothion, fenobucarb, fenothiocab, fenoxacrim, fenoxycarb, fenpirithrin, fenpropathrin, fenpyroximate, fenson, fensulfothion, fenthion, fenthion ethyl, fentrifanil, fenvalerate, fipronil, flonicamid, fluacrypyrim, fluazuron, flubendiamide, flubenzimine, flucofuron, flucyclohexuron, flucythrinate, fluenetil, flufenerim, flufenoxuron, flufenprox,
10 flumethrin, fluorbenside, fluvalinate, fonofos, formetanate, formothion, formparanate, fosmethilan, fospirate, fosthiazate, fosthietan, fosthietan, furathiocab, furethrin, furfural,

gamma cyhalothrin, gamma HCH,

halfenprox, halofenozide, HCH, HEOD, heptachlor, heptenophos,
15 heterophos, hexaflumuron, hexythiazox, HHDN, hydramethylnon, hydrogen cyanide, hydroprene, hyquincarb,

imicyafos, imidacloprid, imiprothrin, indoxacarb, iodomethane, IPSP, isamidofos, isazofos, isobenzan, isocarbophos, isodrin, isofenphos, isoprocab, isoprothiolane, isothioate, isoxathion, ivermectin

20 jasmolin I, jasmolin II, jodfenphos, juvenile hormone I, juvenile hormone II, juvenile hormone III,

kelevan, kinoprene,

lambda cyhalothrin, lead arsenate, lepimectin, leptophos, lindane, lirimfos, lufenuron, lythidathion,

malathion, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarphon, menazon, mephosfolan, mercurous chloride, mesulfen, mesulfenfos, metaflumizone, metam, methacrifos, methamidophos, methidathion, methiocarb, methocrotophos, methomyl, methoprene, methoxychlor, methoxyfenozide, methyl bromide, methyl
5 isothiocyanate, methylchloroform, methylene chloride, metofluthrin, metolcarb, metoxadiazone, mevinphos, mexacarbate, milbemectin, milbemycin oxime, mipafox, mirex, MNAF, monocrotophos, morphothion, moxidectin,

naftalofos, naled, naphthalene, nicotine, nifluridide, nikkomycins, nitenpyram, nithiazine, nitrilacarb, novaluron, noviflumuron,

10 omethoate, oxamyl, oxydemeton methyl, oxydeprofos, oxydisulfoton,

paradichlorobenzene, parathion, parathion methyl, penfluron, pentachlorophenol, permethrin, phenkapton, phenothrin, phenthoate, phorate, phosalone, phosfolan, phosmet, phosnichlor, phosphamidon, phosphine, phosphocarb, phoxim, phoxim methyl, pirimetaphos, pirimicarb, pirimiphos ethyl,
15 pirimiphos methyl, potassium arsenite, potassium thiocyanate, pp' DDT, prallethrin, precocene I, precocene II, precocene III, primidophos, proclonol, profenofos, profluthrin, promacyl, promecarb, propaphos, propargite, propetamphos, propoxur, prothidathion, prothiofos, prothoate, protrifenbute, pyraclofos, pyrafluprole, pyrazophos, pyresmethrin, pyrethrin I, pyrethrin II,
20 pyridaben, pyridalyl, pyridaphenthion, pyrifluquinazon, pyrimidifen, pyrimitate, pyriprole, pyriproxyfen,

quassia, quinalphos, quinalphos, quinalphos methyl, quinothion, quantifies,

rafoxanide, resmethrin, rotenone, ryania,

25 sabadilla, schradan, selamectin, silafluofen, sodium arsenite, sodium fluoride, sodium hexafluorosilicate, sodium thiocyanate, sophamide, spinetoram,

87

spinosad, spirotetramat, spiromesifen, spirotetramat, sulcofuron, sulfiram, sulfluramid, sulfotep, sulfur, sulfuric acid, sulprofos,

tau fluvalinate, tazimcarb, TDE, tebufenozide, tebufenpyrad, tebupirimfos, teflubenzuron, tefluthrin, temephos, TEPP, terallethrin, terbufos, 5 tetrachloroethane, tetrachlorvinphos, tetradifon, tetramethrin, tetranactin, tetrasul, theta cypermethrin, thiacloprid, thiamethoxam, thicofos, thiocarbonyl, thiocyclam, thiodicarb, thiofanox, thiometon, thionazin, thioquinox, thiosultap, thuringiensin, tolfenpyrad, tralomepridin, transfluthrin, transpermethrin, triarathene, triazamate, triazophos, trichlorfon, trichlorometaphos 3, trichloronate, trifenofos, 10 triflumuron, trimethacarb, triprene,

vamidothion, vamidothion, vaniliprole, vaniliprole,

XMC, xylylcarb,

zeta cypermethrin and zolaprofos.

Additionally, any combination of the above pesticides can be used.

15 The invention disclosed in this document can also be used with herbicides and fungicides, both for reasons of economy and synergy.

The invention disclosed in this document can be used with antimicrobials, bactericides, defoliants, safeners, synergists, algaecides, attractants, desiccants, pheromones, repellants, animal dips, avicides, disinfectants, semiochemicals, and 20 molluscicides (these categories not necessarily mutually exclusive) for reasons of economy, and synergy.

For more information consult "Compendium of Pesticide Common Names" located at <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html> as of the filing

date of this document. Also consult "The Pesticide Manual" 14th Edition, edited by C D S Tomlin, copyright 2006 by British Crop Production Council.

SYNERGISTIC MIXTURES

The invention disclosed in this document can be used with other
5 compounds such as the ones mentioned under the heading "Mixtures" to form synergistic mixtures where the mode of action of the compounds in the mixtures are the same, similar, or different.

Examples of mode of actions include, but are not limited to: acetyl choline
esterase inhibitor; sodium channel modulator; chitin biosynthesis inhibitor;
10 GABA-gated chloride channel antagonist; GABA and glutamate-gated chloride channel agonist; acetyl choline receptor agonist; MET I inhibitor; Mg-stimulated ATPase inhibitor; nicotinic acetylcholine receptor; Midgut membrane disrupter; and oxidative phosphorylation disrupter.

Additionally, the following compounds are known as synergists and can be
15 used with the invention disclosed in this document: piperonyl butoxide, piprotal, propyl isome, sesamex, sesamolin, and sulfoxide.

FORMULATIONS

A pesticide is rarely suitable for application in its pure form. It is usually
necessary to add other substances so that the pesticide can be used at the required
20 concentration and in an appropriate form, permitting ease of application, handling, transportation, storage, and maximum pesticide activity. Thus, pesticides are formulated into, for example, baits, concentrated emulsions, dusts, emulsifiable concentrates, fumigants, gels, granules, microencapsulations, seed treatments, suspension concentrates, suspoemulsions, tablets, water soluble liquids, water

dispersible granules or dry flowables, wettable powders, and ultra low volume solutions.

For further information on formulation types see "Catalogue of pesticide formulation types and international coding system" Technical Monograph n°2, 5th Edition by CropLife International (2002).

Pesticides are applied most often as aqueous suspensions or emulsions prepared from concentrated formulations of such pesticides. Such water-soluble, water-suspendable, or emulsifiable formulations, are either solids, usually known as wettable powders, or water dispersible granules, or liquids usually known as emulsifiable concentrates, or aqueous suspensions. Wettable powders, which may be compacted to form water dispersible granules, comprise an intimate mixture of the pesticide, a carrier, and surfactants. The concentration of the pesticide is usually from about 10% to about 90% by weight. The carrier is usually chosen from among the attapulgite clays, the montmorillonite clays, the diatomaceous earths, or the purified silicates. Effective surfactants, comprising from about 0.5% to about 10% of the wettable powder, are found among sulfonated lignins, condensed naphthalenesulfonates, naphthalenesulfonates, alkylbenzenesulfonates, alkyl sulfates, and nonionic surfactants such as ethylene oxide adducts of alkyl phenols.

Emulsifiable concentrates of pesticides comprise a convenient concentration of a pesticide, such as from about 50 to about 500 grams per liter of liquid dissolved in a carrier that is either a water miscible solvent or a mixture of water-immiscible organic solvent and emulsifiers. Useful organic solvents include aromatics, especially xylenes and petroleum fractions, especially the high-boiling naphthalenic and olefinic portions of petroleum such as heavy aromatic naphtha. Other organic solvents may also be used, such as the terpenic solvents including

rosin derivatives, aliphatic ketones such as cyclohexanone, and complex alcohols such as 2-ethoxyethanol. Suitable emulsifiers for emulsifiable concentrates are chosen from conventional anionic and nonionic surfactants.

Aqueous suspensions comprise suspensions of water-insoluble pesticides
5 dispersed in an aqueous carrier at a concentration in the range from about 5% to about 50% by weight. Suspensions are prepared by finely grinding the pesticide and vigorously mixing it into a carrier comprised of water and surfactants. Ingredients, such as inorganic salts and synthetic or natural gums, may also be added, to increase the density and viscosity of the aqueous carrier. It is often most
10 effective to grind and mix the pesticide at the same time by preparing the aqueous mixture and homogenizing it in an implement such as a sand mill, ball mill, or piston-type homogenizer.

Pesticides may also be applied as granular compositions that are particularly useful for applications to the soil. Granular compositions usually
15 contain from about 0.5% to about 10% by weight of the pesticide, dispersed in a carrier that comprises clay or a similar substance. Such compositions are usually prepared by dissolving the pesticide in a suitable solvent and applying it to a granular carrier which has been pre-formed to the appropriate particle size, in the range of from about 0.5 to 3 mm. Such compositions may also be formulated by
20 making a dough or paste of the carrier and compound and crushing and drying to obtain the desired granular particle size.

Dusts containing a pesticide are prepared by intimately mixing the pesticide in powdered form with a suitable dusty agricultural carrier, such as kaolin clay, ground volcanic rock, and the like. Dusts can suitably contain from
25 about 1% to about 10% of the pesticide. They can be applied as a seed dressing, or as a foliage application with a dust blower machine.

It is equally practical to apply a pesticide in the form of a solution in an appropriate organic solvent, usually petroleum oil, such as the spray oils, which are widely used in agricultural chemistry.

Pesticides can also be applied in the form of an aerosol composition. In
5 such compositions the pesticide is dissolved or dispersed in a carrier, which is a pressure-generating propellant mixture. The aerosol composition is packaged in a container from which the mixture is dispensed through an atomizing valve.

Pesticide baits are formed when the pesticide is mixed with food or an attractant or both. When the pests eat the bait they also consume the pesticide.
10 Baits may take the form of granules, gels, flowable powders, liquids, or solids. They are use in pest harborages.

Fumigants are pesticides that have a relatively high vapor pressure and hence can exist as a gas in sufficient concentrations to kill pests in soil or enclosed spaces. The toxicity of the fumigant is proportional to its concentration and the
15 exposure time. They are characterized by a good capacity for diffusion and act by penetrating the pest's respiratory system or being absorbed through the pest's cuticle. Fumigants are applied to control stored product pests under gas proof sheets, in gas sealed rooms or buildings or in special chambers.

Pesticides can be microencapsulated by suspending the pesticide particles
20 or droplets in plastic polymers of various types. By altering the chemistry of the polymer or by changing factors in the processing, microcapsules can be formed of various sizes, solubility, wall thicknesses, and degrees of penetrability. These factors govern the speed with which the active ingredient within is released, which, in turn, affects the residual performance, speed of action, and odor of the
25 product.

Oil solution concentrates are made by dissolving pesticide in a solvent that will hold the pesticide in solution. Oil solutions of a pesticide usually provide faster knockdown and kill of pests than other formulations due to the solvents themselves having pesticidal action and the dissolution of the waxy covering of the integument increasing the speed of uptake of the pesticide. Other advantages of oil solutions include better storage stability, better penetration of crevices, and better adhesion to greasy surfaces.

Another embodiment is an oil-in-water emulsion, wherein the emulsion comprises oily globules which are each provided with a lamellar liquid crystal coating and are dispersed in an aqueous phase, wherein each oily globule comprises at least one compound which is agriculturally active, and is individually coated with a monolamellar or oligolamellar layer comprising: (1) at least one non-ionic lipophilic surface-active agent, (2) at least one non-ionic hydrophilic surface-active agent and (3) at least one ionic surface-active agent, wherein the globules having a mean particle diameter of less than 800 nanometers. Further information on the embodiment is disclosed in U.S. patent publication 20070027034 published February 1, 2007, having Patent Application serial number 11/495,228. For ease of use this embodiment will be referred to as "OIWE".

For further information consult "Insect Pest Management" 2nd Edition by D. Dent, copyright CAB International (2000). Additionally, for more detailed information consult "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" by Arnold Mallis, 9th Edition, copyright 2004 by GIE Media Inc.

OTHER FORMULATION COMPONENTS

Generally, the invention disclosed in this document when used in a formulation, such formulation can also contain other components. These components include, but are not limited to, (this is a non-exhaustive and non-
5 mutually exclusive list) wetters, spreaders, stickers, penetrants, buffers, sequestering agents, drift reduction agents, compatibility agents, anti-foam agents, cleaning agents, and emulsifiers. A few components are described forthwith.

A wetting agent is a substance that when added to a liquid increases the spreading or penetration power of the liquid by reducing the interfacial tension
10 between the liquid and the surface on which it is spreading. Wetting agents are used for two main functions in agrochemical formulations: during processing and manufacture to increase the rate of wetting of powders in water to make concentrates for soluble liquids or suspension concentrates; and during mixing of
15 a product with water in a spray tank to reduce the wetting time of wettable powders and to improve the penetration of water into water-dispersible granules. Examples of wetting agents used in wettable powder, suspension concentrate, and water-dispersible granule formulations are: sodium lauryl sulphate; sodium dioctyl sulphosuccinate; alkyl phenol ethoxylates; and aliphatic alcohol ethoxylates.

A dispersing agent is a substance which adsorbs onto the surface of a
20 particles and helps to preserve the state of dispersion of the particles and prevents them from reaggregating. Dispersing agents are added to agrochemical formulations to facilitate dispersion and suspension during manufacture, and to ensure the particles redisperse into water in a spray tank. They are widely used in wettable powders, suspension concentrates and water-dispersible granules.
25 Surfactants that are used as dispersing agents have the ability to adsorb strongly

onto a particle surface and provide a charged or steric barrier to reaggregation of particles. The most commonly used surfactants are anionic, non-ionic, or mixtures of the two types. For wettable powder formulations, the most common dispersing agents are sodium lignosulphonates. For suspension concentrates, very good
5 adsorption and stabilization are obtained using polyelectrolytes, such as sodium naphthalene sulphonate formaldehyde condensates. Tristyrylphenol ethoxylate phosphate esters are also used. Non-ionics such as alkylarylethylene oxide condensates and EO-PO block copolymers are sometimes combined with anionics as dispersing agents for suspension concentrates. In recent years, new types of very
10 high molecular weight polymeric surfactants have been developed as dispersing agents. These have very long hydrophobic 'backbones' and a large number of ethylene oxide chains forming the 'teeth' of a 'comb' surfactant. These high molecular weight polymers can give very good long-term stability to suspension concentrates because the hydrophobic backbones have many anchoring points onto
15 the particle surfaces. Examples of dispersing agents used in agrochemical formulations are: sodium lignosulphonates; sodium naphthalene sulphonate formaldehyde condensates; tristyrylphenol ethoxylate phosphate esters; aliphatic alcohol ethoxylates; alky ethoxylates; EO-PO block copolymers; and graft copolymers.

20 An emulsifying agent is a substance which stabilizes a suspension of droplets of one liquid phase in another liquid phase. Without the emulsifying agent the two liquids would separate into two immiscible liquid phases. The most commonly used emulsifier blends contain alkylphenol or aliphatic alcohol with 12 or more ethylene oxide units and the oil-soluble calcium salt of dodecylbenzene
25 sulphonic acid. A range of hydrophile-lipophile balance ("HLB") values from 8 to 18 will normally provide good stable emulsions. Emulsion stability can sometimes

95

be improved by the addition of a small amount of an EO-PO block copolymer surfactant.

A solubilizing agent is a surfactant which will form micelles in water at concentrations above the critical micelle concentration. The micelles are then able
5 to dissolve or solubilized water-insoluble materials inside the hydrophobic part of the micelle. The type of surfactants usually used for solubilization are non-ionics: sorbitan monooleates; sorbitan monooleate ethoxylates; and methyl oleate esters.

Surfactants are sometimes used, either alone or with other additives such as mineral or vegetable oils as adjuvants to spray-tank mixes to improve the
10 biological performance of the pesticide on the target. The types of surfactants used for bioenhancement depend generally on the nature and mode of action of the pesticide. However, they are often non-ionics such as: alky ethoxylates; linear aliphatic alcohol ethoxylates; aliphatic amine ethoxylates.

A carrier or diluent in an agricultural formulation is a material added to the
15 pesticide to give a product of the required strength. Carriers are usually materials with high absorptive capacities, while diluents are usually materials with low absorptive capacities. Carriers and diluents are used in the formulation of dusts, wettable powders, granules and water-dispersible granules.

Organic solvents are used mainly in the formulation of emulsifiable
20 concentrates, ULV formulations, and to a lesser extent granular formulations. Sometimes mixtures of solvents are used. The first main groups of solvents are aliphatic paraffinic oils such as kerosene or refined paraffins. The second main group and the most common comprises the aromatic solvents such as xylene and higher molecular weight fractions of C₉ and C₁₀ aromatic solvents. Chlorinated
25 hydrocarbons are useful as cosolvents to prevent crystallization of pesticides when

the formulation is emulsified into water. Alcohols are sometimes used as cosolvents to increase solvent power.

Thickeners or gelling agents are used mainly in the formulation of suspension concentrates, emulsions and suspoemulsions to modify the rheology or flow properties of the liquid and to prevent separation and settling of the dispersed particles or droplets. Thickening, gelling, and anti-settling agents generally fall into two categories, namely water-insoluble particulates and water-soluble polymers. It is possible to produce suspension concentrate formulations using clays and silicas. Examples of these types of materials, include, but are limited to, montmorillonite, e.g. bentonite; magnesium aluminum silicate; and attapulgite. Water-soluble polysaccharides have been used as thickening-gelling agents for many years. The types of polysaccharides most commonly used are natural extracts of seeds and seaweeds or are synthetic derivatives of cellulose. Examples of these types of materials include, but are not limited to, guar gum; locust bean gum; carrageenan; alginates; methyl cellulose; sodium carboxymethyl cellulose (SCMC); hydroxyethyl cellulose (HEC). Other types of anti-settling agents are based on modified starches, polyacrylates, polyvinyl alcohol and polyethylene oxide. Another good anti-settling agent is xanthan gum.

Microorganisms which cause spoilage of formulated products. Therefore preservation agents are used to eliminate or reduce their effect. Examples of such agents include, but are limited to, propionic acid and its sodium salt; sorbic acid and its sodium or potassium salts; benzoic acid and its sodium salt; p-hydroxy benzoic acid sodium salt; methyl p-hydroxy benzoate; and 1,2-benzisothiazalin-3-one (BIT).

The presence of surfactants, which lower interfacial tension, often causes water-based formulations to foam during mixing operations in production and in

application through a spray tank. In order to reduce the tendency to foam, anti-foam agents are often added either during the production stage or before filling into bottles. Generally, there are two types of anti-foam agents, namely silicones and non-silicones. Silicones are usually aqueous emulsions of dimethyl polysiloxane while the non-silicone anti-foam agents are water-insoluble oils, such as octanol and nonanol, or silica. In both cases, the function of the anti-foam agent is to displace the surfactant from the air-water interface.

For further information see "Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations" edited by D.A. Knowles, copyright 1998 by Kluwer Academic Publishers. Also see "Insecticides in Agriculture and Environment – Retrospects and Prospects" by A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, and R. Perry, copyright 1998 by Springer-Verlag.

APPLICATIONS

The actual amount of pesticide to be applied to loci of pests is not critical and can readily be determined by those skilled in the art. In general, concentrations from about 0.01 grams of pesticide per hectare to about 5000 grams of pesticide per hectare are expected to provide good control.

The locus to which a pesticide is applied can be any locus inhabited by an pest, for example, vegetable crops, fruit and nut trees, grape vines, ornamental plants, domesticated animals, the interior or exterior surfaces of buildings, and the soil around buildings.

Generally, with baits, the baits are placed in the ground where, for example, termites can come into contact with the bait. Baits can also be applied to a surface of a building, (horizontal, vertical, or slant, surface) where, for example, ants, termites, cockroaches, and flies, can come into contact with the bait.

Because of the unique ability of the eggs of some pests to resist pesticides repeated applications may be desirable to control newly emerged larvae.

Systemic movement of pesticides in plants may be utilized to control pests on one portion of the plant by applying the pesticides to a different portion of the plant. For example, control of foliar-feeding insects can be controlled by drip irrigation or furrow application, or by treating the seed before planting. Seed treatment can be applied to all types of seeds, including those from which plants genetically transformed to express specialized traits will germinate. Representative examples include those expressing proteins toxic to invertebrate pests, such as *Bacillus thuringiensis* or other insecticidal toxins, those expressing herbicide resistance, such as "Roundup Ready" seed, or those with "stacked" foreign genes expressing insecticidal toxins, herbicide resistance, nutrition-enhancement or any other beneficial traits. Furthermore, such seed treatments with the invention disclosed in this document can further enhance the ability of a plant to better withstand stressful growing conditions. This results in a healthier, more vigorous plant, which can lead to higher yields at harvest time.

The invention disclosed in this document is suitable for controlling endoparasites and ectoparasites in the veterinary medicine sector or in the field of animal keeping. Compounds according to the invention are applied here in a known manner, such as by oral administration in the form of, for example, tablets, capsules, drinks, granules, by dermal application in the form of, for example, dipping, spraying, pouring on, spotting on, and dusting, and by parenteral administration in the form of, for example, an injection.

The invention disclosed in this document can also be employed advantageously in livestock keeping, for example, cattle, sheep, pigs, chickens, and geese. Suitable formulations are administered orally to the animals with the

drinking water or feed. The dosages and formulations that are suitable depend on the species.

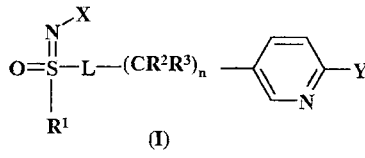
The invention disclosed in this document can also be used

Before a pesticide can be used or sold commercially, such pesticide
5 undergoes lengthy evaluation processes by various governmental authorities
(local, regional, state, national, international). Voluminous data requirements are
specified by regulatory authorities and must be addressed through data generation
and submission by the product registrant or by another on the product registrant's
behalf. These governmental authorities then review such data and if a
10 determination of safety is concluded, provide the potential user or seller with
product registration approval. Thereafter, in that locality where the product
registration is granted and supported, such user or seller may use or sell such
pesticide.

The headings in this document are for convenience only and must not
15 **be used to interpret any portion thereof.**

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A process for increasing plant vigor, said process comprising contacting a composition comprising a compound having the following general formula:



5 wherein

X represents NO₂, CN or COOR⁴;

L represents a single bond or R¹, S and L taken together represents a 4-, 5- or 6-membered ring;

R¹ represents (C₁-C₄) alkyl;

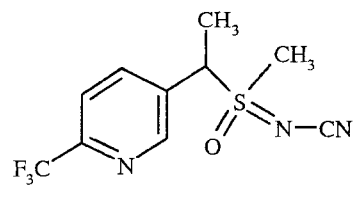
10 R² and R³ independently represent hydrogen, methyl, ethyl, fluoro, chloro or bromo;

n is an integer from 0-3;

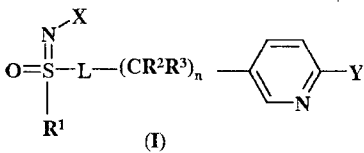
Y represents (C₁-C₄) haloalkyl; and

R⁴ represents (C₁-C₃) alkyl with seeds prior to planting said seeds.

15 2. A process according to claim 1 wherein said compound is



3. A composition comprising a seed and a compound having the following general formula:



wherein

5 X represents NO₂, CN or COOR⁴;

L represents a single bond or R¹, S and L taken together represents a 4-, 5- or 6-membered ring;

R¹ represents (C₁-C₄) alkyl;

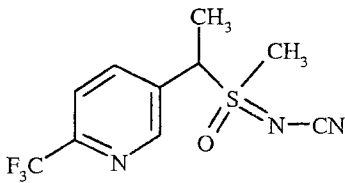
10 R² and R³ independently represent hydrogen, methyl, ethyl, fluoro, chloro or bromo;

n is an integer from 0-3;

Y represents (C₁-C₄) haloalkyl; and

R⁴ represents (C₁-C₃) alkyl.

4. A composition according to claim 3 wherein said compound is



15

AUMENTO DEL VIGOR DE LA PLANTA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional U.S. 60/961,319, presentada en Julio 20, 2007, cuya descripción completa se incorpora como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10

La invención descrita en este documento se relaciona con el campo de pesticidas, su uso para controlar plagas y su uso para el aumento del vigor de la planta.

15

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

Las plagas causan millones de muertes humanas en todo el mundo cada año.

20

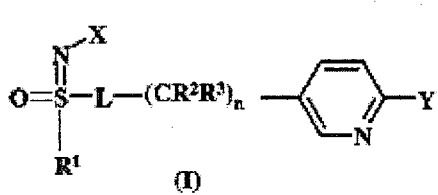
Adicionalmente, hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. **La agricultura pierde la cantidad de miles de millones de dólares Estadounidenses cada año.** Las termitas causan daños a varias estructuras tales como casas. **Estas pérdidas por daños por termitas ascienden a miles de millones de dólares Estadounidenses cada año.** Como
25 nota final, muchas plagas de los alimentos almacenados se comen y adulteran los alimentos almacenados. **Estas pérdidas de alimentos almacenados ascienden**

a miles de millones de dólares Estadounidenses cada año, pero más importante privan a la gente de los alimentos necesarios.

Hay una aguda necesidad de nuevos pesticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los pesticidas de uso corriente. Cientos de especies de insectos son resistentes a uno o más pesticidas. Es bien conocido el desarrollo de resistencia a algunos de los pesticidas más viejos, como el DDT, los carbamatos y los organofosforados. Pero incluso han desarrollado resistencia a algunos de los nuevos pesticidas. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos pesticidas y, particularmente de pesticidas que tengan nuevos modos de acción. Adicionalmente, son especialmente necesarios pesticidas que puedan aumentar el vigor de la planta.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace sencillo o R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R^1 representa alquilo (C_1-C_4);

R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro o bromo;

5

n es un entero de 0-3 ;

Y representa haloalquilo (C_1-C_4); y

10

R^4 representa alquilo (C_1-C_3).

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

(1) Compuestos de fórmula (I) en donde X es NO_2 o CN , más preferiblemente CN .

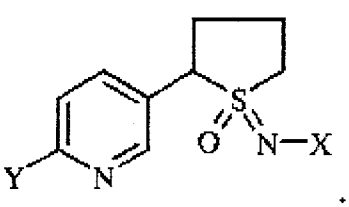
15

(2) Compuestos de fórmula (I) en donde Y es CF_3 .

(3) Compuestos de fórmula (I) en donde R^2 y R^3 independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

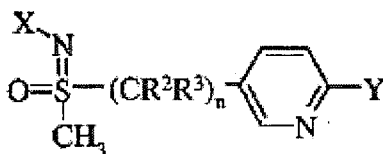
20

(4) Compuestos de fórmula (I) en donde R^1 , S y L tomados juntos forman un anillo saturado de 5 miembros, y n es 0, es decir, que tiene la estructura



25

(5) Compuestos de fórmula (I) en donde R^1 representa CH_3 y L representa un enlace sencillo, es decir, que tiene la estructura



en donde $n=1-3$, más preferiblemente $n=1$.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que la mayoría de los compuestos preferidos son aquellos que generalmente se componen de combinaciones de las anteriores clases preferidas.

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos descritos aquí se describen en la solicitud de patente U.S. número de serie 11/704,842 presentada en Febrero 9, 2007, la descripción completa de la cual se incorpora como referencia.

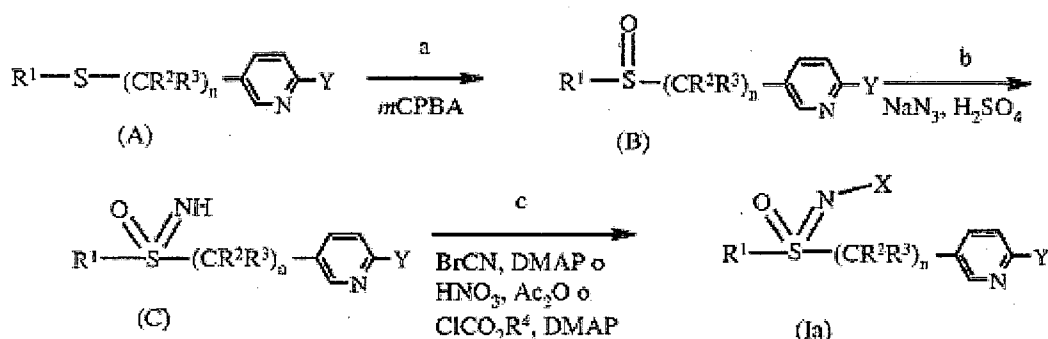
A lo largo de este documento, todas las temperaturas se dan en grados Celsius, y todos los porcentajes son porcentajes en peso a menos que se indique de otra forma.

A menos que se limite específicamente de otra forma, el término alquilo (que incluye términos derivados tal como alcoxi), como se utiliza aquí, incluyen grupos de cadena recta, cadena ramificada, y cíclicos. Así, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo, y ciclopropilo. El término haloalquilo incluye grupos alquilo sustituidos conde uno a el máximo número posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo, siendo preferido el flúor.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los varios estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Así los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Se pueden obtener los estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas mediante procedimientos sintéticos selectivos, mediante procedimientos sintéticos convencionales utilizando materiales de partida resueltos o mediante procedimientos de resolución convencionales.

Los compuestos de fórmula (Ia), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y Y son como se definió previamente y L es un enlace sencillo, se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el Esquema A:

Esquema A



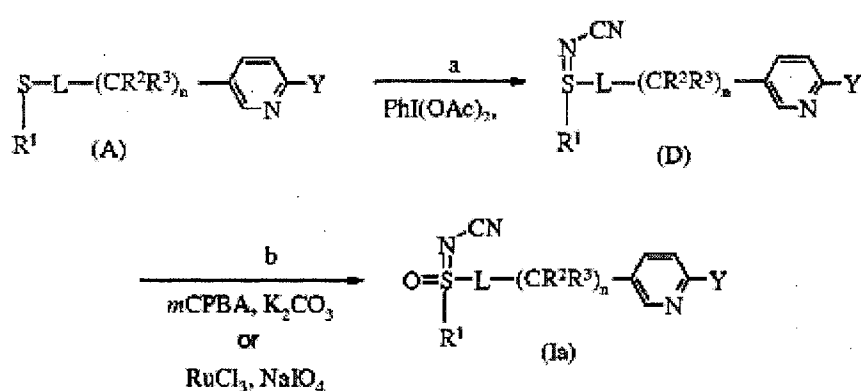
En la etapa **a** del Esquema A, se oxida sulfuro de la fórmula (A) con ácido meta-cloroperoxibenzoico (mCPBA) en un disolvente polar por debajo de 0° C para proporcionar sulfóxido de fórmula (B). En la mayoría de casos, el diclorometano es el disolvente preferido para la oxidación.

En la etapa **b** del Esquema A, se le hace iminación al sulfóxido (B) con azida de sodio en la presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente aprótico bajo calentamiento para proporcionar sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de casos, el cloroformo es el disolvente preferido para esta reacción.

En la etapa **c** del Esquema A, se le hace cinación al nitrógeno de la sulfoximina (C) con bromuro de cianógeno en la presencia de una base, o se nitra con ácido nítrico en la presencia de anhídrido acético bajo temperatura ligeramente elevada, o se carboxila cloroformato de alquilo (R⁴) en la presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proporcionar sulfoximina N-sustituida (Ia). Se requiere la base para cianación eficiente y carboxilación y se prefiere la base DMAP, mientras que se utiliza ácido sulfúrico como catalizador para reacción de nitración eficiente.

Los compuestos de fórmula (Ia), en donde X representa CN y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y Y son como se definió previamente, se pueden preparar mediante el método moderado y eficiente ilustrado en el Esquema B.

5 Esquema B

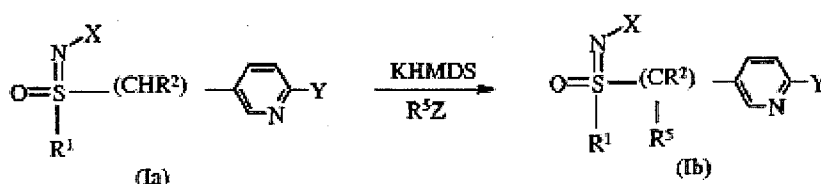


En la etapa **a** del Esquema B, se oxida el sulfuro con diacetato de yodobenceno en la presencia de cianamida a 0° C para dar sulfilimina (D). Se puede llevar a cabo la reacción en un disolvente aprótico polar como CH_2Cl_2 .

En la etapa **b** del Esquema B, se oxida la sulfilimina (D) con mCPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez de mCPBA. Se utilizan disolventes polares próticos tal como etanol y agua para incrementar la solubilidad del material de partida sulfinimida y la base empleada. La sulfilimina (D) también se puede oxidar con solución de peryodinato de sodio o potasio acuosa en la presencia de catalizador hidrato de tricloruro de rutenio o catalizadores similares. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser el disolvente aprótico polar tal como CH_2Cl_2 , cloroformo, o acetonitrilo.

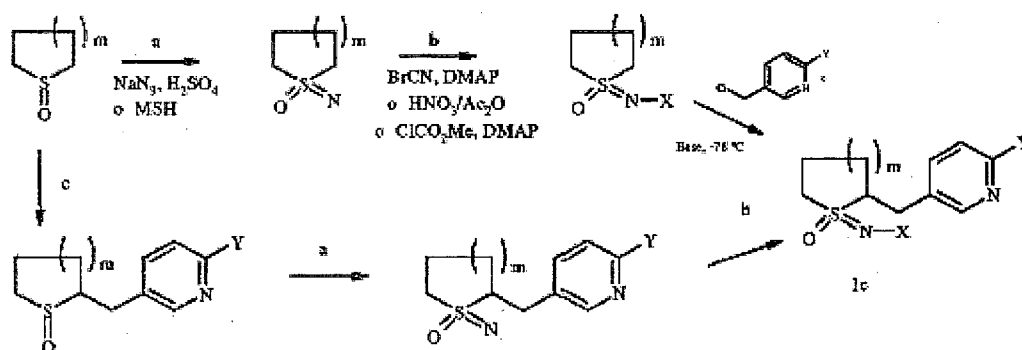
El α -carbono de la sulfoximina N-sustituida de fórmula (Ia), es decir, $n = 1$, $R^3 = H$ en el grupo (CR^2R^3) adyacente a la función sulfoximina N-sustituida se puede alquilar adicionalmente o halogenar (R) en la presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDs) para dar sulfoximina N-sustituidas de fórmula (Ib), en donde R^1, R^2, R^3, R^4, X, L y Y son como se definió previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como se ilustra en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro ($R^5 = \text{alquilo}$), bencenosulfonimida ($R^5 = F$), tetracloroetano ($R^5 = Cl$), y tetrafluoroetano ($R^5 = Br$).

Esquema C



Los compuestos de sulfoximina de fórmula (Ic) en donde R^1, S y L tomados juntos forman un anillo de 4, 5 o 6 miembros saturado y $n = 1$ se puede preparar mediante los métodos ilustrados en el Esquema D en donde X y Y son como se definió previamente 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, se hace iminación del sulfóxido con azida de sodio en la presencia de ácido sulfúrico concentrado o con O-mesitilsulfonilhidroxilamina en un disolvente aprótico polar para proporcionar sulfoximina. El cloroformo o diclorometano son los disolventes preferidos.

En la etapa **b** del Esquema D, similar a la etapa **c** del Esquema A, se le hace cinación al nitrógeno de sulfoximina con bromuro de cianógeno, o se nitra con ácido nítrico seguido por tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o se carboxila con cloroformato de metilo en la presencia de una base tal como DMAP para proporcionar sulfoximina cíclica N-sustituida. Se requiere la base para cianación eficiente y carboxilación y se prefiere la base DMAP, mientras que se utiliza ácido sulfúrico como catalizador para reacción de nitración eficiente.

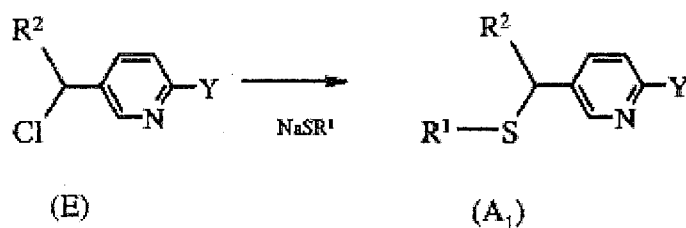
En la etapa **c** del Esquema D, se puede alquilar el α -carbono de sulfoximina N-sustituida con un haluro de metilo heteroaromático en la presencia de una base tal como KHMDS o butil litio (BuLi) para dar las sulfoximinas N-sustituidas deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ic) se pueden preparar mediante una primera α -alquilación de sulfóxidos para dar α -sulfóxidos sustituidos y luego una iminación del sulfóxido seguido por N-sustitución de la sulfoximina resultante al utilizar las etapas **c**, **a** y **b** respectivamente como se describió anteriormente para el Esquema D.

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

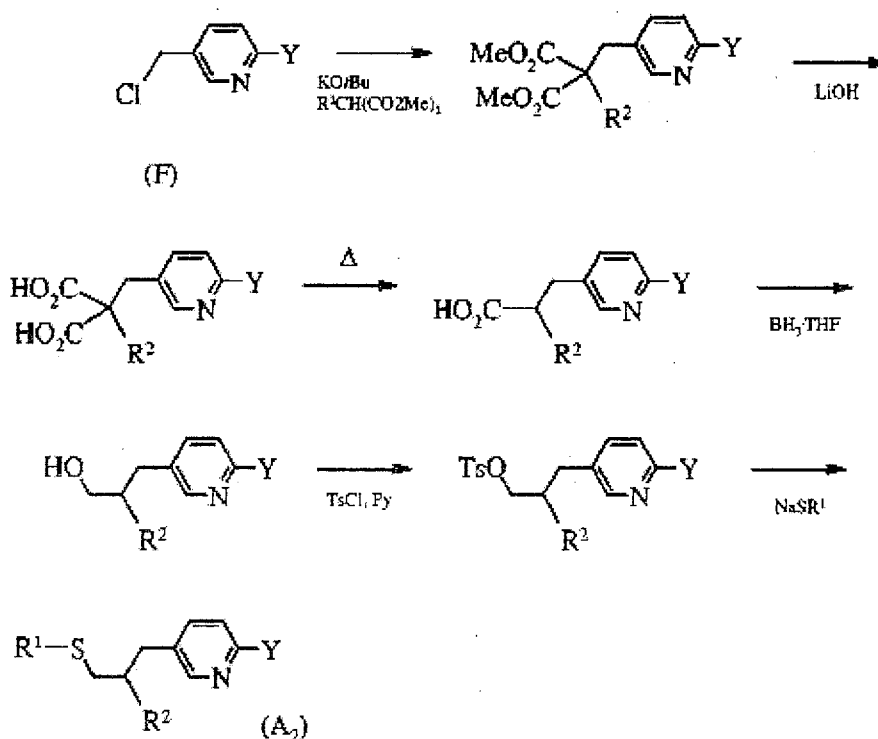
En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A₁), en donde R¹, R² y Y son como se definió previamente, n= 1, y R³ = H, se pueden preparar a partir del cloruro de fórmula (E) mediante sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquil tiol.

Esquema E



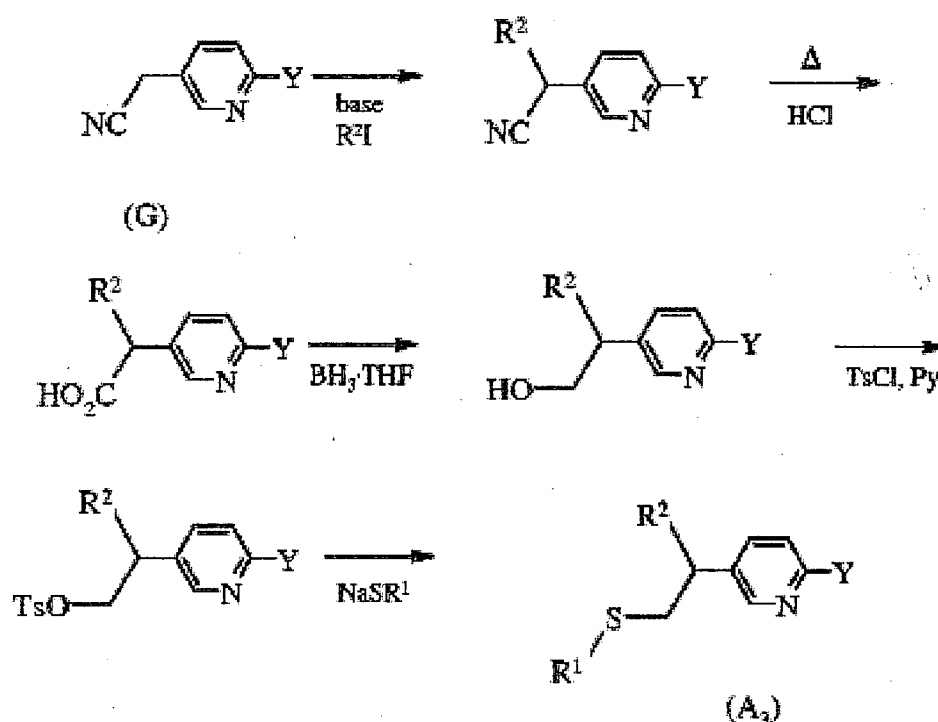
En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A₂), en donde R¹, R² y Y son como se definió previamente, n=3, y R³ = H, se pueden preparar a partir del cloruro de fórmula (F) al hacer reaccionar con un 2-malonato de metilo monosustituido en la presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio para proporcionar malonato de 2,2-disustituido, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, la descarboxilación del diácido mediante calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro de tosilo) en la presencia de una base similar a piridina para dar un tosilato y reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseada.

Esquema F



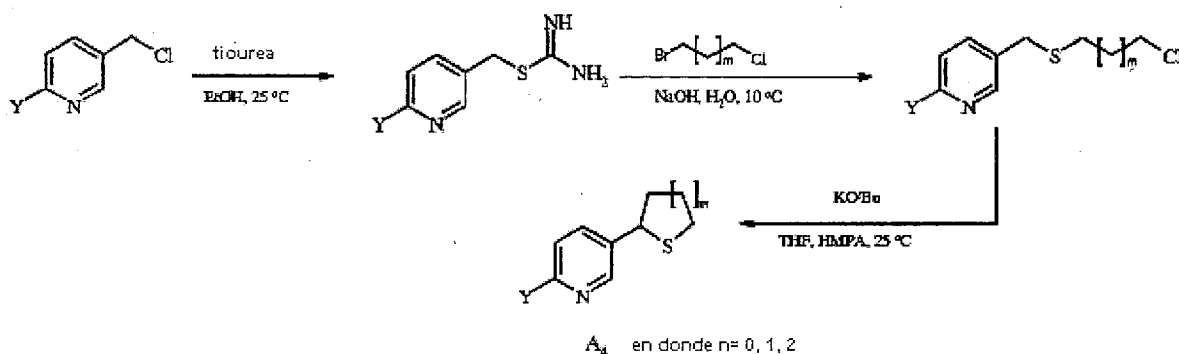
En el Esquema G, se puede preparar el sulfuro de fórmula (A₃), en donde R¹, R² y Y son como se definió previamente, n=2, y R³ = H, a partir del nitrilo de fórmula (G) mediante desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar nitrilo α-alquilado, hidrólisis del nitrilo α-alquilado en la presencia de un ácido fuerte similar a HCl para dar un ácido, reducción del ácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proporcionar un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de tosilo en la presencia de una base similar a piridina para dar un tosilato y reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseada.

Esquema G



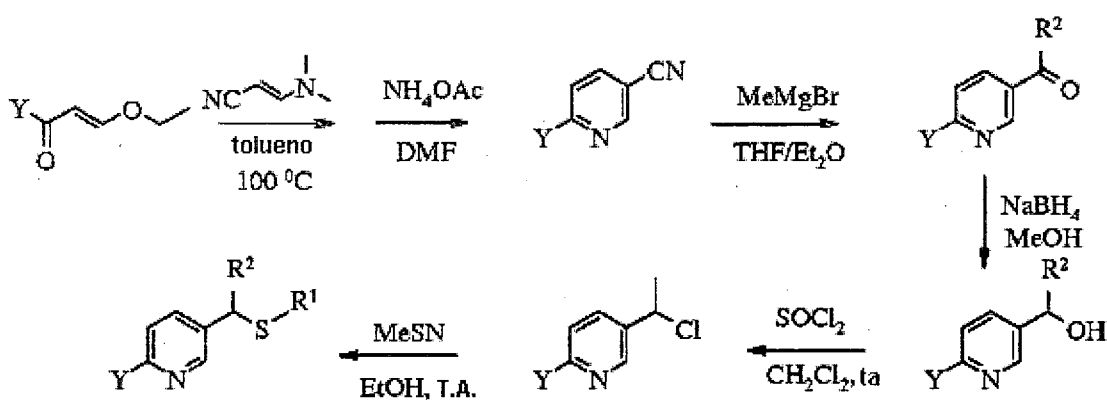
En el Esquema H, se puede preparar el sulfuro de fórmula (A₄), en donde R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5, o 6 miembros (m = 0, 1, o 2) y n es 0 a partir del clorometil piridina sustituida correspondiente mediante tratamiento con tiourea, hidrólisis y posterior alquilación con el bromo cloroalcano apropiado (m = 0, 1, o 2) bajo condiciones de base acuosa, y ciclización en la presencia de una base similar a t-butoxido de potasio en un disolvente aprótico polar tal como THF.

Esquema H



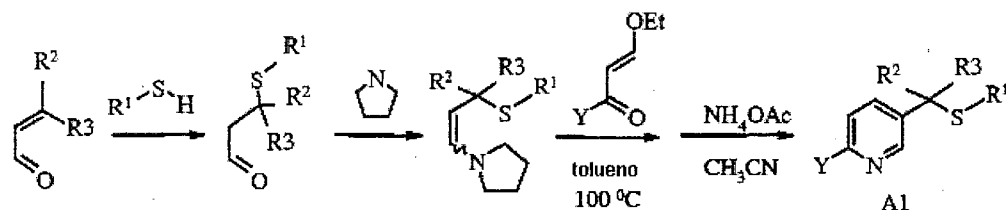
Se pueden preparar los sulfuros de fórmula (A₁), en donde R¹, R² = CH₃, Y como se definió previamente, y R³ = H, alternativamente por vía de métodos ilustrados en el Esquema I. De acuerdo con lo anterior, la enona apropiado se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y se cicliza con acetato de amonio en DMF para proporcionar el nicotinonitrilo 6-sustituido. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, reducción con borohidruro de sodio, clorinación con cloruro de tionilo, y sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquil tiol proporcionan los sulfuros deseados (A₁).

Esquema I



Se pueden preparar sulfuros de fórmula (A₁), en donde R¹ = metilo o etilo, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo, y Y es como se definió previamente por vía de una variación del Esquema I, representado en el Esquema J, en donde las enaminas, formadas a partir de la adición de una amina, por ejemplo, pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos α,β-insaturados apropiadamente sustituidos, se acoplan con enonas sustituidas y se ciclizan con acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar los sulfuros deseados (A₁).

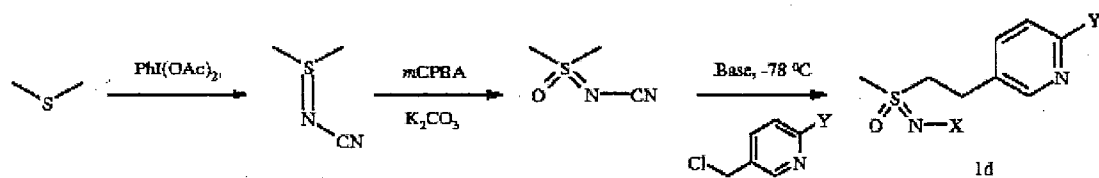
Esquema J



5. Los compuestos de sulfoximina de la fórmula (Id) en donde $n = 2$, R^1 y R^2 son hidrógeno, L es un enlace sencillo, y X y Y son como se definió previamente se puede preparar mediante el método ilustrado en el Esquema K. Se oxida dimetilsulfuro con diacetato de yodobenceno en la presencia de cianamida a 0°C para dar la sulfilimina correspondiente. La reacción se puede llevar a cabo en un
- 10 disolvente aprótico polar similar a CH_2Cl_2 o THF. Luego se oxida la sulfilimina con mCPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez de mCPBA. Se utilizan disolventes polares próticos tal como etanol y agua para incrementar la solubilidad del material de partida sulfinimida y la base empleada. El α -carbono de la sulfoximina N-sustituida se puede alquilar con un
- 15 haluro de metilo heteroaromático en la presencia de una base tal como KHMDS o butil litio (BuLi) para dar la sulfoximina N-sustituida deseada. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

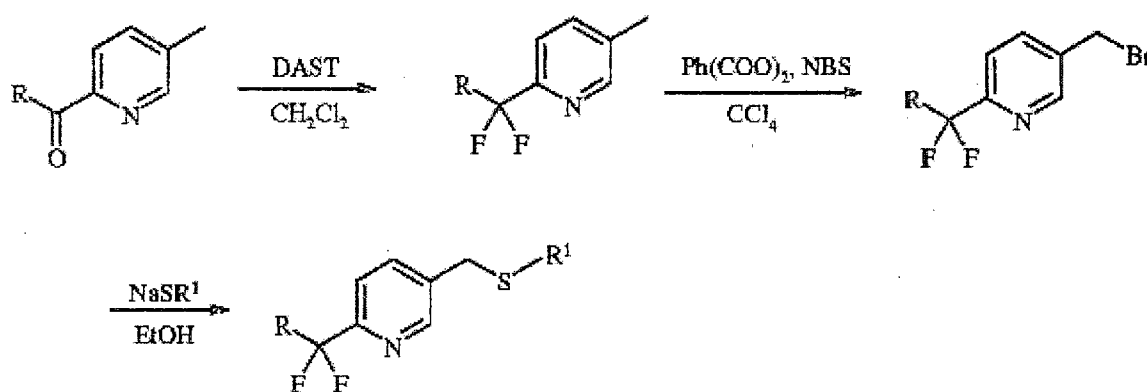
Esquema K

20



En el Esquema L, se pueden preparar sulfuros de fórmula (A₁), en donde Y es un grupo fluoroalquilo, R¹ es como se definió previamente, y n= 1 a partir de la 6-acilpiridina o 6-formil piridina mediante reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST). La halogenación del grupo 3-metilo con NBS seguido por sustitución nucleófila con la sal de sodio de un alquil tiol proporciona el sulfuro deseado.

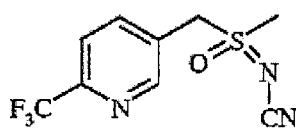
Esquema L



EJEMPLOS

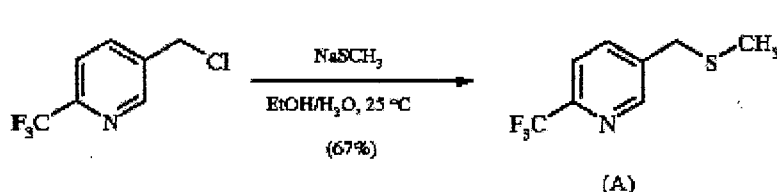
Los ejemplos son para propósitos de ilustración y no se constituyen como limitantes de la invención descrita en este documento a solo las modalidades descritas en estos ejemplos.

Ejemplo I. Preparación de [(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (1)



(1)

(A)

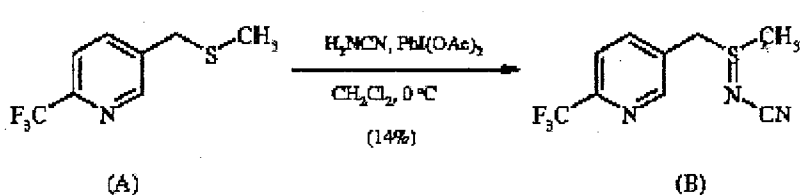


5

A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5.1 g, 26 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO; 20 mL) se agrega en una porción tiometóxido de sodio (1.8 g, 26 mmol). Se observa una reacción exotérmica violenta que resulta en que se torne la reacción oscura. La reacción se agita durante 1 hr, luego se agrega lentamente tiometóxido de sodio adicional (0.91 g, 13 mmol). La reacción se agita durante la noche, después de lo cual se vierte en H₂O y se agregan varias gotas de HCl conc. La mezcla se extrae con Et₂O (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas, se lavan con solución salina, se secan sobre MgSO₄ y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (Prep 500, 10% de acetona/hexanos) para proporcionar el sulfuro (A) como un aceite amarillo pálido (3.6 g, 67%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H); GC-MS: masa calculada para C₈H₈F₃NS [M]⁺ 207. Encontrado 207.

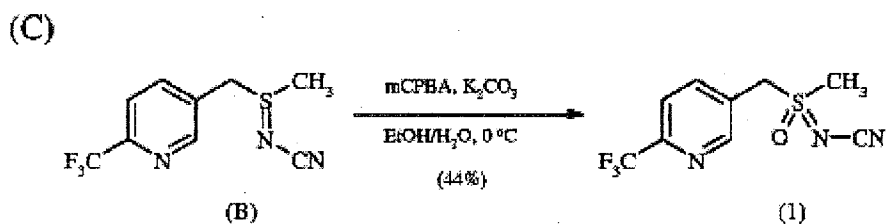
20

(B)



(B)

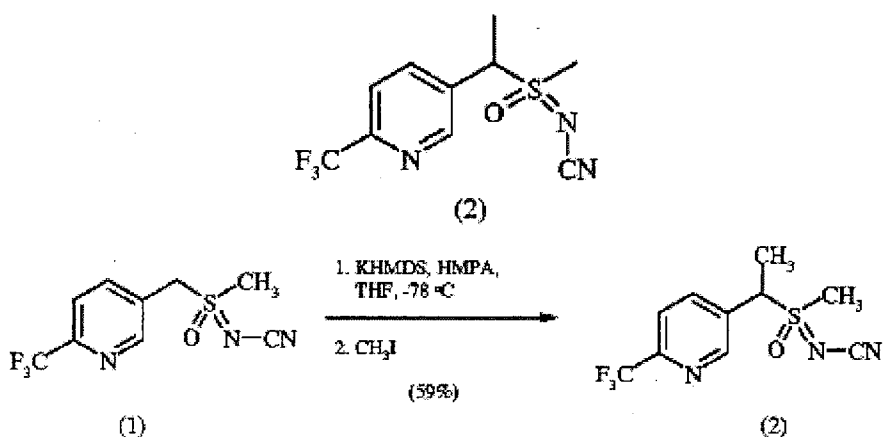
A una solución de sulfuro (A) (3.5 g, 17 mmol) y cianamida (1.4 mg, 34 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C se agrega yodobencenodiacetato (11.0 g, 34 mmol) todo de una vez. La reacción se agita durante 30 min, luego se le permite calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluye con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con H_2O . La capa acuosa se extrae con acetato de etilo (4 x 50 mL), y las capas de CH_2Cl_2 y acetato de etilo combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El producto crudo se titula con hexanos y se purifica mediante cromatografía (cromatotrón, 60% de acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (B) como una goma amarilla (0.60 g, 14%). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 2.9 (s, 3H); LC-MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.04. Encontrado 248.



A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA; 80%, 1.0 g, 4.9 mmol) en EtOH (10 mL) a 0°C se agrega una solución de K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol) en H_2O (7 mL). La solución se agita durante 20 min, luego se agrega una solución de sulfilimina (B) (0.60 g, 2.4 mmol) en EtOH (20 mL) toda de una vez. La reacción se agita a 0°C durante 30 min, luego se le permite calentar a temperatura

ambiente durante el curso de 1 hr. La reacción luego se apaga con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentra para remover etanol. La mezcla resultante se extrae con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO_4 y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (cromatotrón, 50% de acetona/hexanos) para proporcionar la sulfoximina (1) como un sólido blancuzco (0.28 g, 44%). Pf = 135-137° C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.04. Encontrado 263.92.

10 Ejemplo II. Preparación de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (2).

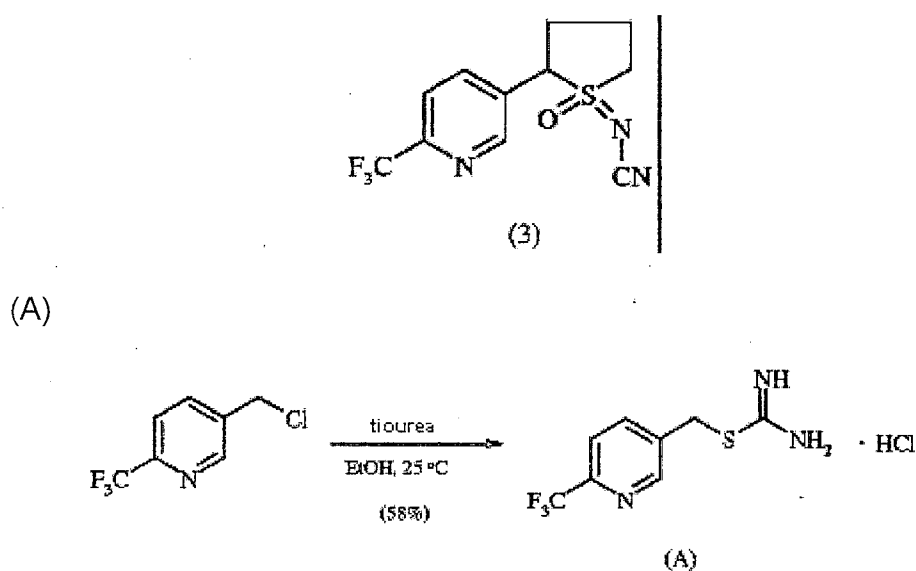


15 A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0.19 mmol) y hexametilfosforamida (HMPA; 17 μL , 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 2 mL) a -78° C se agrega hexametildisilazano de potasio (KHMDS; 0.5 M en tolueno, 420 μL , 0.21 mmol) en forma de gota. La solución se agita a -78° C durante unos 20 min adicionales, después de lo cual se agrega yodometano (13 μL , 0.21 mmol). La

20 reacción se le permite calentar a temperatura ambiente durante el curso de 1 hr, después de lo cual se apaga con NH_4Cl acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra, y el producto crudo se

purifica mediante cromatografía (cromatotrón, 70% de acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar la sulfoximina (2) como una mezcla 2:1 diastereómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereómero mayor) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); (diastereómero menor) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.06. Encontrado 278.05.

Ejemplo III. Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-óxido-tetrahydro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidenecianamida (3)

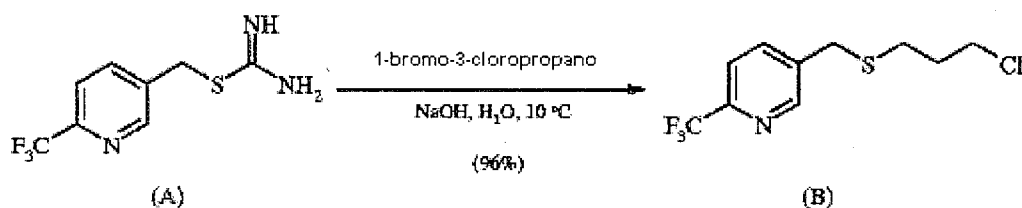


A una suspensión de tiourea (1.2 g, 16 mmol) en EtOH (25 mL) se agrega una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 mL). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 días, durante los cuales se forma un precipitado blanco. El precipitado se filtra para dar el clorhidrato de amidina deseado como un sólido blanco (2.4 g, 58%). Pf = 186-188° C. No se hace ningún intento adicional para purificar el producto. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

δ 8.9 (bs, 4H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.2 (s, 2H); LC-MS (ELSD):
masa calculada para $C_8H_8F_3N_3S$ $[M+H]^+$ 236.05. Encontrado 236.01.

(B)

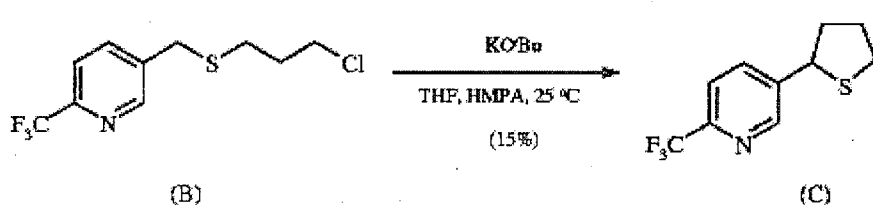
5



A una solución de clorhidrato de amidina (A) (1.8 g, 6.8 mmol) en H_2O (12 mL) a $10^\circ C$ se agrega NaOH 10 N (0.68 mL, 6.8 mmol), que resulta en la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calienta a $100^\circ C$ durante 30 min, luego se enfría por debajo de $10^\circ C$. Luego se agrega NaOH 10 N adicional (0.68 mL, 6.8 mmol), seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0.67 mL, 6.8 mmol) todo de una vez. La reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche, luego se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para proporcionar el sulfuro (B) como un aceite incoloro (1.7 g, 96%). No se hace ningún intento adicional para purificar el producto. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (quint, 2H).

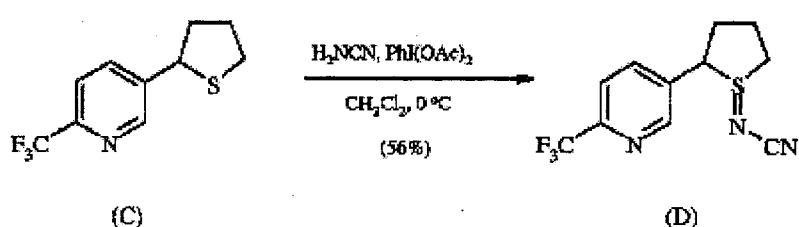
20

(C)



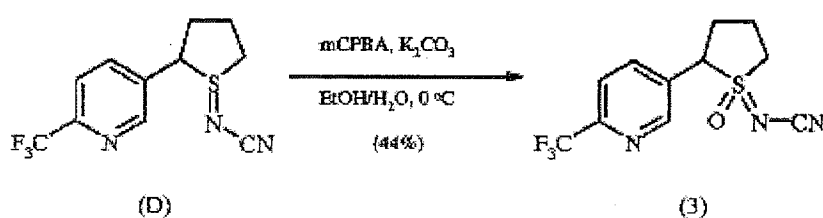
A una suspensión de terc-butoxido de potasio (1.5 g, 13 mmol) en THF (12 mL) se agrega HMPA (1.7 mL, 10 mmol) seguido por una solución de sulfuro (B) (1.8 g, 6.7 mmol) en THF (3 mL) en forma de gota. La reacción se le permite agitar a temperatura ambiente durante la noche, seguido por concentración y purificación mediante cromatografía (Biotage, 40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar producto ciclizado (C) como un aceite naranja (230 mg, 15%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.6 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H).

(D)



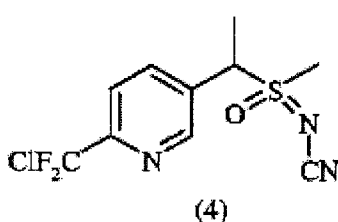
A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0.99 mmol) y cianamida (83 mg, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C se agrega yodobencenodiacetato (350 mg, 1.1 mmol) todo de una vez. La reacción se agita durante 3 hr, luego se concentra y el producto crudo se purifica mediante cromatografía (cromatotrón, 50% de acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (D) como un aceite naranja (150 mg, mezcla de diastereómeros, 56%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.8 (dd, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H).

(E)

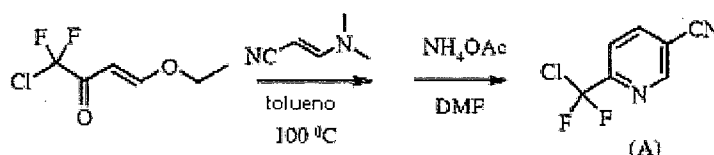


A una solución de mCPBA (80%, 180 mg, 0.82 mmol) en EtOH (3 mL) a 0° C se agrega una solución de K_2CO_3 (230 mg, 1.7 mmol) en H₂O (1.5 mL). La solución se agita durante 20 min, se agrega luego una solución de sulfilimina (D) (150 mg, 0.55 mmol) en EtOH (2 mL) toda de una vez. La reacción se agita a 0° C durante 45 min, después de lo cual el disolvente se decanta en un matraz de separación y se concentra para dar un sólido blanco. El sólido se pone en suspensión en $CHCl_3$, se filtra, y se concentra para proporcionar sulfoximina pura (3) como un aceite incoloro (72 mg, 44%). ¹H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (1.5:1 mezcla de diastereómeros) 8.8 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.7 (q, 1H), 4.6 (q, 1H), 4.0-3.4 (m, s, 4H), 3.0-2.4 (m, 8 H); LC- MS (ELSD): masa calculada para $C_{11}H_{11}F_3N_3OS$ $[M+H]^+$ 290.06. Encontrado 289.99.

Ejemplo IV. Preparación de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il)etil}(metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (4).

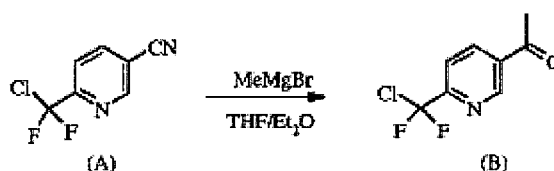


(A)



Se disuelve (3E)-1-Cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7.36 g, 40 mmol) en tolueno seco (40 mL) y se trata con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4.61 g, 48 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calienta a aproximadamente 100° C durante 3.5 hr. El disolvente luego se remueve bajo presión reducida y la mezcla restante se redisuelve en DMF (20 mL), se trata con acetato de amonio (4.62 g, 60 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrae con éter-CH₂CH₂ (1: 2, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en gel de sílice para dar 3.1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) como un aceite coloreado claro en 41% de rendimiento. GC-MS: masa calculada para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Encontrado 188.

(B)

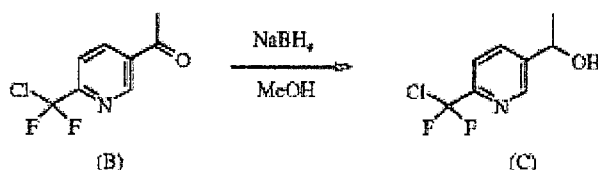


Se disuelve 6-[Cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3.0 g, 15.8 mmol) en éter anhidro (25 mL) y se enfría en un baño de agua helada. Se agrega una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en hexano (6.4 mL, 19 mmol) un baño de agua helada. Después de la adición, la mezcla se agita a 0° C durante 5 hr y luego a temperatura ambiente durante 10 hr. La reacción se apaga lentamente con solución acuosa de ácido nítrico 1 N a 0° C y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hr. Se ajusta el pH de nuevo a pH 7 con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. Las dos fases se separan y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, y se concentra. La mezcla restante

se purifica en gel de sílice eluido con 15% de acetona en hexano para dar 0.88 g del producto deseado 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}-etanona (B) como aceite marrón en 30% de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $C_8H_6ClF_2NO$ $[M]^+$ 205. Encontrado 205.

5

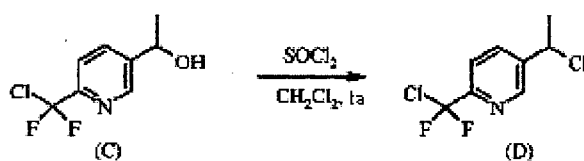
(C)



A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) (0.85 g, 4.14 mmol) en MeOH (10 mL) a 0° C se agrega NaBH_4 (0.16 g, 4.14 mmol). La mezcla se agita durante 30 min y se agrega solución acuosa de HCl 2 M hasta que el pH alcanza 7. Se remueve el disolvente bajo presión reducida y la mezcla restante se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se concentra, y se seca *in vacuo* para dar 0.798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (C) analíticamente puro en GC-MS como un aceite amarillo claro en 93% de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $C_8H_6ClF_2NO$ $[M]^+$ 207. Encontrado 207.

15

(D)

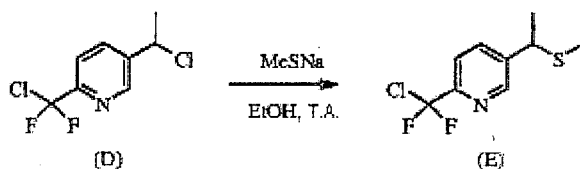


20

A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (0.78 g, 3.77 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se agrega cloruro de tionilo (0.54 mL, 7.54 mmol) en forma de gota a temperatura ambiente. Después de 1 hr, la reacción se apaga

lentamente con solución acuosa de NaHCO_3 saturada y se separan las dos fases. La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, se concentra, y se seca *in vacuo* para dar 0.83 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina cruda (D) como aceite marrón en 98% de rendimiento, que se utiliza directamente para la siguiente etapa reacción. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 225. Encontrado 225.

(E)



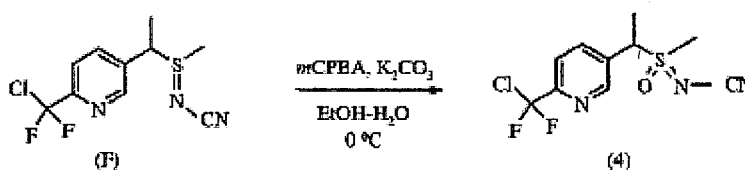
A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0.81 g, 3.6 mmol) en etanol (10 mL) se agrega tiometóxido de sodio (0.52 g, 7.4 mmol) bajo agitación en una porción a 0°C . Después de 10 min, la mezcla se le permite calentar a temperatura ambiente y se agita durante la noche. El disolvente etanol luego se remueve bajo presión reducida y el residuo se retoma en éter/ CH_2Cl_2 y solución salina. Las dos fases se separan y la capa orgánica se extrae con CH_2Cl_2 una vez más. La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se concentra, se purifica en gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en hexano para dar 0.348 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) en 40% de rendimiento GC-MS: masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 237. Encontrado 237.

(F)



A una solución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)-etil]piridina (E) (0.32 g, 1.35 mmol) y cianamida (0.058 g, 1.35 mmol) en THF (7 mL) se
 5 agrega diacetato de yodobenceno (0.44 g, 1.35 mmol) en una porción a 0° C y la mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente luego se remueve bajo presión reducida y la mezcla resultante se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con solución salina semisaturada, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se concentra, y se purifica
 10 en gel de sílice utilizando 50% de acetona en hexano para dar 0.175 g de (1-{6-[cloro- (difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) como aceite amarillo claro en 48% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H) 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₀ClF₂N₃S [M+1]⁺ 278. Encontrado 278.

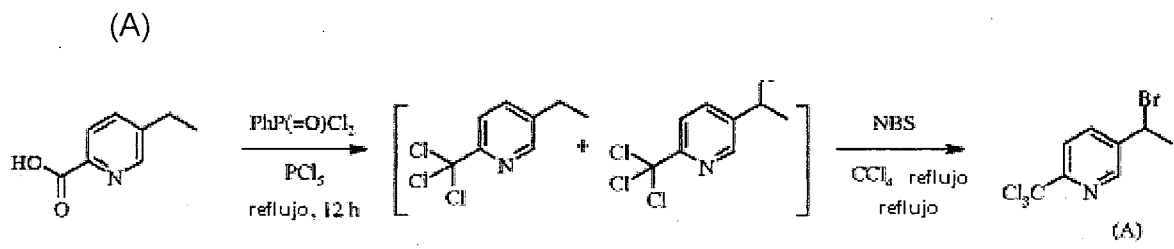
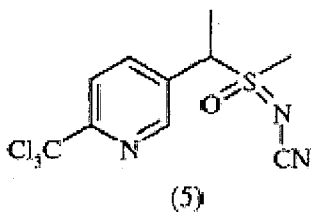
(G)



A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) (0.16 g, 0.6 mmol) en etanol (10 mL) se agrega 20% de carbonato de potasio solución acuosa (1.24 g, 1.8 mmol) a 0° C bajo agitación. Después de 10 min de agitación, se agrega 80% de mCPBA (0.19 g, ca 0.9 mmol)

a la mezcla, que se agita a 0° C durante 2 hr después de lo cual la reacción se apaga con una espátula de tiosulfato de sodio sólido. Se remueve más del disolvente etanol bajo presión reducida y se agrega una solución NaHCO₃ saturado acuoso-solución salina (1: 1, v/v) y la mezcla se extrae con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en gel de sílice utilizando 35-50% de acetona en hexano como eluyente para dar 0.092 g del producto (1-{6-[cloro(difluoro)-metil]piridin-3-il}etil)(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (4) como aceite incoloro en 57% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16 y 3.11 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos α-CH₃ diastereoméricos entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2.00 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₀ClF₂N₃OS [M-1]⁺ 292. Encontrado 292.

Ejemplo V. Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (5).

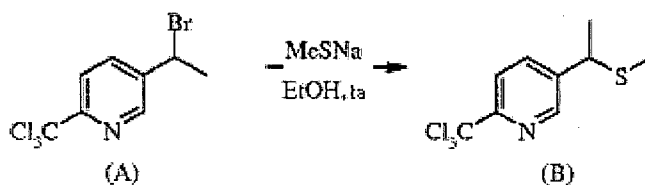


Una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1.98 g, 13 mmol), dicloruro fenil-fosfónico (2.8 g, 14.3 mmol), pentacloruro de fósforo (7.7 g, 32 mmol) se agita

y se calienta lentamente. Una vez se forma un líquido amarillo claro, la mezcla se calienta a reflujo durante la noche. Después de enfriar, los volátiles se remueven bajo presión reducida. El residuo cuidadosamente se vierte en solución acuosa de carbonato de sodio saturado se enfría en un baño de agua helada. La fase acuosa
5 luego se extrae con CH_2Cl_2 dos veces. La capa orgánica combinada se lavan con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se concentra, y se purifica parcialmente en gel de sílice eluido con 10% de EtOAc en hexano para dar 2.7 g de producto crudo que contiene 5-etil-2-(triclorometil)piridina y 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una proporción aproximada de 3:1 (datos GC, masas calculadas para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ y $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 223 y 257 respectivamente. Encontrado 223 y 257 respectivamente).

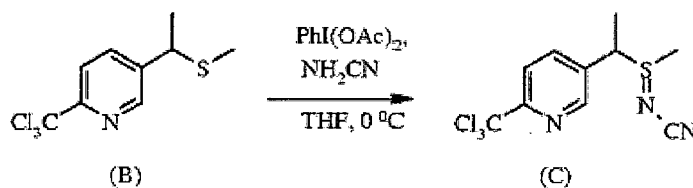
Una mezcla del producto crudo mencionado anteriormente (2.6 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) luego se trata con 80% de N-bromosuccinimida
15 (1.9 g, 11 mmol) y benzoilperóxido (0.66 g, 0.275 mmol) y luego se refluje durante la noche. El sólido se filtra, el filtrado se concentra y el residuo resultante se purifica en gel de sílice utilizando 4% de EtOAc en hexano para dar 1.0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) como un sólido amarillo. El rendimiento combinado para las dos etapas es 25%. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}$ $[\text{M}-1-\text{Cl}]^+$ 266. Encontrado 266.

(B)



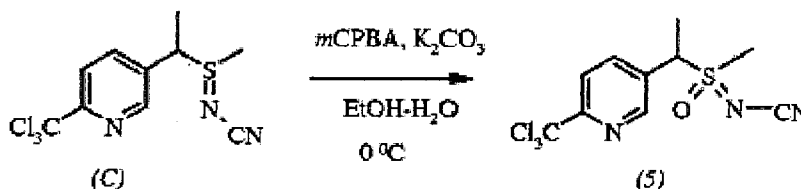
Una solución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0.95 g, 3.14 mmol) en etanol (15 mL) se trata con tiometóxido de sodio (0.44 g, 6.29 mmol) en forma de porción a 0° C. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente etanol luego se remueve bajo a presión reducida y el residuo se retoma en CH₂Cl₂ y solución salina. Las dos fases se separan y la capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra, se concentra. El residuo se purifica en gel de sílice utilizando 5% de EtOAc en hexano para dar 0.57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina parcialmente pura (B) en 67% de rendimiento crudo. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀Cl₃NS [M]⁺ 269. Encontrado 269.

(C)



A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)-piridina (B) (0.55 g, 2.3 mmol) y cianamida (0.097 g, 2.3 mmol) en THF (7 mL) se enfría a 0° C se agrega diacetato de yodobenceno (0.75 g, 2.3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agita a 0° C durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se remueve *in vacuo* y la mezcla resultante se purifica en gel de sílice utilizando 50% de acetona en hexano para dar 0.254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) como un sólido blancuzco en 40% de rendimiento. ¹H RMN para la mezcla diastereómica (300 MHz, de-acetona) δ 8.87 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 1.88-1.92 (m, 3H).

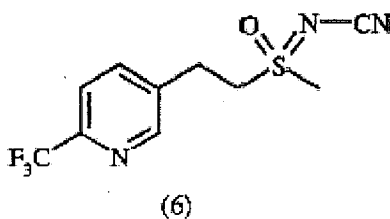
(D)



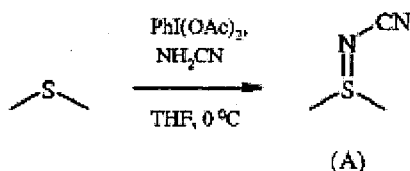
A una solución agitada de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (0.20 g, 0.65 mmol) en etanol (15 mL) se agrega 20% de solución de carbonato de potasio acuosa (1.3 mL) a 0° C, seguido por adición de 80% de mCPBA. La mezcla resultante se agita durante 2 hr a 0° C y luego se apaga con tiosulfato de sodio sólido. Más del disolvente se evaporan y se agrega 1: 1 de NaHCO₃ acuoso saturado-solución salina (v/v) y la mezcla se extrae con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se concentra. El residuo se purifica en gel de sílice utilizando 40% de acetona en hexano para dar 0.10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilideno-cianamida (5) como aceite incoloro en 50% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.12-8.23 (m, 1H), 5.15(q, 1H), 3.37 y 3.28 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos α-CH₃ diastereoméricos la sulfoximina y la cola de piridina), 2.03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₂Cl₃N₃OS [M+1]⁺ 328. Encontrado 328.

Ejemplo VI. Preparación de [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (6). CN (6)

(A)

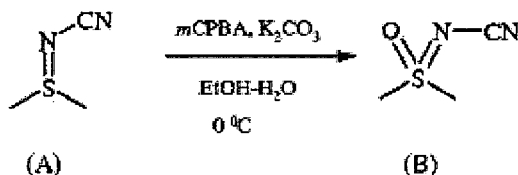


(A)



- 5 A una solución de dimetilsulfuro (10.0 g, 161 mmol) y cianamida (6.7 g, 161 mmol) en THF (500 mL) a 0° C se agrega yodobencenodiacetato (51.8 g, 161 mmol) todo de una vez. Se deja agitar a 0° C durante 30 min, luego se le permite calentar a la reacción a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentra y se purifica al pasar a través de un tapón de gel de sílice, primero con
- 10 100% de hexanos, luego con 100% de acetona, proporcionando sulfilimina (A) como un aceite incoloro = 13.4 g (82%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.8 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}]^+$, 102. Encontrado 102.

(B)

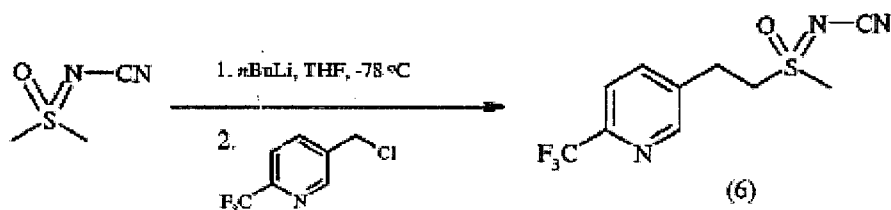


15

- A una solución mCPBA (80%, 25.3 g, 147 mmol) en EtOH (450 mL) a 0° C se agrega solución de K_2CO_3 (40.6 g, 294 mmol) en H_2O (340 mL). Después de 20 min, se agrega sulfilimina (10.0 g, 98 mmol) en EtOH (150 mL) toda de una vez. La suspensión se agita a 0° C durante 90 min, después de lo cual la mezcla de
- 20 reacción cruda se concentra para remover EtOH, luego se extrae con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución de NaHCO_3 acuosa saturada (3x), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para proporcionar sulfoximina (B) como un sólido amarillo = 1.310 g (10%). ^1H RMN (300 MHz,

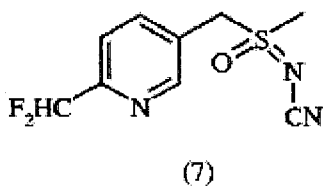
CDCl_3) δ 3.4 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 118. Encontrado 118.

(C)

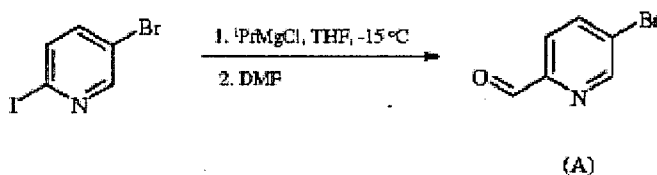


A una solución de sulfoximina (100 mg, 0.85 mmol) en THF (2 mL) a -78°C se agrega $n\text{BuLi}$ (2.5 M, 340 μL , 0.85 mmol) en forma de gota. La solución se deja agitar durante 20 min, luego se agrega 5-(clorometil)-2-trifluorometil piridina (170 mg, 0.85 mmol). La solución se deja agitar a -78°C durante 2 h adicionales, luego se apaga con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de sodio, se concentra y se purifica mediante cromatografía flash (40% de EtOAc/80% de hexanos) para proporcionar [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (6) como un sólido amarillo = 14.5 mg (6%); pf = $83-87^\circ\text{C}$. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 3.58-3.79 (m, 2H), 3.38- 3.46 (m, 2H), 3.30 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278. Encontrado 278.

Ejemplo VII. Preparación de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7)

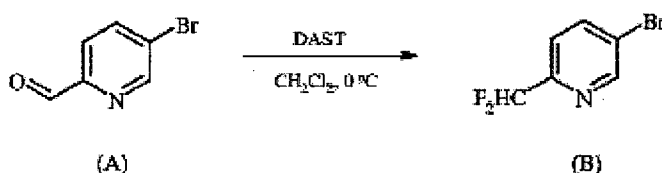


(A)



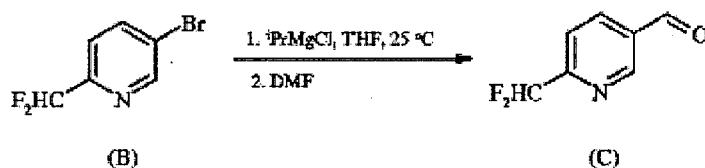
A una solución de 2-yodo-5-bromopiridina (18.4 g, 65 mmol) en THF (100 mL) a -15° C se agrega cloruro de isopropilmagnesio (2M, 35 mL, 70 mmol) en forma de gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excede 0° C. La reacción se agita a -15° C durante 1 h, luego se agrega DMF (7.5 mL, 97 mmol) en forma de gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excede 0° C. La reacción se agita durante 30 min, luego se calienta a temperatura ambiente durante 1 h adicional. La reacción se enfría por debajo de 0° C y se agrega HCl 2 N (80 mL) en forma de gota, que mantiene la temperatura por debajo 20° C. Después de agitar durante 30 min, se agrega NaOH 2 N hasta que se alcanza pH 7. La capa orgánica luego se separa y la capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄, se concentran y se purifican mediante cromatografía flash (SiO₂, 10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7.3 g, 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H).

(B)



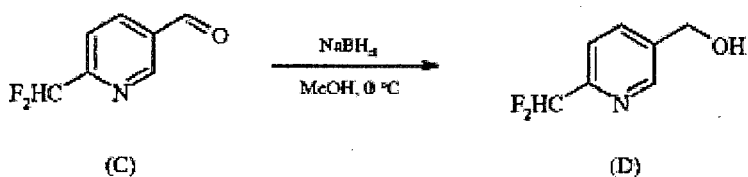
A una solución enfriada de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) (7.0 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) a -78°C se agrega trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST, 10.8 mL, 83 mmol). La reacción se le permite calentar a temperatura ambiente durante el curso de 6 h, luego se apaga lentamente con H_2O , se lava con NaHCO_3 acuoso saturado y se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación mediante tapón de gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2) proporciona 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como cristales marrón (5.3 g, 67%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H).

(C)



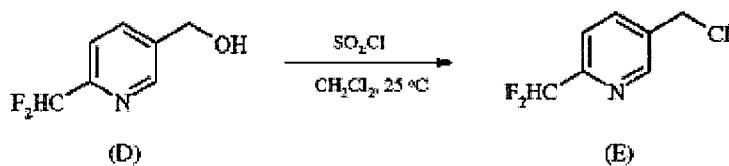
A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1.8 g, 8.6 mmol) en THF (40 mL) a 25°C se agrega cloruro de isopropilmagnesio (2M, 8.6 mL, 17 mmol) en forma de gota. La reacción se le permite agitar durante 2 h, luego se agrega DMF (660 μL , 8.6 mmol) y la reacción se agita durante unas 22 h adicionales. La reacción se apaga con HCl 2M y se basifica con NaOH 1M hasta que se alcanza pH 7. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se purifican mediante cromatografía flash (10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) como un aceite naranja (320 mg, 24%).

(D)



A una solución de 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3.2 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C se agrega NaBH_4 (60 mg, 1.6 mmol). La reacción se le permite agitar durante 30 min, luego se agrega HCl 2M hasta que se alcanza pH 2. La solución resultante se extrae con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para proporcionar (6-difluorometil-piridin-3-il)metanol (D) como un aceite naranja (420 mg, 82%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.8 (s, 2H).

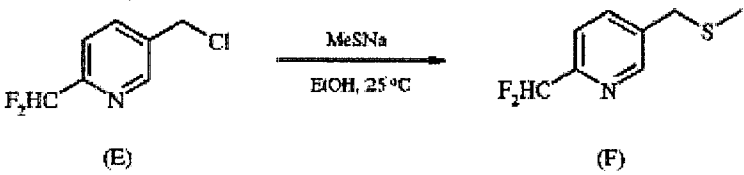
(E)



A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2.8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente se agrega SOCl_2 (230 μL , 3.1 mmol). La reacción se le permite agitar durante 1 h, luego la reacción se apaga lentamente con NaHCO_3 acuoso saturado. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para proporcionar la solución resultante se extrae con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para proporcionar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como un aceite marrón rojizo (490 mg, 98%)

que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.6 (s, 2H).

(F)

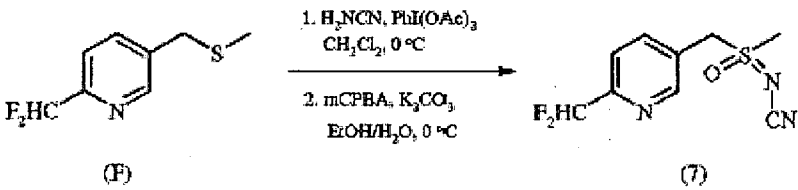


5

A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3.3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se agrega una solución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2.8 mmol) en EtOH (3 mL). La reacción se le permite agitar durante 9 h, luego se concentra la reacción, se toma en Et_2O , y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para proporcionar 2-difluorometil-5-metiltiometil-piridina (F) como un aceite naranja (422 mg, 81%) que se utiliza en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H).

15

(G)

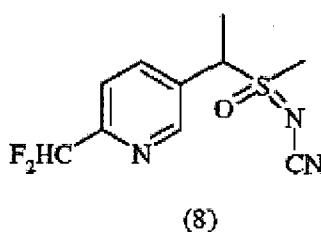


20

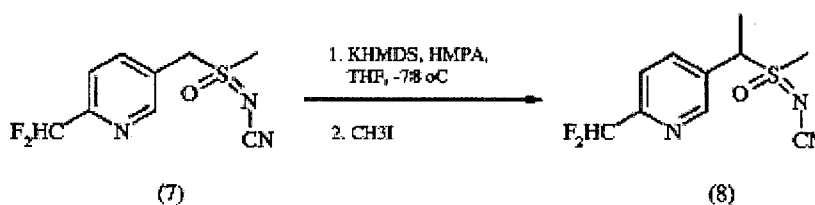
Se sintetiza [(6-Difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) de 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en dos etapas como se describe en Ejemplos I-B y I-C. Se aísla como un sólido blanco (51% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d,

1H), 6.7 (t, 1H), 4.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $C_9H_{10}F_2N_3OS$ $[M+H]^+$, 246. Encontrado 246.

Ejemplo VIII. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8)

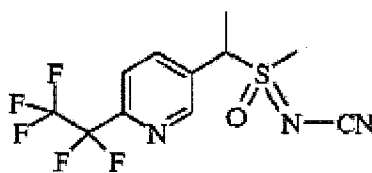


(A)



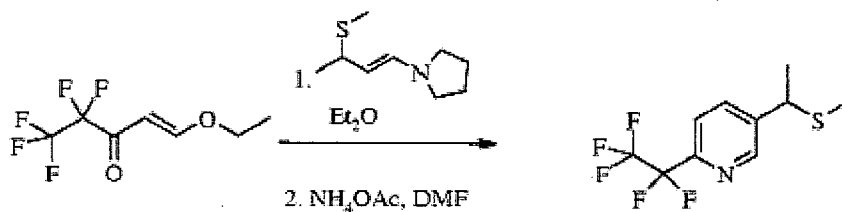
Se sintetiza [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8) de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) en una etapa como se describe en Ejemplo II. Se aísla como un aceite incoloro (74% de rendimiento) y una mezcla de diastereómeros 1:1. ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla de dos diastereómeros) 8.7 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 6.7 (t, 2H), 4.6 (q, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $C_{10}H_{12}F_2N_3OS$ $[M+H]^+$, 260. Encontrado 260.

Ejemplo IX. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9)



(9)

(A)



(A)

5

(E)-1-Etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1.09 g, 5 mmol) en éter de etilo anhidro (5 mL) se trata con 1-((E)-3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina (0.85 g, 5 mmol) en 2 mL de éter seco a -15°C durante un periodo de 5 min y la reacción se continua durante 20 min. Luego la temperatura se le permite alcanzar a temperatura ambiente y la reacción se continúa durante 3 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se redisuelve en DMF anhidro (5 mL).

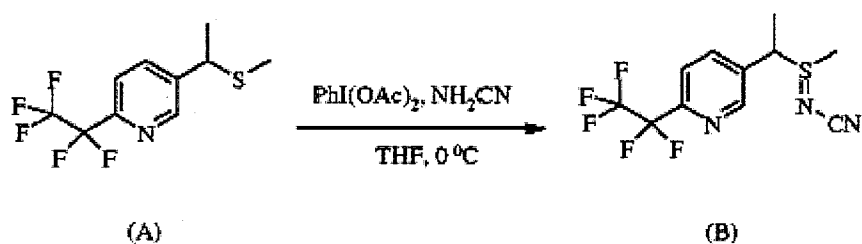
10

Se agrega acetato de amonio (0.58 g, 7.5 mmol) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se agrega agua y se extrae la mezcla con éter tres veces. La capa orgánica combinada se lava con solución salina, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra, se concentra, y se purifica en gel de sílice eluido con 8% de EtOAc en hexano (v/v) para dar 0.16 g de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina deseada (A) como aceite de color marrón en 12% de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 271. Encontrado 271.

15

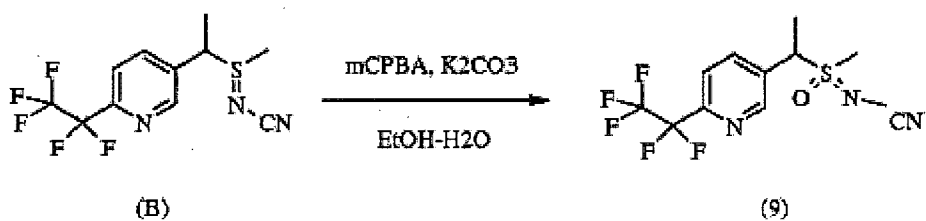
20

(B)



A una solución agitada de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoro- etilpiridina (A) (0.16 g, 0.6 mmol) y cianamida (0.025 g, 0.6 mmol) en THF (3 mL) se enfría a 0° C se agrega diacetato de yodobenceno (0.19 g, 0.6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agita a 0° C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se remueve *in vacuo* y la mezcla resultante se suspende en solución salina- NaHCO₃ saturado (9:1), que luego se extrae con CH₂Cl₂-EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄, se filtra, se concentra, y se seca para dar 0.16 g de (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (B) como un aceite marrón en 85% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para C₁₁H₁₀F₅N₃S [M]⁺ 311.28. Encontrado [M-1]⁺ 309.84

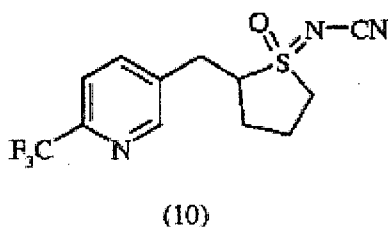
(C)



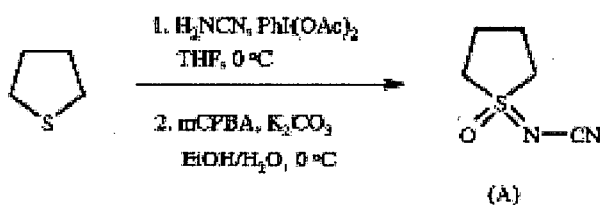
A una solución agitada de 80% de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.17 g, ca 0.8 mmol) en etanol (3 mL) se enfría a 0° C se agrega 20% de carbonato de potasio acuoso (1.0 mL, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se agita a 0° C durante 20 min. Luego se agrega (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilideno-cianamida (B) una vez y la mezcla se agita a 0° C durante 1 h. La

reacción se apaga con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. Se evapora la mayoría del disolvente y se agrega solución salina y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra y el residuo se purifica en gel de sílice utilizando 10% de acetona en CH_2Cl_2 (v/v) para dar 0.089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (**9**) como un sólido blanco en 54% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 327.28. Encontrado $[\text{M}-1]^+$ 325.83.

Ejemplo X. Preparación de 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidenecianamida (**10**)

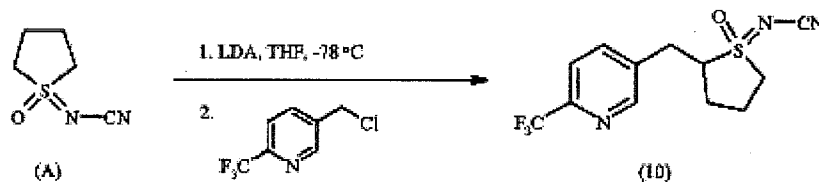


(A)



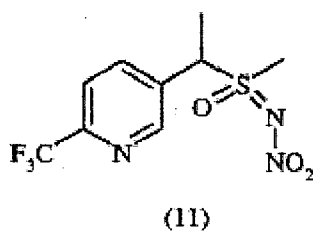
Se prepara 1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidenecianamida (A) a partir de tetrahidrotiofeno mediante un procedimiento de dos etapas como se describe en Ejemplos VI-A y VI-B (69% de rendimiento). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H); GC-MS: masa calculada para $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 144. Encontrado 144.

(B)

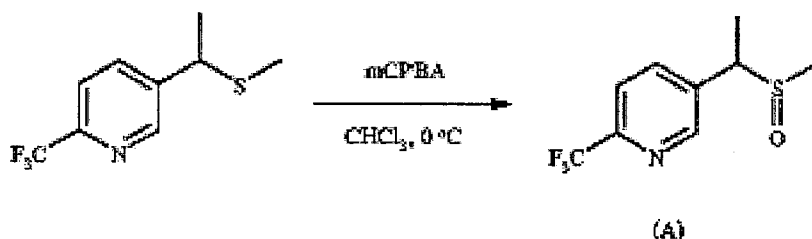


A una solución de 1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenecianamida (A) (200 mg, 1.4 mmol) en THF (10 ml) a -78° C se agrega solución LDA en THF (1.8M, 850 μL, 1.5 mmol). La reacción se le permite agitar durante 45 min, luego se agrega 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina (300 mg, 1.5 mmol) en forma de gota. La solución se le permite agitar a -78° C durante 1 h, luego se calienta a 0° C durante unas 2h adicionales. La reacción luego se apaga con NH₄Cl acuoso saturado y se extrae con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran, y se purifican mediante cromatografía flash para proporcionar 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenecianamida (10) como un aceite amarillo (41 mg, 9%). IR (película) 2946, 2194, 1339 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de dos diastereómeros) 8.6 (s, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.4 - 3.8 (m, 7H), 3.3 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 1.9-2.6 (m, 8H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₁₂H₁₃F₃N₃OS [M+H]⁺, 304. Encontrado 304.

Ejemplo XI. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (11)



(A)

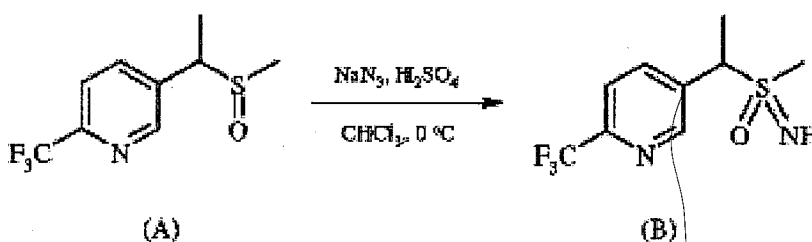


5 A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2.0 g, 9 mmol) en CHCl_3 (20 mL) a 0°C se agrega solución de mCPBA (2.1 g, 10 mmol) en CHCl_3 (25 mL) durante el curso de 1.5 h. La solución se agita unas 2h adicionales, luego se concentra y se purifica mediante cromatografía flash (10% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite

10 amarillo (710 mg, 33%) y una mezcla de diastereómeros 2:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereómero mayor) 8.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.0 (q, 1H), 2.4 (s, 3H), 1.75 (d, 3H); (diastereómero menor) 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.8 (q, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238. Encontrado 238.

15

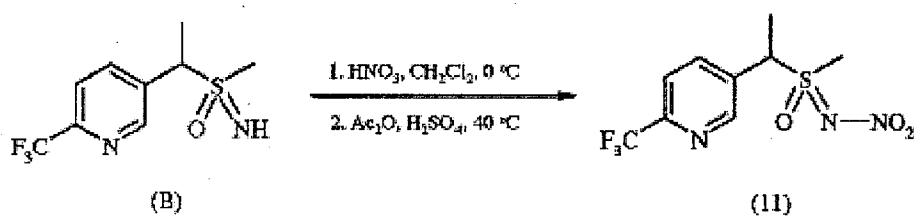
(B)



20 A una solución de 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2.5 mmol) en CHCl_3 (5 mL) a 0°C se agrega azida de sodio (260 mg, 4.0 mmol) y H_2SO_4 (1 mL). La reacción se calienta a 55°C hasta que se observa evolución del gas, luego se enfría por debajo de la temperatura ambiente durante la noche. El

líquido se decanta en un matraz de separación y el jarabe residual se disuelve en H_2O , se basifica con Na_2CO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se purifican mediante cromatografía flash para proporcionar 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) como un aceite amarillo (130 mg, 20%) y una mezcla de diastereómeros 1:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereómero) 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.4 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Encontrado 252.

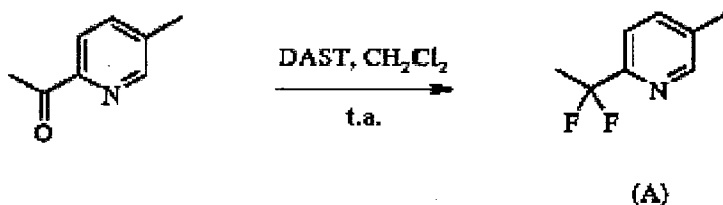
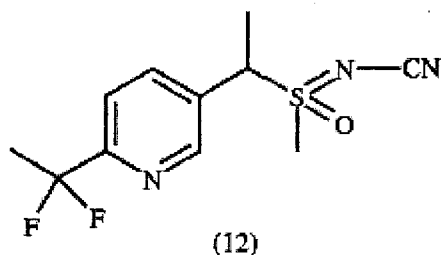
(C)



A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C se agrega HNO_3 (16 μL , 0.4 mmol) en forma de gota. A la suspensión resultante se agrega anhídrido acético (750 μL) y se concentra H_2SO_4 (5 μL) y la mezcla se calienta a 40°C . La suspensión lentamente llega a ser homogénea durante el curso de 15 min. El disolvente luego se remueve y el residuo crudo se disuelve en H_2O . Se agrega Na_2CO_3 sólido hasta se alcanza pH 8 y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se purifican mediante cromatografía flash para proporcionar 2-trifluorometil-5-(1-{metil(óxido)-[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (11) como un aceite amarillo (22 mg, 19%) y una mezcla de diastereómeros 1:1. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereómeros) 8.8 (d, 2H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 5.1 (q, 1H), 5.0 (q, 1H),

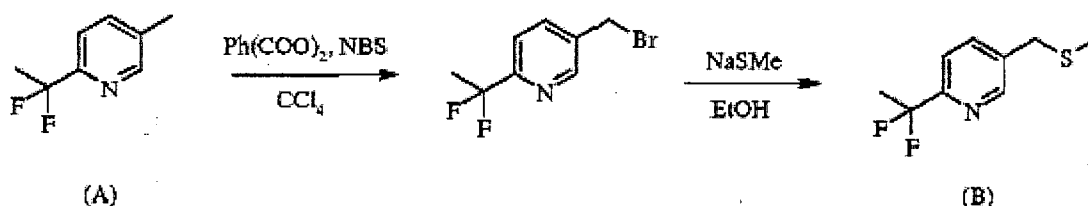
3.3 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $C_9H_{11}F_3N_3O_3S$ $[M+H]^+$, 298. Encontrado 298.

Ejemplo XII. Preparación de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil](metil)-óxido-λ4-sulfanilidenocianamida (12)

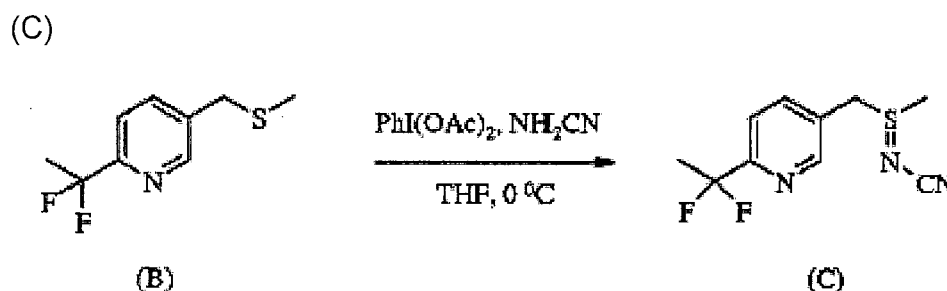


10 A una solución 5-metil-2-acetilpiridina (9.9 g, 73.3 mmol) en tamices
moleculares- CH_2Cl_2 seco (150 mL) se agrega sulfonilnitrófluoruro de dietilamino
(DAST) (25.8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agita a
temperatura ambiente durante la noche. Se agrega más DAST (12 g, 74 mmol) y
la reacción se continúa durante dos más días después de lo cual se agrega DAST
15 adicional (3.8 g, 23 mmol) y la reacción se continúa durante otros 3 días. Después
la reacción se apaga lentamente con $NaHCO_3$ saturado a $0^\circ C$, la fase orgánica se
separa, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra. El residuo se purifica en
gel de sílice eluido con 8% de EtOAc en hexano para dar 3.91 g de 2-(1,1-
difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite de coloro marrón en 34% de
20 rendimiento. GC-MS: masa calculada para $C_8H_9F_2N$ $[M]^+$ 157. Encontrado 157.

(B)



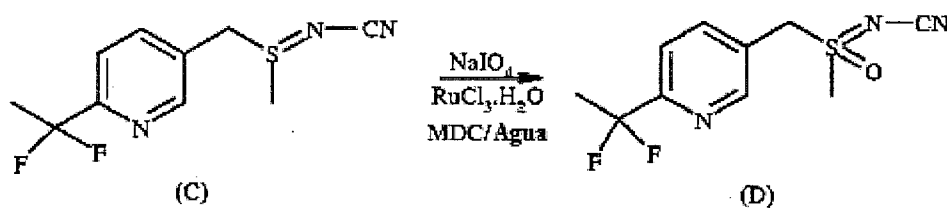
Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2.0 g, 12.7 mmol), N-bromosuccinimida (2.2 g, 12.7 mmol) y benzoilperóxido (0.15 g, 0.63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se refluxe durante la noche. Después se remueve el sólido mediante filtración, el filtrado se concentra. El residuo se redissuelve en etanol (40 mL) y se agrega tiometóxido de sodio (1.33 g, 19 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 3 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida y la mezcla restante se disuelve en CH_2Cl_2 y agua. Después de separación, la capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometil-piridina (B) es 94% puro en GC/MS, que se utiliza directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 203. Encontrado 203.



A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1.22 g, 6.0 mmol) y cianamida (0.25 g, 6.0 mmol) en THF (7 mL) se enfría a 0°C se agrega diacetato de yodobenceno (1.93 g, 6.0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agita a 0°C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se remueve *in vacuo* y la mezcla resultante se purifica en gel de

sílice utilizando 60% de acetona en hexano (v/v) para dar 1.22 g de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) (84% de rendimiento) como aceite marrón que se torna en un sólido color marrón después de reposar en el refrigerador durante la noche. LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{11}F_2N_3S$ $[M]^+$ 243.28. Encontrado $[M+1]^+$ 244.11.

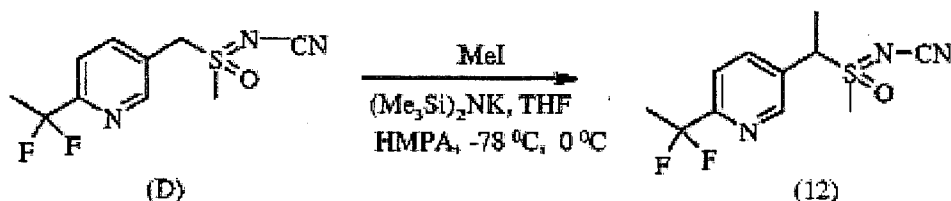
(D)



(D)

A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, embudo de adición, y termómetro se carga el peryodato de sodio (0.95 g, 4.44 mmol) y agua (12 mL). Después que se ha disuelto el sólido, se agrega 15 mL de CH_2Cl_2 seguido por el hidrato de tricloruro de rutenio (0.033 g, 0.15 mmol). Se agrega [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) (0.72 g, 2.96 mmol) se disuelve en 5 mL de CH_2Cl_2 en forma de gota durante un periodo de 30 min. La mezcla se agita rápidamente a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se filtra a través de un papel de filtro para remover algunos insolubles. La mezcla luego se separa en embudo de separación después se agrega acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 dos veces. Los orgánicos combinados se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 seco, se filtran, se concentran, y brevemente se purifican en gel de sílice con 70% de acetona en hexano para dar 0.652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-óxido λ^4 -sulfanilidenocianamida (D) como un sólido blanco en 87% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$ $[M]^+$ 259.28. Encontrado $[M+1]^+$ 260.02.

(E)



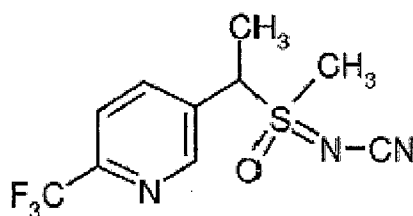
5 A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-óxido λ^4 -sulfanilidenocianamida (D) (0.55 g, 2.0 mmol) y HMPA (0.09 mL, 0.55 mmol) en 20 mL de THF anhidro se agrega bis(trimetilsilil)amida de potasio 0.5 M en tolueno (4.4 mL, 2.2 mmol) a -78°C en forma de gota. Después de 45 min, se agrega yodometano (0.14 mL, 2.2 mmol) en una porción por vía de una jeringa. Diez

10 minutos después, la temperatura se le permite alcanzar a 0°C y la mezcla se continúa agitando durante 1.5 h. La reacción se apaga con NH_4Cl acuoso saturado, se diluye con solución salina, se extrae una vez cada uno con EtOAc y CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra. El residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 0.15 g de la

15 [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil]](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida deseada (12) en 26% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 273.31. Encontrado $[\text{M}+1]^+$ 274.21.

Aumento del vigor de la planta.

Compuesto A



Prueba 1

Se remojan las semillas a partir del $T = 0$ días en soluciones de cualquier Compuesto A, imidacloprid, o agua corriente que contiene 0,125% (v: v) de Tween 20 (tratamiento de control). Se formulan los compuestos como material técnico en agua que contiene 0,125% de Tween 20. Se prepara la solución de alto índice primero al pesar cada material en un recipiente y luego agregar agua y Tween 20 (0,125%), de tal manera que se hace una concentración de 0,05 mg/ml (50 ppm) de solución. Esta solución de alto índice se diluye serialmente en incrementos de 10 veces con agua que contiene Tween 20 (0,125%) para alcanzar concentraciones sucesivamente bajas. Las concentraciones de la solución son 50, 5, 0,5, 0,05 y 0,005 ppm. No es posible la evaporación y un exceso significativo de la solución está presente para asegurar la disponibilidad abundante del Compuesto A o imidacloprid de cada solución. En promedio, se utilizan 20 ml de la solución para remojar los grupos de semillas necesarias para la fase de remojo de semillas de esta prueba. Se remueven las semillas de estas soluciones en $T = 2$ días y se plantan. Se hacen germinar las semillas expuestas a cada único tratamiento, como grupos en tazas de plástico poco profundas específicas llenas de arena blanca y que contienen agua pura. La siembra de estas semillas ocurre en el $T = 2$ días y se hacen crecer las semillas en estas tazas poco profundas hasta $T = 10$ días. Inicialmente, se agrega 70 ml de agua a cada taza de poca profundidad en la siembra y se agrega agua a las tazas según se necesite para mantener la humedad de la arena. En $T = 10$ días se trasplantan las plántulas germinadas de las tazas de poca profundidad a contenedores individuales (tazas de plástico -6 repeticiones por tratamiento) llenas de arena blanca. Se utiliza treinta ml de agua para regar las plantas después del trasplante. Después del tratamiento inicial se agrega agua a las tazas, según sea necesario para mantener

la humedad para el desarrollo de la planta. Un bosquejo de los tratamientos se presenta en la Tabla 1. En T = 14 días se infesta cada planta con pulgón del algodón (CA) *Aphis gossypii* al transferir una pequeña pieza de follaje infestado a cada planta de prueba. El número de áfidos transferidos a cada planta es uniforme con base en la estimación visual. Se clasifican las plantas en T = 17 días y T = 18 días, al contar el número de CA y tomar el peso de cada planta. La parte de la planta pesada es la porción aérea de la planta cortada en la superficie de la arena. Se analizan los datos utilizando el análisis de varianza con una prueba de separación de medios LSD (Minitab).

Tabla 1. Tratamiento bosquejado, conteos de áfido y pesos de planta.

No.	Compuesto	Índice (ppm)	Áfidos (#/planta)						Peso de Planta (g)					
			Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 4	Rep 5	Rep 6	Rep 1	Rep 2	Rep 3	Rep 4	Rep 5	Rep 6
1	A	50	4	2	2	12	18	2	2.29	2.22	2.12	1.87	1.87	2.14
2	A	5	23	25	33	65	25	32	2.23	2.1	1.79	2.53	1.87	1.9
3	A	0.5	55	75	65	40	45	30	1.84	1.88	2.04	2.13	1.96	1.8
4	A	0.05	70	80	60	35	NR	NR	0.73	1.35	1.2	1.1	NR	NR
5	A	0.005	72	110	35	70	55	15	2.36	1.78	2.09	2.22	1.92	1.93
6	Imidacloprid	50	0	0	4	7	4	1	1.47	2.05	1.73	1.84	2.02	1.86
7	Imidacloprid	5	33	37	17	18	30	34	1.64	1.44	1.91	1.44	1.75	2.05
8	Imidacloprid	0.5	25	44	43	70	80	30	1.61	1.82	1.73	2.05	1.66	1.95
9	Imidacloprid	0.05	95	60	65	95	75	50	1.38	1.37	1.65	1.57	1.72	1.62
10	Imidacloprid	0.005	45	125	55	75	80	35	2.07	1.59	2.01	1.67	1.86	1.68
11	Control		80	85	65	45	60	60	1.6	1.13	1.37	1.5	1.63	1.36
12	Control		25	60	50	50	65	75	1.41	1.37	2.04	1.56	1.4	1.42

NR= plantas no clasificadas debido a muerte de la planta

Prueba 2

Se disuelven muestras técnicas del Compuesto A e imidacloprid en agua que contiene 0.125% de Tween 20 (V: V). La solución de alto índice para cada material es 50 ppm y se generan índices menores para cada material al diluir 4 veces con volúmenes adicionales de 0.125% de Tween 20 en agua. Las concentraciones del tratamiento para el Compuesto A e imidacloprid son 50, 12.5, 3.125, 0.78 y 0.19 ppm. Se preparan soluciones en exceso y se agrega 40 ml a

tubos de centrifuga de 50 ml. Se inspeccionan semillas de maíz (*Zea mays* 'M2T783') para tamaño uniforme y condición no dañada y se colocan en cada tubo de centrífuga que contiene el compuesto específico al clasificar las soluciones. Se utiliza un tratamiento de solo 0.125% de Tween acuoso 20 para remojar las semillas de maíz y servir como controles no tratados. Se mantienen los tubos que contienen semillas y soluciones de compuesto a temperatura ambiente y después de 48 las semillas se remueven de cada solución, se enjuagan y se siembran en arena en macetas de 7.5 cm². Se coloca papel tisú en el fondo de cada maceta para mantener la arena de lixiviación de la maceta. Se siembran un total de 8 réplicas de cada compuesto al clasificar la combinación para el maíz. Se disponen ocho macetas de réplica de compuesto al clasificar la combinación en un diseño completamente aleatorio en carretillas de invernadero. Se coloca esta disposición de semillas tratadas en macetas en el invernadero y se rocía por encima según sea necesario. Cada carretilla está equipada con una rejilla de plástico que sirve para elevar las macetas hasta la superficie de la carretilla y lejos de cualquier agua estancada. Se colocan las carretillas en el centro del invernadero y se rota 180 grados al día. Después de 13 días se trasladan las carretillas al laboratorio y se cortan las plantas en la superficie del suelo y se pesan. Se analizan los datos del peso de las plantas para homogeneidad de varianza utilizando la prueba de Levene y se evalúa adicionalmente utilizando un análisis de varianza de un factor de combinaciones de tratamiento individuales (compuesto por el índice) y se agrupan por índices cruzados de compuestos. Se separan las medias utilizando prueba de separación media de Tukey con un índice de error por familia de 0,05. Se conducen todos los análisis utilizando Minitab

Resultados

Prueba 1

Análisis de Pesos de Planta

5 Se resumen los pesos de la planta en la Tabla 1. El número de tratamiento
4 experimenta algunos efectos negativos asociados con exceso de riego durante
la fase cuando se hacen germinar estas plantas. Como un resultado se reduce el
tamaño de las plantas y no germinan muchas semillas. Solo cuatro plantas de
réplica son capaces de ser plantadas en las tazas de crecimiento individuales. Se
10 desarrolla un análisis de homogeneidad de datos sobre el peso de la planta
mediante datos No (Número de tratamiento) (Tabla 1) utilizando prueba de Levene
(Minitab) y la estadística de la prueba resultante de 0.399 indica que los datos son
homogéneos (valor P 0.951). Antes de conducir un análisis de efectos de
tratamiento individuales (análisis de varianza factorial, prueba de separación
15 media LSD $P=0.05$, Minitab) en Tratamiento de peso 4 (Compuesto A 0.05 ppm)
se remueve del análisis ya que se considera un valor atípico basado en pobre
crecimiento como se describió anteriormente. El índice de imidacloprid pareado
(0.05 ppm, No. 9) también se remueve para mantener los datos balanceados.

20 Análisis de Datos de Conteo de Áfido

Los datos brutos no son homogéneos y de tal manera se transforman los
conteos de áfidos de réplica utilizando una transformación de conteo de raíz
cuadrada + 0.5. Estos datos son homogéneos (prueba de Levene $P=0.438$) y se
25 analizan utilizando un análisis factorial del compuesto (imidacloprid o Compuesto
A) por índice (excluyendo los índices 0.05 ppm para el imidacloprid y Compuesto
A como se describió previamente). Este análisis indica que no existe interacción

entre el compuesto y el índice y que solo el factor de índice es un contribuyente significativo de la diferencia. Un análisis del efecto principal del compuesto que incluye el Control indica que existe significativamente más áfidos en el tratamiento de control comparado con el Compuesto A o imidacloprid pero que no existe diferencia entre los efectos principales del Compuesto A e imidacloprid.

Prueba 2

Los datos del maíz son homogéneos con base en la prueba de Levene para homogeneidad de varianza ($p=0.116$ y $p=0.69$ respectivamente). El AOV de los datos del maíz no indica una diferencia ($F=3.22$, $P=0.045$, $df=2$) para efectos de compuestos agrupados pero no para efectos de tratamiento individual. La comparación de forma de par de Tukey de factores de compuesto indica que solo la comparación del Compuesto A y el control con agua y Tween 20 es significativamente diferente (Tabla 2). Este incremento significativo en el peso de la plántula de maíz luego de exposición al Compuesto A representa un incremento del 38.9% en el peso de la plántula comparado con el tratamiento de control de Tween 20 y agua no tratado. Otras comparaciones de forma par (imidacloprid vs. Compuesto A e imidacloprid vs. el control no tratado) no son significativamente diferentes.

Tabla 2. Efecto del tratamiento sobre los pesos de planta de maíz.

Compuesto	Réps.	Peso de Planta (g)		
		Media	Media de DE	% de Incremento
Imidacloprid	37	2.841	0.172	24.8
Control de Tween 20 y	8	2.275	0.169	

agua				
Compuesto A	38	3.162	0.148	38.9*
* Incremento significativo sobre control de Tween 20 y agua (comparaciones de forma par de Tukey P=0.05)				

Conclusiones

Prueba 1

5

Cuando se aplica el Compuesto A a las semillas causa un incremento significativo en el peso de las plantas. Este efecto puede ser significativamente más grande que el que observa para imidacloprid. El imidacloprid y Compuesto A resultan en pesos de planta incrementados comparados con las plantas de control.

10

En promedio, el Compuesto A e imidacloprid reducen el número de áfidos en plantass sin embargo estos efectos no son estadísticamente diferentes y así esto no resulta en la correlación con los efectos de crecimiento medidos. Los incrementos del peso de la planta que se relacionan con la exposición al Compuesto A no se explican por otros factores tal como densidad de insectos que resulta de tratamiento de compuesto o índice.

15

Prueba 2

La exposición de semillas de maíz a soluciones de Compuesto A resultan en peso de planta significativamente incrementado (38.9%) comparadas con el tratamiento de control de 0.125% de Tween 20 en agua.

20

PLAGAS

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas.

5 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de la Filum Nemátoda.

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de la Filum Artrópoda.

10 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Subfilum Celicerata.

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Clase Arácnida.

15

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Subfilum Miriápoda.

20 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Clase Simfila.

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Subfilum Hexápoda.

25 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar plagas de Clase Insecto.

En otra modalidad, se puede utilizar la invención para controlar Coleóptera (escarabajos). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides* spp. (gorgojos), *Acanthoscelides obtectus* (gorgojo de las judías), *Agilus planipennis* (barrenador esmeralda del fresno), *Agriotes* spp. (gusano de alambre), *Anoplophora glabripennis* (Escarabajo asiático de cuernos largos), *Anthonomus* spp. (gorgojo), *Anthonomus grandis* (picudo del algodonoero), *Aphidius* spp., *Apion* spp. (gorgojo), *Apogonia* spp. (gusano), *Ataenius spretulus*, (Escarabajos peloteros) *Atomaria linearis* (escarabajo pigmeo Mangold), *Aulacophore* spp., *Bothynoderes punctiventris* (cleonus de la remolacha), *Bruchus* spp. (gorgojos), *Bruchus pisorum* (gorgojo de la arveja), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (gorgojo del garbanzo), *Carpophilus hemipteras* (gorgojo de los granos del maní), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp, *Cerotoma* spp. (escarabajo de hoja), *Cerotoma trifurcata* (escarabajo de la hoja de frijol), *Ceutorhynchus* spp. (gorgojos), *Ceutorhynchus assimilis* (ceutorrinco de los nabos), *Ceutorhynchus napi* (ceutorrinco de la col), *Chaetocnema* spp. (Escarabajo de hoja), *Colaspis* spp. (Escarabajo del suelo), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmosus*, *Conotrachelus nenuphar* (ceutorrinco de la ciruela), *Cotinus nitidis* (ronrón verde), *Crioceris asparagi* (criocero del espárrago), *Cryptolestes ferrugineus* (caroma achatada), *Cryptolestes pusillus* (escarabajo plano de grano), *Cryptolestes turcicus* (Escarabajo de granos de Turquía), *Ctenicera* spp. (Gusano de alambre), *Curculio* spp. (gorgojo), *Cyclocephala* spp. (gallina ciega), *Cylindrocpturus adspersus* (gorgojo del tallo de girasol), *Deporaus marginatus* (gorgojo cortador de hojas de mango), *Dermestes lardarius* (escarabajo de las despensas), *Dermestes maculates* (gorgojo de los cueros), *Diabrotica* spp. (Escarabajo de hoja), *Epilachna varivestis* (catarinila tortuguilla del frijol), *Faustinus cubae*, *Hylobius pales* (gorgojo pálido), *Hypera* spp. (gorgojos), *Hypera postica* (gorgojo de la alfalfa), *Hyperdoes* spp. (gorgojos), *Hypothenemus hampei*

- (escarabajo de la baya de café), *Ips* spp. (barrenillos), *Lasioderma serricorne* (escarabajo del tabaco), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la papa de Colorado), *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus oryzophilus* (gorgojo acuático del arroz), *Lyctus* spp. (escarabajos de madera/escarabajos de polvo),
- 5 *Maecolaspis jolivetii*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp., *Meligethes aeneus* (escarabajo de la flor), *Melolontha melolontha* (abejorro común europeo), *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (escarabajo de la palmera datilera), *Oryzaephilus mercator* (escarabajo de grano comercial), *Oryzaephilus surinamensis* (escarabajo dientes de sierra de grano), *Otiorhynchus*
- 10 spp. (gorgojo), *Oulema melanopus* (escarabajo de la hoja de cereales), *Oulema oryzae*, *Pantomorus* spp. (gorgojo), *Phyllophaga* spp. (escarabajo de Mayo/junio), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (escarabajo de hoja), *Phynchites* spp., *Popillia japonica* (Escarabajo japonés), *Prostephanus truncatus* (barrenador grande del grano), *Rhizopertha dominica* (barrenador pequeño de granos),
- 15 *Rhizotrogus* spp. (gusanos blancos), *Rhynchophorus* spp. (gorgojos), *Scolytus* spp. (escarabajos de madera), *Shenophorus* spp. (Picudo), *Sitona lineatus* (gorgojo de hoja de guisante), *Sitophilus* spp. (gorgojo del grano), *Sitophilus granaries* (gorgojo granero), *Sitophilus oryzae* (gorgojo del arroz), *Stegobium paniceum* (gorgojo del pan), *Tribolium* spp. (escarabajo de harina), *Tribolium castaneum* (escarabajo rojo
- 20 de la harina), *Tribolium confusum*, *Trogoderma variabile* (escarabajo del almacén), y *Zabrus tenebrioides*

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Dermáptera (tijeretas).

25

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Dictióptera (cucarachas). Una lista no exhaustiva de

estas plagas incluye, pero no se limita a, *Blattella germanica* (Cucaracha alemana), *Blatta orientalis* (Cucaracha Oriental), *Parcoblatta pennylvanica*, *Periplaneta americana* (Cucaracha americana), *Periplaneta australoasiae* (Cucaracha Australiana), *Periplaneta brunnea* (Cucaracha marrón), *Periplaneta fuliginosa* (cucaracha ahumada), *Pyncoselus suninamensis* (Cucaracha de Surinam), *Supella longipalpa* (Cucaracha de banda marrón).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Diptera (moscas verdaderas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Aedes* spp. (mosquitos), *Agromyza frontella* (minador mancha de alfalfa), *Agromyza* spp. (moscas minador de las hojas), *Anastrepha* spp. (mosca de fruta), *Anastrepha suspensa* (mosca de la fruta del Caribe), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Bactrocera* spp. (mosca de fruta), *Bactrocera cucurbitae* (mosca del melón), *Bactrocera dorsalis* (mosca oriental de la fruta), *Ceratitis* spp. (moscas de fruta), *Ceratitis capitata* (mosca mediterránea de la fruta), *Chrysops* spp. (moscas de tábanos), *Cochliomyia* spp. (mosca carnífera), *Contarinia* spp. (Jejenes), *Culex* spp. (mosquitos), *Dasineura* spp. (Jejenes), *Dasineura brassicae* (cecidomia de col), *Delia* spp., *Delia platura* (mosca del frijol), *Drosophila* spp. (moscas del vinagre), *Fannia* spp. (moscas de la suciedad), *Fannia canicularis* (mosca doméstica menor), *Fannia scalaris* (mosca de letrina), *Gasterophilus intestinalis* (moscas del estómago), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans* (mosca doméstica), *Hylemyia* spp. (gusanos de raíz), *Hypoderma lineatum* (rezno equino), *Liriomyza* spp. (moscas minadoras), *Liriomyza brassica* (minador serpentina), *Melophagus ovinus* (garrapata de la oveja), *Musca* spp. (moscas múscidas), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca común), *Oestrus ovis* (gusano de la nariz), *Oscinella frit* (mosca frit), *Pegomyia betae* (minador de la hoja de remolacha), *Phorbia* spp.,

Psila rosae (mosca de la roya de zanahoria), *Rhagoletis cerasi* (mosca de la fruta de la cereza), *Rhagoletis pomonella* (gusano de la manzana), *Sitodiplosis mosellana* (flor de naranja mosquito del trigo), *Stomoxys calcitrans* (mosca estable), *Tabanus* spp. (Moscas de caballo), *Tipula* spp. (zancudos), .

5

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Hemíptera (chinches). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Acrosternum hilare* (chinche verde), *Blissus leucopterus* (chinche), *Calocoris norvegicus* (chinche de la patata), *Cimex* 10 *hemipterus* (chinche tropical), *Cimex lectularius* (chinche), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus suturellus* (chinche tintorea), *Edessa meditabunda*, *Eurygaster maura* (Chinche del cereal) , *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (conchuela marrón), *Helopeltis antonii*, *Helopeltis theivora* (chinche del tizón del te), *Lagynotomus* spp. (chinches hediondos), *Leptocorisa oratorius*, *Leptocorisa* 15 *varicornis*, *Lygus* spp. (chinches de las plantas), *Lygus hesperus* (chinche ligus occidental), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula* (chinche verde del sur), *Phytocoris* spp. (chinches de plantas), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecilocapsus lineatus* (chinche rayado), *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris* 20 *castanea*, y *Triatoma* spp. (insectos chupadores de sangre/vinchucas).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Homóptera (áfidos, moscas blancas, sarro, y saltamontes). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, 25 *Acrythosiphon pisum* (áfidos de guisante), *Adelges* spp. (adélgidos), *Aleurodes proletella* (mosca blanca de col), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrixus floccosus* (mosca blanca lanuda) , *Aluacaspis* spp., *Amrasca bigutella bigutella*, *Aphrophora*

- spp. (saltamontes), *Aonidiella aurantii* (California red scale), *Aphis* spp. (áfidos),
Aphis gossypii (pulgón del algodón), *Aphis pomi* (áfidos de manzana),
Aulacorthum solani (áfidos dedalera), *Bemisia* spp. (Moscas blanca), *Bemisia*
argentifolii, *Bemisia tabaci* (mosca blanca de camote), *Brachycolus noxius* (Pulgón
5 ruso), *Brachycorynella asparagi* (pulgón espárragos), *Brevinnia rehi*, *Brevicoryne*
brassicae (áfidos de col), *Ceroplastes* spp. (sarro), *Ceroplastes rubens* (red wax
scale), *Chionaspis* spp. (sarro), *Chrysomphalus* spp. (sarro), *Coccus* spp.
(escamas), *Dysaphis plantaginea* (áfidos rosa de manzana), *Empoasca* spp.
(saltamontes), *Eriosoma lanigerum* (pulgón lanígero), *Icerya purchasi* (escama
10 algodonosa), *Idioscopus nitidulus* (chicharrita mango), *Laodelphax striatellus*
(chicharrita marrón más pequeña), *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphum* spp.,
Macrosiphum euphorbiae (pulgón verde), *Macrosiphum granarium* (pulgón verde),
Macrosiphum rosae (áfidos de rosa), *Macrosteles quadrilineatus* (chicharrita
Aster), *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (áfidos rosa de grano),
15 *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (pulgón verde del duraznero), *Nephotettix* spp.
(saltamontes), *Nephotettix cinctipes* (chicharrita verde), *Nilaparvata lugens*
(langosta marrón), *Parlatoria pergandii* (Queresa gris), *Parlatoria ziziphi* (piojo
negro de los cítricos), *Peregrinus maidis* (delfácido maíz), *Philaenus* spp. (salivazo
de cuco), *Phylloxera vitifoliae* (filoxera de la uva), *Physokermes piceae* (escama
20 negra del pino), *Planococcus* spp. (gorgojos), *Pseudococcus* spp. (gorgojos),
Pseudococcus brevipes (cochinilla pino de manzana), *Quadraspidiotus perniciosus*
(piojo de San Jose), *Rhapalosiphum* spp. (áfidos), *Rhapalosiphum maida* (áfidos
de hoja de maíz), *Rhapalosiphum padi* (pulgón de la avena), *Saissetia* spp.
(cochinilla), *Saissetia oleae* (cochinilla negra), *Schizaphis graminum* (áfido verde),
25 *Sitobion avenae* (áfido de grano Ingles), *Sogatella furcifera* (saltahojas de dorso
blanco), *Therioaphis* spp. (áfidos), *Toumeyella* spp. (cochinilla), *Toxoptera* spp.
(áfidos), *Trialeurodes* spp. (mosca blanca), *Trialeurodes vaporariorum* (mosca

blanca de efecto invernadero), *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanca), *Unaspis* spp. (sarro), *Unaspis yanonensis* (Sarro en hoja con forma de flecha), y *Zulia entreriana*

- 5 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Himenóptera (hormigas, avispas y abejas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Acromyrmex* spp., *Athalia rosae*, *Atta* spp. (hormigas cortahojas), *Camponotus* spp. (hormigas carpintero), *Diprion* spp. (moscas de la sierra), *Formica* spp. (hormigas), *Iridomyrmex humilis*
- 10 (Hormiga argentina), *Monomorium* spp., *Monomorium minumum* (hormiga negra pequeña), *Monomorium pharaonis* (Hormiga Faraón), *Neodiprion* spp. (moscas de la sierra), *Pogonomyrmex* spp. (hormigas segadoras), *Polistes* spp. (avispa de papel), *Solenopsis* spp. (Hormigas de fuego), *Tapinoma sessile* (hormiga doméstica olorosa), *Tetranorium* spp. (hormigas pavimento), *Vespula* spp.
- 15 (chaquetas amarillas), *Xylocopa* spp. (abejas carpintero).

- En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Isóptera (termitas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Coptotermes* spp., *Coptotermes curvignathus*,
- 20 *Coptotermes frenchii*, *Coptotermes formosanus* (termitas subterráneas de Formosa), *Cornitermes* spp. (termitas nasute), *Cryptotermes* spp. (termitas de madera mojada), *Heterotermes* spp. (termitas subterráneas del desierto, *Heterotermes aureus*, *Kalotermes* spp. (termitas de madera mojada), *Incistitermes* spp. (termitas de madera mojada), *Macrotermes* spp. (termitas que crecen en
- 25 hongo), *Marginitermes* spp. (termitas de madera mojada), *Microcerotermes* spp. (termitas cosechadora, *Microtermes obesi*, *Procornitermes* spp., *Reticulitermes* spp. (termitas subterráneas), *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*,

Reticulitermes flavipes (termita subterránea del este), Reticulitermes hageni, Reticulitermes hesperus (termita subterránea occidental), Reticulitermes santonensis, Reticulitermes speratus, Reticulitermes tibialis, Reticulitermes virginicus, schedorhinotermes spp., y Zootermopsis spp. (termitas de madera podrida).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Lepidóptera (polillas y mariposas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, Achoea Janata, Adoxophyes spp., Adoxophyes orana, Agrotis spp. (Gusanos), Agrotis ipsilon (gusano cortador negro), Alabama argillacea (gusano del algodón), Amorbia cuneana, Amyelosis transitella (Gusano de la naranja navelina), Anacamptodes defectaria, Anarsia lineatella (barrenador de rama de melocoton), Anomis sabulifera (gusano cortador), Anticarsia gemmatilis (oruga terciopelo del frijol), Archips argyrospila (gusano enrollador del fruto), Archips rosana (cacoecia de frutales), Argyrotaenia spp. (polillas tortricida), Argyrotaenia citrana (polilla de color naranja), Autographa gamma, Bonagota cranaodes, Borbo cinnara (cigarrero), Bucculatrix thurberiella (minador y perforador de la hoja), Caloptilia spp. (minadores de la hoja), Capua reticulana, Carposina niponensis (polilla de la fruta de durazno), Chilo spp., Chlumetia transversa (barrenador del brote de mango), Choristoneura rosaceana (minador de hoja), Chrysodeixis spp., Cnaphalocerus medinalis (minador de pasto), Colias spp., Conpomorpha cramerella, Cossus cossus (polilla del carpintero), Crambus spp. (gusano del terrón), Cydia funebrana (polilla de la fruta), Cydia molesta (polilla oriental de la fruta), Cydia nigricana (polilla del guisante), Cydia pomonella (carpocapsa), Darna diducta, Diaphania spp. (barrenadores del tallo), Diatraea spp. (barrenadores del tallo), Diatraea saccharalis (barrenador de la caña de azúcar), Diatraea graniosella (barrenador

- del maíz del sur occidental), *Earias* spp. (gusanos), *Earias insulata* (Gusano de Egipto), *Earias vitella* (gusano moteado), *Ecdytopopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus* (barrenador del tallo de maíz menor), *Epiphysias postruttana* (polilla de la manzana marrón clara), *Ephestia* spp. (polillas de harina),
- 5 *Ephestia cautella* (polilla de la almendra), *Ephestia elutella* (polilla del tabaco), *Ephestia kuehniella* (Polilla de la harina del Mediterráneo), *Epimeces* spp., *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (saltador de banana), *Eupoecilia ambiguella* (polilla de la uva de bayas), *Euxoa auxiliaris* (Gusanos cortadores), *Feltia* spp. (gusanos), *Gortyna* spp. (barrenadores del tallo), *Grapholita molesta* (Polilla
- 10 oriental de la fruta), *Hedylepta indicata* (gusano pegador de la hoja), *Helicoverpa* spp. (nóctuidos), *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano / gusano de la mazorca de maíz), *Heliothis* spp. (nóctuidos), *Heliothis virescens* (gusano cogollero del tabaco), *Hellula undalis* (Oruga de col), *Indarbela* spp. (barrenadores de la raíz), *Keiferia lycopersicella* (gusano rosado de tomate),
- 15 *Leucinodes orbonalis* (barrenador del fruto de berenjena), *Leucoptera malifoliella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia botrana* (polilla de la fruta de la uva), *Loxagrotis* spp. (nóctuidos), *Loxagrotis albicosta* (gusano cortador de judías de Occidente),
- 20 *Lymantria dispar* (polilla gitana), *Lyonetia clerkella* (minador de las hojas de manzana), *Mahasena corbetti* (polilla de aceite de palma), *Malacosoma* spp. (orugas), *Mamestra brassicae* (gusano cogollero de col), *Maruca testulalis* (barrenador de vaina de frijol), *Metisa plana* (polilla), *Mythimna unipuncta* (Gusano soldado), *Neoleucinodes elegantalis* (barrenador del tomate pequeño), *Nymphula depunctalis* (gusano enjaulado del arroz), *Operophtera brumata* (polilla de invierno), *Ostrinia nubilalis* (Barrenador europeo del maíz), *Oxydia vesulia*,
- 25 *Pandemis cerasana* (polilla de grosella común), *Pandemis heparana* (polilla de la manzana marrón), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (gusano rosado), *Peridroma* spp. (Gusanos), *Peridroma saucia* (gusanos cortadores variado),

Perileucoptera coffeella (minador de las hijas de café), Phthorimaea operculella
 (polilla de la papa), Phyllocnistis citrella, Phyllonorycter spp. (minadores), Pieris
 rapae (blanquilla de la col), Plathypena scabra, Plodia interpunctella (Polilla de la
 harina de maíz), Plutella xylostella (polilla de la col), Polycrosis viteana (polilla de
 5 la uva de bayas), Prays endocarpa, Prays oleae (polilla del olivo), Pseudaletia spp.
 (nóctuidos), Pseudaletia unipunctata (gusano, oruga militar común), Pseudoplusia
 includens (falsa oruga medidora), Rachiplusia nu, Scirpophaga incertulas,
 Sesamia spp. (barrenador del tallo), Sesamia infer ens (barrenador rosa del tallo
 del arroz), Sesamia nonagrioides, Setora nitens, Sitotroga cerealella (Polilla
 10 Angoumois del grano), Sparganothis pilleriana, Spodoptera spp. (gusano
 trozador), Spodoptera exigua (gusano cogollero de remolacha), Spodoptera
 fugiperda (la oruga militar tardía), Spodoptera oridania (gusano cogollero del sur),
 Synanthedon spp. (barrenadores de la raíz), Thecla basilides, Thermisia
 gemmatalis, Tineola bisselliella (polilla tejedora de la ropa), Trichoplusia ni
 15 (noctuido), Tuta absoluta, Yponomeuta spp., Zeuzera coffeae (barrenador de rama
 roja), y Zeuzera pyrina (polilla de leopardo)

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este
 documento para controlar Malófaga (piojos mordedores). Una lista no exhaustiva
 20 de estas plagas incluye, pero no se limita a, Bovicola ovis (piojo mordedor de
 oveja), Menacanthus stramineus (piojo del cuerpo de pollo), y Menopon gallinea
 (piojo común de la gallina).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este
 25 documento para controlar Ortóptera (langostas, saltamontes, y grillos). Una lista
 no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, Anabrus simplex (Grillo
 Mormón), Gryllotalpidae (grillos), Locusta migratoria, Melanoplus spp.

(saltamontes), *Microcentrum retinerve* (saltamontes de alas inclinadas), *Pterophylla* spp. , *chistocerca gregaria*, *Scudderia furcata* (saltamontes tijereta), y *Valanga nigricorni*.

- 5 En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Ftiráptera (piojos chupadores). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Haematopinus* spp. (Piojos de ganado porcino), *Linognathus ovillus* (piojo de ovejas), *Pediculus humanus capitis* (piojo del cuerpo humano), *Pediculus humanus humanus* (piojos del cuerpo humano),
- 10 *Pthirus pubis* (ladilla),

- En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Sifonáptera (pulgas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Ctenocephalides canis* (pulga de perro),
- 15 *Ctenocephalides felis* (pulga del gato), y *Pulex irritans* (pulga humana).

- En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Tisanóptera (tisanóptero). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Frankliniella fusca* (Tisanóptero del tabaco), *Frankliniella occidentalis* (Tisanóptero de la flor occidental), *Frankliniella shultzei* *Frankliniella williamsi* (Tisanóptero de maíz), *Heliothrips haemorrhoidalis* (Tisanóptero de invernadero), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Scirtothrips citri* (Tisanóptero de cítricos), *Scirtothrips dorsalis* (Tisanóptero te amarillo), *Taeniothrips rhopalantennalis*, y *thrips* spp..
- 20

25

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Tisanura (colas de cerdas). Una lista no exhaustiva de

estas plagas incluye, pero no se limita a, *Lepisma* spp. (pececillo de plata), *Thermobia* spp. (insecto del fuego).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar acarina (ácaros y garrapatas). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Acarapsis woodi* (ácaro traqueal de las abejas), *Acarus* spp. (ácaros de alimentos), *Acarus siro* (ácaros de cereales), *Aceria mangiferae* (ácaros de yema de mango), *Aculops* spp., *Aculops lycopersici* (ácaros de tomate rojizo), *Aculops pelekasi*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali* (ácaro de manzana), *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Boophilus* spp. (garrapatas), *Brevipalpus obovatus* (ácaro alheña), *Brevipalpus phoenicis* (ácaro plano rojo y negro), *Demodex* spp. (ácaros de la sarna), *Dermacentor* spp. (garrapatas duras), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro americano), *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaros del polvo doméstico), *Eotetranychus* spp., *Eotetranychus carpini* (araña amarilla), *Epitimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp. (garrapatas), *Metatetranychus* spp., *Notoedres cati*, *Oligonychus* spp., *Oligonychus coffee*, *Oligonychus ilicus* (ácaro rojo del sur), *Panonychus* spp., *Panonychus citri* (arañita roja de los cítricos), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro amplio), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata del perro marrón), *Rhizoglyphus* spp. (ácaros del bulbo), *Sarcoptes scabiei* (ácaro de la sarna), *Tegolophus perseae*, *Tetranychus* spp., *Tetranychus urticae* (la araña apestosa de dos manchas), y *Varroa destructor* (ácaro de la abeja de miel).

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Nemátoda (nemátodos). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Aphelenchoides* spp. (nemátodos de yemas, hojas de pino y

madera), *Belonolaimus* spp. (nemátodos picadura), *Criconemella* spp. (Nemátodos de anillo), *Dirofilaria immitis* (gusano del corazón del perro); *Ditylenchus* spp. (nematodos del bulbo y tallo), *Heterodera* spp. (nematodos), *Heterodera zeae* (nemátodo del quiste de maíz), *Hirschmanniella* spp. (nemátodos raíz),

5 *Hoplolaimus* spp. (nemátodos lanza), *Meloidogyne* spp. (nemátodos de nudo), *Meloidogyne incognita* (nemátodo del nudo de la raíz), *Onchocerca volvulus* (gusano de gancho de cola), *Pratylenchus* spp. (nematodo de las lesiones radicales), *Radopholus* spp. (nemátodos de madrigueras), *Rotylenchus reniformis* (nemátodo en forma de riñón), .

10

En otra modalidad, se puede utilizar la invención descrita en este documento para controlar Símfila (Ciempiés de jardín). Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero no se limita a, *Scutigerella immaculata*.

15

Para información más detallada consultar "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household pests" by Arnold Mallis, 9th Edición, derechos reservados 2004 by GIE Media Inc.

MEZCLAS

20

Algunos de los pesticidas que se pueden emplear benéficamente en combinación con la invención descrita en este documento incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

25

1,2 dicloropropano, 1,3 dicloropropeno, abamectina,

acefato, acequinocilo, acetamiprid, acetión, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alañicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, aletrina, alosamidina, alixicarb, alfa cipermetrina, alfa ecdisona, amiditi3n, amidoflumet, aminocarb, amiton, amitraz, anabasina, 3xido de ars3nico, atidati3n, azadirachtina, azametifos, azinfos
5 etilo, azinfos metilo, azobenceno, azociclotina, azotoato,

hexafluorosilicato de bario, bartrina, benclotiaz, bendiocarb, benfuracarb, benomilo, benoxafos, bensultap, benzoximato, benzoato de bencilo, beta ciflutrina, beta cipermetrina, bifenazato, bifentrina, binapacrilo, bioaletrina, bioetanometrina,
10 biopermetrina, bistriflur3n, borax, 3cido b3rico, bromfenvinfos, bromo DDT, bromociclen, bromofos, bromofos etilo, bromopropilato, bufencarb, buprofezina, butacarb, butatíofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim,

cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato,
15 carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenoti3n, carbosulfan, cartap, quinometionat, clorantraniliprol, clorbensida, clorbiciclen, clordano, clordecone, clordimeform, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenetol, clorfenson, clorfensulfuro, clorfenvinfos, clorfluazur3n, clormefos, clorobencilato, cloroformo, cloromebuform, clorometiur3n, cloropicrina,
20 cloropropilato, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos metilo, clortíofos, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cismetrina, cloetocarb, clofentezina, closantel, clotianidina, acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos, coumitoato, crotamit3n, crotoxifos, cruentaren A &B, crufomato, criolita, cianofenfos, cianofos, ciantoato, cicetrina, cicloprotrina,
25 cienopirafen, ciflumetofen, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, cifenotrina, ciromazina, citioato,

d-limoneno, dazomet, DBCP, DCIP, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefion, demefion O, demefion S, demeton, demeton metilo, demeton O, demeton O metilo, demeton S, demeton S metilo, demeton S metilsulfon, diafentiurón, dialifos, diamidafos, diazinon, dicapton, dichlofentió, dichlofluanid, diclorvos, dicofol, dicresilo, dicrotofos, diciclanilo, dieldrina, dienoclor, diflovidazina, diflubenzurón, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetan, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfos, dimetilan, dinex, dinobuton, dinocap, dinocap 4, dinocap 6, dinoclon, dinopenton, dinoprop, dinosam, dinosulfon, dinotefurano, dinoterbon, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatió, difenil sulfone, disulfiram, disulfoton, diticrofos, DNOC, dofenapina, doramectina,

ecdisterona, emamectina, EMPC, empentrina, endosulfan, endotió, endrina, EPN, epofenonane, eprinomectina, esfenvalerato, etafos, etiofencarb, etió, etiprol, etoato metilo, etoprofos, etil DDD, formato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etoxazol, etrimfos, EXD,

famfur, fenamifos, fenazaflor, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrina, fenitroti, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fenpiroximato, fenson, fensulfoti, fenti, fenti etilo, fentripanilo, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, fluacipirim, fluazurón, flubendiamida, flubencimina, flucofurón, fluciclofurón, flucitrinato, fluenetilo, flufenerim, flufenoxurón, flufenprox, flumetrina, fluorbenside, fluvalinato, fonofos, formetanato, formoti, formparanato, fosmetilan, fospirato, fostiazato, fostietan, fostietan, furatiocarb, furetrina, furfural,

gamma cihalotrina, gamma HCH,

halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos,
 hexaflumurón, hexitiazox, HHDN, hidrametilnon, cianuro de hidrógeno, hidropreno,
 hiquincarb, imiciafos, imidacloprid, imiprotina, indoxacarb, iodometano, IPSP,
 isamidofos, isazofos, isobenzan, isocarbofos, isodrina, isofenfos, isoprocab,
 5 isoprotiolane, isotioato, isoxati3n, ivermectina

jasmolina I, jasmolina II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II,
 hormona juvenil III,

10 kelevan, kinopreno,

lambda cihalotrina, arsenito de plomo, lepimectina, leptofos, lindano,
 lirimfos, lufenur3n, litidati3n,

15 malati3n, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfon, menazon,
 mefosfolan, cloruro de mercurio, mesulfen, mesulfenfos, metaflumizona, metam,
 metacrifos, metamidofos, metidati3n, metiocarb, metocrotofos, metomilo,
 metopreno, metoxiclor, metoxifenozone, metil bromuro, metil isotiocianato,
 metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona,
 20 mevinfos, mexacarbato, milbemectina, milbemecin oxima, mipafox, mirex, MNAF,
 monocrotofos, morfoti3n, m3xidocina,

naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nikkomicins, nitenpiram,
 nitiazina, nitrilacarb, novalur3n, noviflumur3n,

25

ometoato, oxamilo, 3xidometon metilo, 3xidoprofos, oxidisulfoton,

paradichlorobenceno, paratión, paratión metilo, penflurón, pentaclorofenol, permetrina, fenkapton, fenotrina, fentoato, forato, fosadona, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidon, fosfina, fosfocarb, foxim, foxim metilo, pirimetafos, pirimicarb, pirimifos etilo, pirimifos metilo, arsenito de potasio, tiocianato de potasio, pp' DDT, 5 praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, proclonol, profenofos, proflutrina, promacilo, promecarb, propafos, propargita, propetamfos, propoxur, protidación, protiofos, protoato, protrifenbute, piraclofos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piridaben, piridalilo, piridafentión, pirifluquinazon, pirimidifen, pirimitato, piriprol, piriproxifen,

10

quassia, quinalfos, quinalfos, quinalfos metilo, quinotión, quantifies,

rafoxanide, resmetrina, rotenone, riania,

15

sabadila, escradan, selamectina, silafluofen, arsenito de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocianato de sodio, sofamida, espinetoram, espinosad, espiroclufen, espiromesifen, espirotetramat, sulcofurón, sulfiram, sulfluramid, sulfotep, azufre, fluoruro de sulfurilo, sulprofos,

20

fluvalinato de tau, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzurón, teflutrina, temefos, TEPP, teraletrina, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetradifon, tetrametrina, tetranactina, tetrasul, teta cipermetrina, tiacloprid, tiametoxam, ticofos, tiocarboxima, tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiometon, tionazina, tioquinox, tiosultap, turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, 25 transflutrina, transpermetrina, triarateno, triazamato, triazofos, triclorfon, triclormetafos 3, tricloronat, trifenofos, triflumurón, trimetacarb, tripreno,

vamidotión, vamidotión, vaniliprol, vaniliprol,

XMC, xililcarb,

5 zeta cipermetrina y zolaprofos.

Adicionalmente, se puede utilizar cualquier combinación de los anteriores pesticidas.

10 La invención descrita en este documento también se puede utilizar con herbicidas y fungicidas, por razones de economía y sinergia.

Se puede utilizar la invención descrita en este documento con antimicrobianos, bactericidas, desfoliantes, protectores, sinérgicos, algacida,
15 atrayentes, desecantes, feromonas, repelentes, baños para el animal, avicidas, desinfectantes, semiquímicos, y moluscicidas (estas categorías no son necesarias ni mutuamente exclusivas) por razones de economía, y sinergia.

Para más información consultar "Compendium of Pesticide Common
20 Names" localizado en <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html> como de la fecha de presentación de este documento. También consultar "The pesticide Manual" 14th Edición, editado por C D S Tomlin, derechos reservados 2006 por British Crop Production Council.

Se puede utilizar la invención descrita en este documento con otros compuestos tales como bajo el título "Mezclas" para formar mezclas sinérgicas en donde el modo de acción de los compuestos en la mezclas es el mismo, similar, o diferente.

5

Ejemplos de modos de acciones incluyen: pero no se limitan a: inhibidor esterasa acetil colina; modulador de canal de sodio; inhibidor de biosíntesis de quitina; antagonista de canal de cloruro cerrado por GABA; agonista de canal de cloruro cerrado por GABA y glutamato; agonista del receptor de acetil colina; inhibidor MET I; inhibidor ATPasa estimulado por Mg; receptor de acetilcolina nicotínico; disruptor de la membrana Midgut; y disruptor de fosforilación oxidativa.

10

Adicionalmente, se conocen los siguientes compuestos como sinérgicos y se pueden utilizar con la invención descrita en este documento: butóxido de piperonilo, piprotal, propil isoma, sesamex, sesamolin, y sulfóxido.

15

FORMULACIONES

Un pesticida es raramente adecuado para aplicación en su forma pura. Es usualmente necesario agregar otras sustancias de tal manera que se pueda utilizar el pesticida en la concentración requerida y en la forma apropiada, permitiendo facilidad de aplicación, manejo, transporte, almacenamiento, y actividad pesticida máxima. Así, se formulas pesticidas en, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvillos, concentrados emulsificables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos de semilla, concentrados de suspensión, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos solubles en agua, gránulos

20

25

dispersables en agua o fluibles secos, polvos humectantes, y soluciones de ultra bajo volumen.

5 Para información adicional sobre tipos de formulación ver "Catalogue of pesticide formulation types and international coding system" Technical Monograph n°2, 5th Edición por CropLife International (2002).

Se aplican los pesticidas más a menudo como suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de tales pesticidas.

10 Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua, o emulsificables, son sólidas, usualmente conocidas como polvos humectantes, o gránulos dispersibles en agua, o líquidas usualmente conocidas como concentrados emulsificables, o suspensiones acuosas. Los polvos humectantes, que se pueden compactar para formar gránulos dispersibles en agua, comprenden una mezcla

15 íntima del pesticida, un portador, y tensoactivos. La concentración del pesticida es usualmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El portador se escoge usualmente de entre arcillas atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras diatomáceas, los silicatos purificados. Los tensoactivos efectivos, comprenden de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% del

20 polvo humectante, se encuentran entre ligninas sulfonatadas, naftalenosulfonatos condensados, naftalenosulfonatos, alquilbencenosulfonatos, sulfatos de alquilo, y tensoactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquil fenoles.

Los concentrados emulsificables de pesticidas comprenden una

25 concentración conveniente de un pesticida, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un portador que es un disolvente miscible en agua o una mezcla de disolvente orgánico inmiscible en

agua y emulsificantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente porciones naftalénicas y olefinicas de alta ebullición de petróleo tal como nafta aromático pesado. También se pueden utilizar otros disolventes orgánicos, tales como los

5 disolventes terpénicos que incluyen derivados de resina, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsificantes adecuados para concentrados emulsificables se escogen de tensoactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

10 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de pesticidas insolubles en agua dispersos en un portador acuoso a una concentración en el rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan al moler finamente el pesticida y mezclarlo vigorosamente en un portador comprendido de agua y tensoactivos. Los

15 ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas naturales o sintéticas también se pueden agregar, para incrementar la densidad y viscosidad del portador acuoso. Es más a menudo efectivo moler y mezclar el pesticida al mismo tiempo al preparar la mezcla acuosa y homogenizarlo en una aplicación tal como un molino de arena, molino de bolas, u homogenizador de tipo pistón.

20 También se pueden aplicar los pesticidas como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares usualmente contienen de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en peso del pesticida, disperso en un portador que comprende arcilla o una

25 similar sustancia. Tales composiciones se preparan usualmente al disolver el pesticida en un disolvente adecuado y aplicarlo a un portador granular que se ha preformado al tamaño de partícula apropiado, en el rango de de aproximadamente

0.5 a 3 mm. Tales composiciones también se pueden formular al hacer una masa o pasta del portador y compuesto y triturar y secar para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

- 5 Los polvillos que contienen un pesticida se preparan al mezclar íntimamente el pesticida en forma pulverizada con un portador agrícola en polvo, tal como arcilla de caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvillos pueden contener de forma adecuada de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del pesticida. Ellos se pueden aplicar como una fertilización de semilla, o como una aplicación al follaje con una máquina sopladora de polvo.

Es prácticamente igual aplicar un pesticida en la forma de una solución en un disolvente orgánico apropiado, usualmente aceite de petróleo, tal como los aceites de rociado, que son ampliamente utilizados en química agrícola.

15

También se pueden aplicar los pesticidas en la forma de una composición en aerosol composición. En tales composiciones el pesticida se disuelve o dispersa en un portador, que es una mezcla propulsora que genera presión. La composición en aerosol composición se empaca en un contenedor del cual se suministra la mezcla a través de una válvula de atomización.

20

Se forman cebos de pesticidas cuando el pesticida se mezcla con alimentos o con un atrayente o ambos. Cuando las plagas comen el cebo también consumen el pesticida. Los cebos pueden tomar la forma de gránulos, geles, polvos fluibles, líquidos o sólidos. Ellos se utilizan en refugios de plagas.

25

Los fumigantes son pesticidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y por lo tanto puede existir como un gas en concentraciones suficientes para matar las 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 para la difusión y actuar al penetrar por el sistema respiratorio de la plaga o ser absorbidos a través de la cutícula de la plaga. Se aplican los fumigantes para controlar las plagas de productos almacenados bajo las láminas a prueba de gas, en habitaciones o edificios sellados al gas, o en cámaras especiales.

10

Se pueden microencapsular los pesticidas al suspender las partículas o gotitas de pesticidas en polímeros plásticos de diversos tipos. Al alterar la química del polímero o por los cambiar factores en el procesamiento, se pueden formar las microcápsulas de diferentes tamaños, solubilidad, espesores de pared, y los grados de penetrabilidad. Estos factores regulan la velocidad con la que el ingrediente activo se libera dentro, que, a su vez, afecta el desarrollo residual, la velocidad de acción, y el olor del producto.

15

Se hacen concentrados de solución de aceite al disolver pesticidas en un disolvente que mantendrá el pesticida en solución. Las soluciones de aceite de un pesticida usualmente proporcionan más rápida caída y muerte a las plagas que otras formulaciones, debido a que los disolventes en sí mismos tienen acción pesticida, y la disolución de la cera que cubre el tegumento incrementa la velocidad de absorción de los pesticidas. Otras de las ventajas de las soluciones de aceite incluyen estabilidad de almacenamiento mejorada, mejor penetración de las grietas, y mejor adherencia a las superficies grasosas.

20

25

Otra modalidad es una emulsión aceite en agua, es un aceite-in-agua emulsión, en donde la emulsión comprende glóbulos aceitosos que son cada uno proporcionado de un revestimiento de láminas de cristal líquido y se dispersa en una fase acuosa, en donde cada glóbulo aceitoso comprende al menos un compuesto que es agrícolamente activo, y es individualmente recubierto con una capa monolamelar u oligolamelar que comprende: (1), por lo menos, un agente activo de superficie no iónico lipófilo, (2) por lo menos un agente activo de superficie no iónicos hidrófilo y (3) por lo menos un agente activo de superficie iónico, en donde los glóbulos tienen un diámetro medio de partícula de menos de 800 nanómetros. Información adicional sobre la modalidad descrita en la solicitud de Patente U.S. 20070027034 publicada Febrero 1, 2007, que tiene Solicitud de Patente número de serie 11/495, 228. Para facilidad de uso esta modalidad será denominada "OIWE".

Para información adicional consultar "Insect Pest Management" 2nd Edición by D. Dent, derechos reservados CAB International (2000). Adicionalmente, para información más detallada consultar "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" by Arnold Mallis, 9th Edición, derechos reservados 2004 by GIE Media Inc.

OTROS COMPONENTES DE FORMULACIÓN

Generalmente, la invención descrita en este documento cuando se utiliza en una formulación, tal formulación también puede contener otros componentes.

Estos componentes incluyen: pero no se limitan a, (esta lista no es exhaustiva ni mutuamente exclusiva) humectantes, rociadores, agentes de pegajosidad, penetrantes, amortiguadores, agentes secuestrantes, agentes de reducción de

dispersión, agentes de compatibilidad, agentes antiespumantes, agentes de limpieza, y emulsionantes. Se describen unos pocos componentes inmediatamente.

5 Un agente humectante es una sustancia que cuando se agrega a un líquido incrementa la propagación o el poder de penetración del líquido mediante al reducir la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre la que se propaga. Los agentes humectantes se utilizan para dos funciones principales en las formulaciones de agroquímicos: durante el procesamiento y la fabricación para
10 incrementar el índice de humedecimiento de los polvos en el agua para hacer concentrados para líquidos solubles o concentrados de suspensión, y durante la mezcla del producto con agua en un tanque de rociado para reducir la el tiempo de humectación de polvos humectados y para mejorar la penetración de agua en gránulos dispersables en agua. Ejemplos de agentes humectantes utilizados en
15 polvos humectantes, concentrado de suspensión, y las formulaciones de gránulos dispersables el agua son: laurilsulfato de sodio; sulfosuccinato de sodio dioctilo; etoxilados de alquil fenol, y alcoholes alifáticos etoxilados.

20 Un agente de dispersión es una sustancia que absorbe en la superficie de una partícula y ayuda a preservar el estado de dispersión de las partículas y evita que se reagreguen. Se agregan los dispersantes a las formulaciones de productos agroquímicos para facilitar la dispersión y la suspensión durante la fabricación, y para asegurar la redispersión de las partículas en el agua en un tanque para rociado. Ellas se utilizan ampliamente en polvo humectante, concentrados de
25 suspensión y gránulos dispersables en agua. Los tensoactivos que se utilizan como agentes de dispersión tienen la capacidad de absorber fuertemente sobre una superficie de partículas y de proporcionar una barrera de carga o estérica a la

reagregación de las partículas. Los tensoactivos más utilizados comúnmente son aniónicos, no iónicos, o mezclas de los dos tipos. Para formulaciones de polvo humectantes, los agentes de dispersión más comunes son lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados de suspensión, se obtienen muy buena adsorción y estabilización utilizando polielectrolitos, tales como condensados de formaldehído sulfonato naftaleno de sodio. También se utilizan ésteres de fosfato etoxilados de tristirilfenol. No iónicos tales como condensados de óxido de alquillariletileno y copolímeros en bloque de EO-PO se combinan a veces con aniónicos como agentes de dispersión para concentrados de suspensión. En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de tensoactivos poliméricos de muy alto peso molecular como agentes de dispersión. Estos tienen "estructuras principales" muy largas hidrófobas y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un tensoactivo "peine". Estos polímeros de alto peso molecular, puede dar muy buena estabilidad a largo plazo a los concentrados de suspensión debido a que la estructura principal hidrófoba tiene muchos puntos de anclaje en la superficies de las partículas. Ejemplos de agentes dispersantes utilizados en las formulaciones de agroquímicos son: los lignosulfonatos de sodio; condensados de formaldehído sulfonato naftaleno de sodio; ésteres de fosfato etoxilados de tristirilfenol; etoxilatos de alcoholes alifáticos, etoxilatos de alquilo; copolímeros en bloque EO-PO y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza la 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. La mezclas emulsionantes más comúnmente utilizadas contienen alquilfenol o alcohol alifático con 12 o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite del ácido dodecilbenceno sulfónico. Un rango de valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo

("HLB") de 8 a 18 normalmente proporcionan buenas emulsiones estables. La estabilidad de la emulsión puede a veces ser mejorada por la adición de una pequeña cantidad de un tensoactivo de copolímero de bloque EO-PO.

- 5 Un agente de solubilización es un agente tensoactivo que forma micelas en el agua en concentraciones por encima de la concentración micelar crítica. Las micelas son entonces capaces de disolver o solubilizar materiales insolubles en agua en el interior de la parte hidrófoba de la micela. El tipo de tensoactivos utilizados usualmente para la solubilización son no iónicos: monooleates de sorbitán; etoxilatos de monooleato de sorbitán y ésteres de oleato de metilo.
- 10

- Los tensoactivos son a veces utilizados, ya sea solos o con otros aditivos, tales como aceites minerales o vegetales como adyuvantes para rociar mezclas de tanque para mejorar el desarrollo biológico de los pesticidas en el objetivo. Los
- 15 tipos de tensoactivos utilizados para biomejoramiento dependen generalmente de la naturaleza y modo de acción de los pesticidas. Sin embargo, ellos a menudo son no iónicos, tales como: etoxilatos de alquilo; etoxilatos de alcoholes alifáticos lineales, etoxilatos de aminas.

- 20 Un portador o diluyente en una formulación agrícola es un material agregado al pesticida para dar un producto de la resistencia requerida. Los portadores de arco son usualmente materiales con altas capacidades de absorción, mientras que los diluyentes son generalmente materiales con bajas capacidades de absorción. Los portadores y diluyentes se utilizan en la
- 25 formulación de polvillo, polvos humectantes, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los disolventes orgánicos se utilizan principalmente en la formulación de concentrados emulsificables, formulaciones ULV, y en un menor grado formulaciones granuladas. Algunas veces se utilizan mezclas de disolventes. Los primeros grupos principales de disolventes son aceites parafínicos alifáticos tales como queroseno o parafina refinada. El segundo grupo principal y el más común comprende los disolventes aromáticos como el xileno y fracciones de peso molecular mayores de disolventes aromáticos C₉ y C₁₀. Los hidrocarburos clorinados son útiles como codisolventes para evitar la cristalización de los pesticidas cuando se emulsifica la formulación en agua. Se utilizan los alcoholes algunas veces como codisolventes para incrementar el poder del disolvente.

Se utilizan espesantes o agentes gelificantes principalmente en la formulación de concentrados de suspensión, emulsiones y suspoemulsiones para modificar la reología o propiedades de flujo del líquido y para prevenir la separación y sedimentación de las partículas o gotitas dispersas. Los espesantes, agentes gelificantes, y antisedimentación generalmente se dividen en dos categorías, a saber particulados insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrado de suspensión utilizando arcillas y sílices. Ejemplos de estos tipos de materiales, incluyen, pero no se limitan a, montmorillonita, por ejemplo, bentonita, silicato de aluminio magnesio, y atapulgita. Se han utilizado polisacáridos solubles en agua como agentes gelificantes-espesantes durante muchos años. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son los extractos naturales de semillas y algas, o son derivados sintéticos de la celulosa. Ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero no se limitan a, goma guar, goma garrofín, carragenina, alginatos, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio (SCMC); hidroxietilcelulosa (HEC). Otros tipos de agentes antisedimentación se basan en almidones modificados y féculas,

poliacrilatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente antiedimentación es goma xantano.

Los microorganismos que causan el deterioro de los productos formulados.

- 5 Por lo tanto, los agentes conservantes se utilizan para eliminar o reducir sus efectos. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero se limitan a, ácido propiónico y su sal de sodio, ácido sórbico y sus sales de sodio o de potasio, ácido benzoico y su sal de sodio; sal de sodio de ácido p-hidroxibenzoico, p-hidroxi-benzoato de metilo, y 1,2-bencisothiazalin-3-ona (BIT) .

10

- La presencia de tensoactivos, que disminuye la tensión de la interfaz, a menudo origina las formulaciones basadas en agua para producir espuma durante las operaciones de mezclado en la producción y en la aplicación a través de un tanque para rociado. Con el fin de reducir la tendencia a la espumación, se
- 15 agregan a menudo agentes antiespumantes, ya sea durante la etapa de producción o antes del llenado en botellas. Generalmente, hay dos tipos de agentes antiespumantes, a saber los agentes con siliconas y sin siliconas. Los agentes antiespumantes de siliconas son usualmente emulsiones acuosas de dimetil polisiloxano mientras que los agentes antiespumante sin silicona son
- 20 aceites insolubles en agua, tales como el octanol y nonanol, o sílice. En ambos casos, la función del agente antiespumante es desplazar el tensoactivo de la interfaz aire-agua.

- Para información adicional ver "Chemistry and Technology of Agrochemical
- 25 Formulations" editado por D.A. Knowles, derechos reservados 1998 by Kluwer Academic Publishers. También ver "Insecticides in Agriculture and Environment -

Retrospects and Prospects" by A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, derechos reservados 1998 by Springer- Verlag.

APLICACIONES

5

La cantidad actual de pesticida a ser aplicado al locus de las plagas no es crítica y se puede determinar fácilmente por aquellos expertos en la técnica. En general, se esperan concentraciones de aproximadamente 0.01 gramos de pesticida por hectárea a aproximadamente 5000 gramos de pesticida por hectárea para proporcionar buen control.

10

El locus en el que un pesticida se aplica puede ser de cualquier locus inhabitado por una plaga, por ejemplo, cultivos de vegetales, árboles frutales y nogales, vides, plantas ornamentales, animales domésticos, el interior o en las superficies exteriores de construcciones y el suelo alrededor de las construcciones.

15

Generalmente, con los cebos, se colocan los cebos en el suelo donde, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con el cebo. Los cebos también se pueden aplicar a una superficie de una construcción, (superficie horizontal, vertical o inclinada) en donde, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas, pueden entrar en contacto con el cebo.

20

Debido a la capacidad única de los huevos de algunas plagas para resistir a los pesticidas pueden ser deseables aplicaciones repetidas para el control de las larvas recién emergidas.

25

Se puede utilizar el movimiento sistémico de los pesticidas en las plantas para controlar las plagas en una porción de la planta al aplicar los pesticidas a una porción diferente de la planta. Por ejemplo, el control de los insectos de alimentación foliar se puede hacer por irrigación por goteo o aplicación por surcos, o al tratar la semilla antes de sembrar. Se puede aplicar el tratamiento de semilla a todo tipo de semillas, incluidas aquellas de las plantas genéticamente transformadas para expresar características especializadas que germinarán. Ejemplos representativos incluyen aquellas proteínas que expresan tóxicos para las plagas invertebradas, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras o toxinas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a los herbicidas, tales como las semillas "Roundup Ready", o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición o cualquier otras características benéficas. Adicionalmente, tales tratamientos de semillas con la invención descrita en este documento pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para soportar mejor las crecientes condiciones de estrés. Esto resulta en una planta más saludable, más vigorosa, que puede dar lugar a mayores rendimientos en el tiempo de cosecha.

La invención descrita en este documento es adecuada para controlar ectoparásitos y endoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo de mantenimiento de los animales. Los compuestos de acuerdo con la invención se aplican aquí en una forma conocida, tal como mediante administración oral en la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, mediante aplicación dérmica en la forma de, por ejemplo, inmersión, rociado, unción dorsal, unción en cruz, y pulverización, y mediante administración parenteral en la forma de, por ejemplo, una inyección.

También se puede emplear la invención descrita en este documento ventajosamente en el mantenimiento de ganado, por ejemplo, ganado, ovejas, cerdos, pollos y gansos. Se administran las formulaciones adecuadas por vía oral a los animales con el agua potable o alimentación. Las dosis y formulaciones adecuadas dependen de la especie.

También se puede utilizar la invención descrita en este documento.

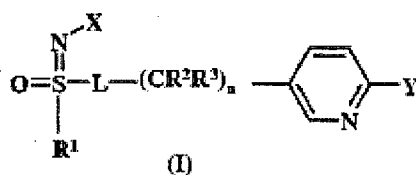
Antes de que se pueda utilizar un pesticida o vender comercialmente, tales pesticidas se someten a procesos de evaluación largos por diversas autoridades gubernamentales (locales, estatales, regionales, nacionales, internacionales). Los requisitos de datos voluminosos son especificados por las autoridades reguladoras y se deben conducir a través de la generación de datos y presentación por el solicitante de registro del producto o por otro en nombre del solicitante de registro del producto. Estas autoridades gubernamentales entonces examinarán tales datos y si se concluye una determinación de seguridad, proporcionan al usuario potencial o al vendedor la aprobación del registro del producto. A partir de entonces, en esa localidad donde el registro del producto se garantiza y se apoya, tal usuario o vendedor puede utilizar o vender dicho pesticida.

Los manejos en este documento son solo para conveniencia y no se deben utilizar para interpretar cualquier porción del mismo.

REIVINDICACIONES

LO QUE SE REIVINDICA ES:

- 5 1. Un proceso para aumento del vigor de la planta, dicho proceso comprende poner en contacto una composición que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula general:



10 en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

15 L representa un enlace sencillo o R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R¹ representa alquilo (C₁-C₄);

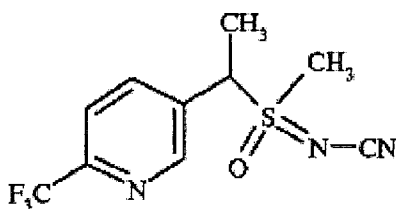
20 R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro o bromo;

n es un entero de 0-3;

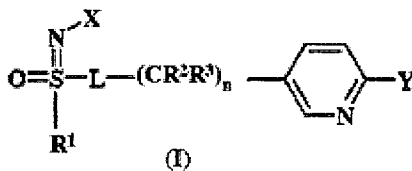
25 Y representa haloalquilo (C₁-C₄); y

R⁴ representa alquilo (C₁-C₃) con semillas antes de sembrar dichas semillas.

- 5 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho compuesto es



- 10 3. Una composición que comprende una semilla y un compuesto que tiene la siguiente fórmula general:



15 en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

20 L representa un enlace sencillo o R¹, S y L tomados juntos representan un anillo de 4, 5, o 6 miembros;

R¹ representa alquilo (C₁-C₄);

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A01N43/40 A01P7/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/060029 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 8 June 2006 (2006-06-08) page 31, line 9 - page 48, line 7; table 1; compounds 1-5,7-10,13-21, 23-26, 28, 29, 33, 36-41 page 48, line 15 - line 19	1-4
A	S. CAO ET AL.: "Synthesis and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 117, 2002, - 2002 pages 63-66, XP002509292 page 63, columns 1-2, paragraph 2 ----- -/--	1-4

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2009

Date of mailing of the international search report

27/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Davies, Maxwell

192

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/069415

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2007/149134 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 27 December 2007 (2007-12-27) the whole document In particular: page 21, line 17 - page 33, line 14 page 33, lines 4-8 -----	1-4
P,X	WO 2007/095229 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 23 August 2007 (2007-08-23) the whole document In particular: page 43, line 16 - page 54, line 11 page 54, lines 7-11 -----	1-4
P,X	WO 2008/027073 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 6 March 2008 (2008-03-06) the whole document In particular: page 9 - page 19, line 4 page 26, lines 8-13 -----	1-4

193

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/069415

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006060029	A	08-06-2006	AU 2005310314 A1 BR PI0509695 A CA 2558647 A1 CN 1942442 A EP 1732895 A2 JP 2007532568 T	08-06-2006 09-10-2007 08-06-2006 04-04-2007 20-12-2006 15-11-2007
WO 2007149134	A	27-12-2007	AR 059438 A1 AU 2007261706 A1 US 2007299264 A1	09-04-2008 27-12-2007 27-12-2007
WO 2007095229	A	23-08-2007	AR 059437 A1 AU 2007215167 A1 CA 2639911 A1 EP 1989184 A2 US 2007203191 A1 UY 30140 A1	09-04-2008 23-08-2007 23-08-2007 12-11-2008 30-08-2007 28-09-2007
WO 2008027073	A	06-03-2008	AR 059439 A1 US 2008058390 A1	09-04-2008 06-03-2008

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 65971A WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2008/069415	International filing date (day/month/year) 08.07.2008	Priority date (day/month/year) 20.07.2007	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A01N43/40			
Applicant Dow AgroSciences LLC			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2009-04-29		Date of completion of this report 09.06.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Davies, Maxwell Telephone No. +49 89 2399-0 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2008/069415

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-76 as published

Claims, Numbers

1-4 as published

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
 5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
 6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2008/069415

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-4</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-4</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-4</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/069415

The application concerns a process of improving plant vigor by contacting plant seeds with (6-haloalkylpyridin-3-yl)alkyl sulfoximine compounds.

Re Item I.

It is unclear exactly what is meant by the term "improving plant vigor" given in claim 1, or how it is measured. Miriam Webster dictionary defines vigor as: "active healthy well-balanced growth especially of plants". Based on this definition and the examples given in the application, the term "improving plant vigor" is interpreted as improving the yield of plants.

Re Item V.

Reference is made to the following document:

- D1: WO 2006/060029 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 8 June 2006 (2006-06-08)
- D2: S. CAO ET AL.: "Synthesis and insecticidal activity of new 2-(5-(trifluoromethyl)pyridyloxymethyl)-1,3,4-oxadiazoles" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 117, 2002, - 2002 pages 63-66, XP002509292

Novelty (Art. 33 (2) PCT)

No document published before the priority date was found that reveals the use of compounds as defined by general formula (I) to improve plant vigor or a composition comprising a seed and a compound of general formula (I). Thus, claims 1-4 are considered new.

Inventive Step (Art. 33 (3) PCT)

D1 reveals the use of 6-halopyridine-*N*-substituted sulfoximine compounds that are analogous to those of the current application to improve plant vigor by inhibiting or killing harmful insects (D1, page 31, line 9 to page 48, line 7, compounds 2-5, 7-10, 13-

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2008/069415

21, 23-26, 28, 29, 33, 36-41). The invention of D1 is directed towards a method of inhibiting the insects by applying the compounds to plant parts such as seeds (D1 page 48, lines 9-12 and lines 15-19). Thus D1 is considered to be the closest prior art to the subject matter of independent claim 1. The subject matter of claim 1 differs from that known in document D1 in that the chlorine atom of the applied compound is replaced by a CF_3 group; there appears to be no effect arising from this difference. The objective technical problem could be to provide an alternative method of improving plant yield.

It is well known by chemists, especially agrochemists and those skilled in the art, that haloalkyls are considered to be pseudohalogens (see for example, D2, page 63, Columns 1-2, paragraph 2). Indeed, it has been suggested that haloalkyls, such as CF_3 , may account for superior properties in certain pesticides (D2, page 63, column 2, paragraph 1). Therefore, the replacement of a halogen atom, such as a chlorine atom, with a pseudohalogen, such as a haloalkyl group, is one of the many obvious alternatives that the person skilled in the art would do to solve the problem posed. Therefore, no inventive step can be associated with claim 1.

By extension of the argument given above, a composition according to independent claim 3 of the current application, the composition comprising a seed and a compound of general formula (I), has no inventive step associated with it.

The chlorine analogue of the compound specified in claims 2 and 4 of the current application is known from document D1 (D1, page 32, table 1, compound 8), and by extension of the above-mentioned arguments, no inventive step can be associated with these dependent claims.

Industrial Applicability (Art. 33 (4) PCT)

The subject matter of claims 1-4 is industrially applicable.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

201

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 174
FECHA : ENERO 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002776- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 15:41:25 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Tra 11 PATENTE/IIII Lve 379 FASE NACIONAL/II
Act 411 PRESENTACION Folios 201

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	002754307	305863	05/01/2010	57.000.000,00

***** DETALLE *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANSFER DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

COLO: 10975 - 841 - 033-5.



No. 10-002776- -00000-0000

Fecha: 2010-01-13 15:41:25 Dep. 2020 DIR NULVASOR
Fol. 11 PATENTILYII Eje. 379 PASL NACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 201

	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá,
2020

207

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DOW AGROSCIENCE LLC

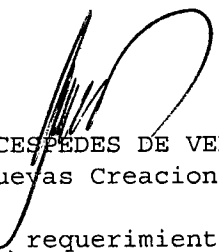
REFERENCIA	Radicación No.	10 2776
	Solicitud internacional	PCT/US2008/069415
	Fecha inicio fase nacional	20/02/2010
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3012

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 05 MAR. 2010
adpall