

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO S
CARRERA 4 N
BOGOTÁ 8, C

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Tel: 466-1111 (Ext. 3611)
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-101311-00005-0000
Fecha: 2011-01-20 15:54:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 74

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-101311-00005-0000

Fecha: 2011-01-20 15:54:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 75

Referencia : Expediente No. 06101311

Asunto : Solicitud de patente para **SULFOXIMINAS N-SUSTITUIDAS
INSECTICIDAS QUE TIENEN UN HETEROCICLO QUE
CONTIENE NITROGENO**

Solicitante : DOW AGROSCIENCES LLC

Fecha de Solicitud : 6 de octubre de 2006

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, de acuerdo con la sustitución de poder otorgada a mi favor por Emilio Ferrero, me refiero al Oficio No. **14134** notificado por fijación en lista del 29 de octubre de 2010.

2. Mediante el Oficio No. **14134** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

2.1 Descripción

Afirma el Examinador que "la presente solicitud no hizo referencia a la tecnología anterior conocida (referencias ó publicaciones anteriores)". Adicionalmente, considera que los Ejemplos de la solicitud evidencian la actividad de algunas estructuras pero que no se presenta evidencia de que los compuestos de la solicitud tengan una mejor actividad que los compuestos del estado del arte.

2.2 Reivindicaciones

El Examinador afirma que el capítulo reivindicatorio no define el objeto de la invención; igualmente afirma que "el capítulo reivindicatorio presenta una generalización sin sustento en la

descripción, al incluir como posible significado del radical Y la estructura "3-clorisoaxazol-5-ilo", debido a que considera que ninguno de los compuestos ensayados presenta dicho sustituyente.

Adicionalmente, considera que la reivindicación 7 carece de sustento.

Señala el Examinador que el método de la reivindicación 8 hace referencia al uso de los compuestos y que por lo tanto, dicha reivindicación debe ser eliminada.

2.3 Análisis de patentabilidad

2.3.1 Novedad

Afirma el Examinador que "al comparar las estructuras acá reclamadas cuando Y significa hidrógeno y X significa NO₂ ó COOR⁴, con las estructuras divulgadas en D1 cuando R₁ y R₂ juntos representan un grupo polimetileno y R₃ es un grupo nitro, se tiene el mismo patrón de sustitución y se concluye que la estructura reclamada no es nueva".

2.3.1 Nivel Inventivo

Para este requisito se considera que el resto de los significados del radical Y son novedosos con respecto a D2 y menciona que "al comparar las estructuras se observa que la mayoría de los significados del radical Y de esta solicitud, no se encuentran divulgados en el arte previo citado. Sin embargo a los compuestos activos del arte previo ya se les había atribuido una actividad agroquímica tóxica (actividad plaguicida ó pesticida). Más aun el documento D1 divulga claramente sustituyentes heterocíclicos en la posición Y de esta solicitud. Y en vista de que la presente solicitud no presenta ninguna evidencia de la superioridad de los compuestos acá reclamados en comparación con los compuestos conocidos en el arte previo, se concluye que el objeto de la presente invención es una alternativa evidente para un técnico en la materia y no tiene nivel inventivo".

3. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

3.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones.

De acuerdo con las observaciones hechas por el Señor Examinador las reivindicaciones 7 y 8 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio con el fin de evitar hacer referencia a materia no patentable. Adicionalmente, la estructura "3-cloroisoxazol-5-ilo" no ha sido incluida en el nuevo pliego reivindicatorio. Igualmente la limitación correspondiente a que Y puede representar un hidrógeno, no ha sido incluida en las nuevas reivindicaciones.

De la misma manera, el título de la solicitud se ha modificado de la siguiente forma:

"SULFOXIMINAS N-SUSTITUIDAS INSECTICIDAS QUE TIENEN UN HETEROCICLO QUE CONTIENE NITROGENO"

De otro lado, con respecto a la objeción hecha en relación a que la presente invención no hizo referencia a la tecnología anterior conocida, deseamos poner de presente que en el segundo párrafo de la primera página de la descripción se habla de manera general acerca de los insecticidas. Adicionalmente, la descripción ha sido modificada con el fin de hacer referencia a la tecnología anterior conocida.

3.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

Inicialmente, y a este respecto deseamos poner de presente que de acuerdo con la materia revelada por el actual pliego reivindicatorio, se debe tener por superada la objeción de novedad, debido al significado correspondiente al hidrogeno para el radical Y, no ha sido incluido en el nuevo pliego reivindicatorio, y por lo tanto, el documento D1 no revela compuestos como los de la presente solicitud. Por el contrario, dicha anterioridad requiere que los radicales Q1, Q2 o Q3

se tena un heterocilo unido a un grupo arilo, lo que no se observa en ninguno de los compuestos revelados en la presente solicitud.

De esta manera, deseamos poner de presente que no estamos de acuerdo con el análisis realizado por el Señor Examinador, por medio del cual llegó a la conclusión de que todas las características esenciales de los compuestos de fórmula (I) de la presente solicitud ya habían sido previamente divulgadas en la anterioridad D2 y en consecuencia, afirma que la presente invención no es nueva frente al estado el arte.

Por lo tanto, siendo claro que el objeto de la anterioridad citada y el de la presente invención es diferente no es posible concluir que la primera sea una anterioridad válida capaz de afectar la novedad de ésta última y por ende se puede concluir que los compuestos acá reivindicados son novedosos a la luz de D2.

3.3 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto al análisis realizado por el Señor Examinador, deseamos poner de presente lo siguiente:

Inicialmente, el Examinador cita los documentos del estado del arte D1 y D2, los cuales considera afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. Específicamente, el Examinador afirma que "tanto la anterioridad D1 como la anterioridad D2 divulgan sulfoximinas con un núcleo principal equivalente a los compuestos de esta solicitud" y que "en vista de que la

presente solicitud no presento ninguna evidencia de la superioridad de los compuestos acá reclamados en comparación con los compuestos conocidos en el arte previo" por lo que concluye que la presente invención carece de nivel inventivo.

Sin embargo, se aclara que D1 no revela compuestos que sean iguales ni estructuralmente similares a los compuestos según la presente invención y el hecho de que no se realice una comparación específica con compuestos revelados en las anterioridades citadas (D1 o D2) por el Examinador no es válido para argumentar que en vista de la combinación de las enseñanzas de D1 con D2 la presente invención resultaría obvia para una persona versada en la materia. Más aún, cuando la autoridad internacional ha considerado que debido a las diferencias en los compuestos revelados en D1 con respecto a la presente solicitud, dicho documento no es particularmente relevante.

Lo anterior, es muestra de que el Examinador está realizando un análisis ex post facto basándose en el hecho de que, tal como afirma, "tanto la anterioridad D1 como la anterioridad D2 divulgan sulfoximinas con un núcleo principal equivalente a los compuestos de esta solicitud" y que "a los compuestos del arte previo ya se les había atribuido una actividad agroquímica tóxica (actividad plaguicida ó pesticida)"; sin embargo, una persona versada en la materia sabría que a pesar de que el núcleo de un compuesto específico sea similar al de otro compuesto, cada diferencia, partiendo desde un simple cambio en un radical de dicho núcleo, puede proporcionar un efecto completamente diferente e incluso mejor.

De esta manera, el hecho de suponer que D1 y D2 revelen compuestos con núcleos similares a los de la presente invención, no puede ser considerada una razón válida para no reconocer el nivel inventivo de la presente solicitud, toda vez que el análisis ex post facto de una solicitud de patente se encuentra proscrito ya que el Examinador debe situarse en la fecha de la prioridad reivindicada y sin tener en cuenta la solución aportada por la invención en cuestión, el análisis de nivel inventivo en el presente caso fue efectuado erróneamente y por ende no resulta válido de acuerdo con los parámetros del Manual Andino de Patentes.

En consecuencia, una persona versada en la materia solo consideraría obvia la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 si ya conociera la presente invención, lo que indica que la combinación de dichas enseñanzas de D1 y D2 resultaría obvia solamente a posteriori.

CAVELIER

ABOGADOS

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revelan o enseñan las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

4. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 6 reivindicaciones
- Nuevo capítulo descriptivo
- Formulario de modificaciones.
- Sustitución de poder a mí otorgada por el Doctor Emilio Ferrero.

Señora Directora,

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material

☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

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 América

Domicilio: Indianapolis,
Indiana,
Estados Unidos de América

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70

E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ

Dirección: Carrera 4ª No. 72-35

Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11

E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente:

06.101.311

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 6 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____

Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

☒ Copia auténtica de la sustitución de poder efectuada a mi favor por el Doctor EMILIO FERRERO, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.



NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA:

Luz Clemencia Góber

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

DVF

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

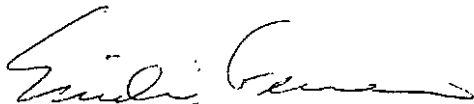
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

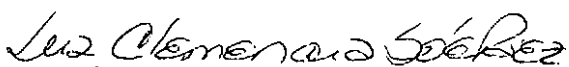


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

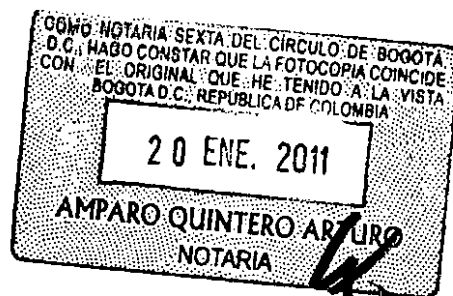
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

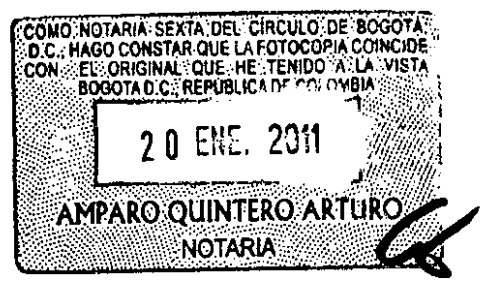
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C.
Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C.
Comparado(aron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Guarez de Paez
Quilón(es) *438019 TP 31929*
CC 35456344 TP 23555
Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que acompaña(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Guarez de Paez



**SULFOXIMINAS N-SUSTITUIDAS INSECTICIDAS QUE TIENEN UN
HETEROCICLO QUE CONTIENE NITROGENO**

DESCRIPCION DE LA INVENCION

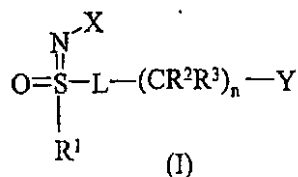
La presente invención se refiere a sulfoximinas *N*-sustituidas novedosas y su uso para controlar insectos, en particular áfidos. Esta invención también incluye nuevos procedimientos sintéticos para preparar los compuestos, composiciones pesticidas que contienen los compuestos y métodos para controlar insectos utilizando los compuestos.

Existe una gran necesidad para nuevos insecticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los insecticidas que se usan actualmente. Por lo menos 400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tales como DDT, los carbamatos, y los organofosfatos, es bien conocido. Pero se ha desarrollado resistencia a algunos de los insecticidas piretroides más nuevos. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos insecticidas, y en particular de compuestos que tengan nuevos modos de acción o atípicos.

El documento WO96/39389 revela compuestos pesticidas de azufre que define el estado del arte de manera general, pero que requiere que parte de las moléculas contengan un heterociclo unido a un anillo.

Adicionalmente, el documento GB1307271 revela moléculas útiles en composiciones herbicidas.

Esta invención se refiere a compuestos útiles para el control de insectos, especialmente útiles para el control de áfidos y otros insectos succionadores. Más específicamente, la invención se refiere a compuesto fórmula (I):



en donde:

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace individual o R¹, S y L en conjunto representan un anillo de 5- o 6- miembros;

R¹ representa metilo o etilo;

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

n es un entero de 0-3;

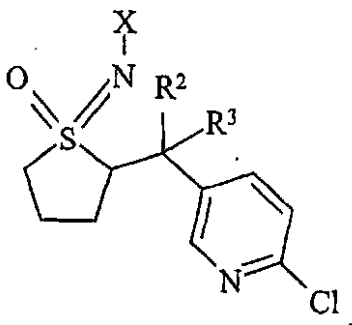
Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-alkilpiridin-3-ilo de C₁-C₄, 6-alcopiridin-3-ilo de C₁-C₄, 2-clorotiazol-4-ilo o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-3 y L representa un enlace individual o Y representa hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, 6-halopiridin-3-ilo, 6-alkilpiridin-3-ilo de C₁-C₄, 6-alcopiridin-3-ilo de C₁-C₄, 2-clorotiazol-4-ilo o 3-cloroisoxazol-5-ilo cuando n = 0-1 y R¹, S y L en conjunto representa un anillo de 5-o 6-miembros; y

R⁴ representa el alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

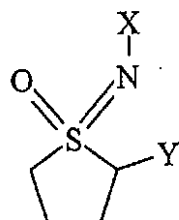
Los compuestos preferidos de fórmula (I) incluyen las siguientes clases:

(1) Compuestos de fórmula (I) en donde X es NO₂ o CN, muy preferiblemente CN.

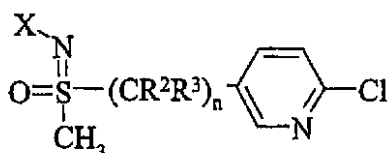
(2) Compuestos de fórmula (I) en donde R¹, S y L en conjunto forman un anillo de 5-miembros estándar, n=1, e Y representa 6-cloropiridin-3-ilo, es decir, que tiene la estructura:



(3) Compuestos de fórmula (I) en donde R¹, S y L en conjunto forman un anillo de 5-miembros estándar y n = 0, es decir, que tiene la estructura:



(4) Compuestos de fórmula (I) en donde R¹ representan CH₃, L representa un enlace individual e Y representa 6-cloropiridin-3-ilo, es decir, que tiene la estructura:



en donde: n=1-3.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica que los compuestos muy preferidos generalmente sean aquéllos que están compuestos de combinaciones de las clases preferidas anteriores.

La invención también proporciona nuevos procedimientos para preparar compuestos de fórmula (I) así como nuevas composiciones y métodos de uso, que se describirán con mayor detalle más adelante.

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

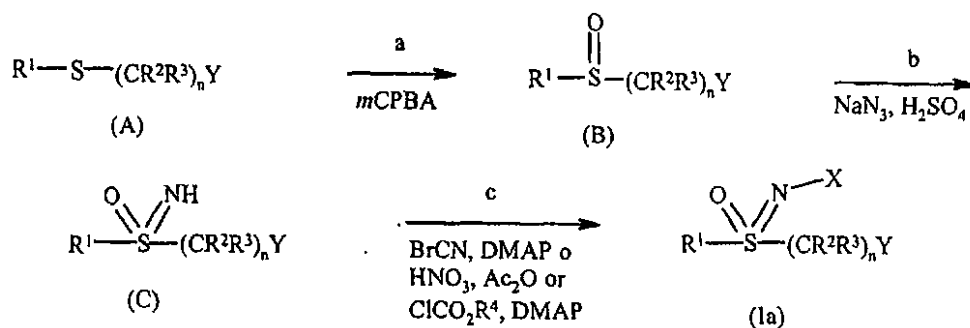
A menos que específicamente se limite a otra cosa, el término alquilo (incluyendo términos derivativos tales como alcoxi), como se usa aquí, incluye grupos de cadena recta, de cadena ramificada y cíclicos. De esta manera, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo,

1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

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

Los compuestos de fórmula (Ia), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y son como se definieron previamente y L es un enlace individual, puede preparar a través de los métodos ilustrados en Esquema A:

Esquema A



En el paso **a** del Esquema A, el sulfuro de fórmula (A) se oxida con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA) en un solvente polar por abajo de 0°C proporciona sulfóxido de fórmula (B). En la mayoría de los casos, el diclorometano es el solvente preferido para la oxidación.

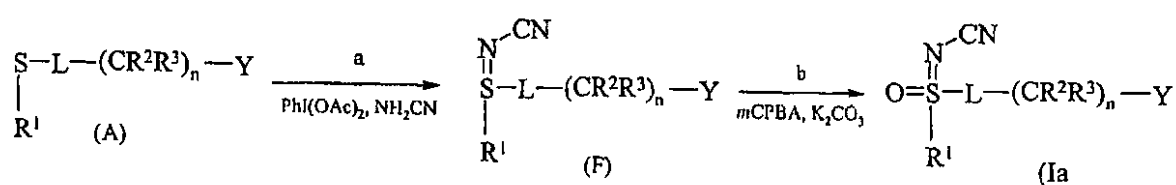
En el paso **b** del Esquema A, el sulfóxido (B) es iminado con

azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un solvente aprótico bajo calentamiento proporciona la sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, el cloroformo es el solvente preferido para esta reacción.

En el paso **c** del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina (C) puede ser ya sea cianado con bromuro del cianógeno en presencia de una base, o nitrado con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo temperatura moderadamente elevada o carboxilado con (R^4) cloroformiato de alquilo en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) proporciona la sulfoximina N-sustituída (Ia). La base es requerida para una cianación eficiente y carboxilación eficiente, y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se usa como catalizador para una reacción de nitración eficiente.

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

Esquema B



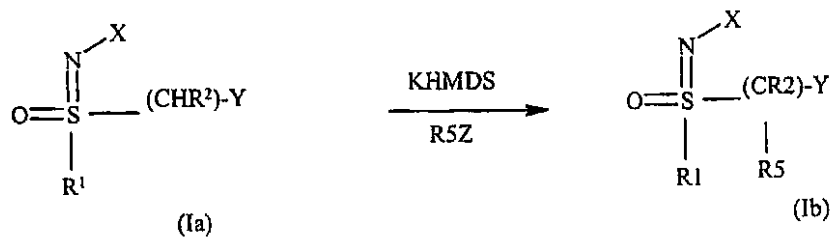
En el paso **a** del Esquema B, el sulfuro es oxidado con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamida a 0 °C proporciona sulfilimina (F). La reacción se puede realizar en un solvente aprótico polar como CH_2Cl_2 .

En el paso **b** del Esquema B, la sulfilimina (F) es oxidada con *m*CPBA. Una base tal como carbonato de potasio se emplea para

neutralizar la acidez de *m*CPBA. Se utilizaron solventes polares próticos tales como etanol y agua para incrementar la solubilidad del material de partida, sulfilimina, y la base empleada.

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 de sulfoximina N-sustituida puede ser además alquilado o halogenado (R^5) en presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDs) para dar sulfoximinas N-sustituidas de fórmula (Ib), en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , L e Y son como definido previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como ilustrado en Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yodo ($R^5 = \text{alquilo}$), bencensulfonimida ($R^5 = F$), tetracloroetano ($R^5 = Cl$) y tetrafluoroetano ($R^5 = Br$).

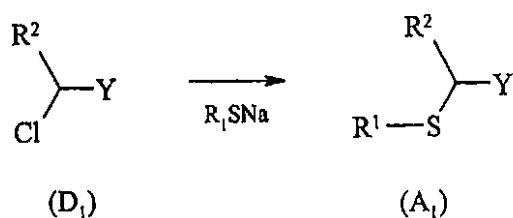
Esquema C



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

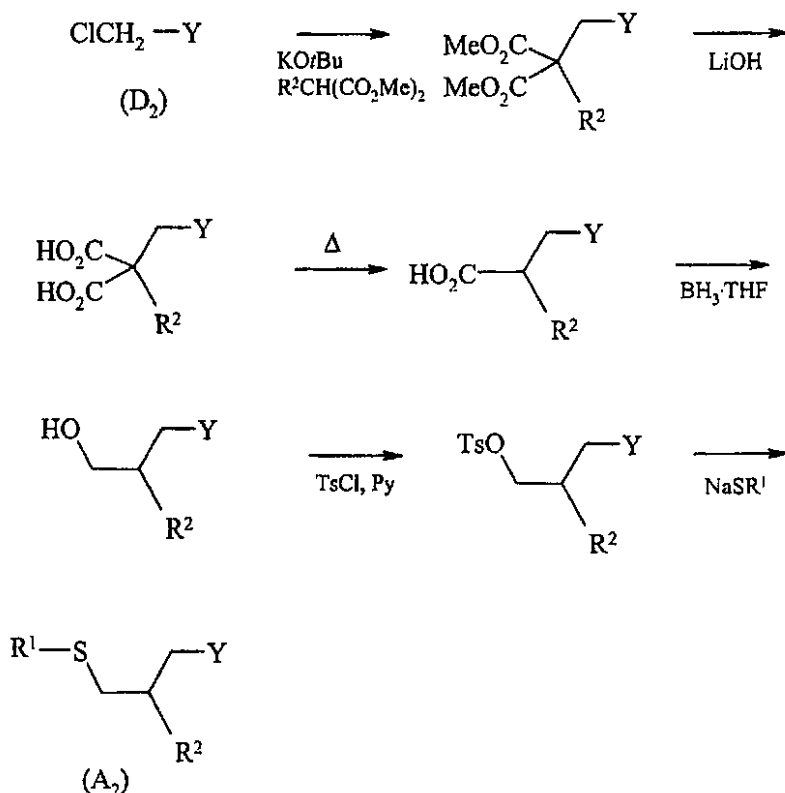
En el Esquema D, el sulfuro de fórmula (A₁), en donde R^1 , R^2 e Y son como se definieron previamente y $R^3 = H$, se puede preparar a partir del cloruro de fórmula (D₁) a través de substitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol.

Esquema D



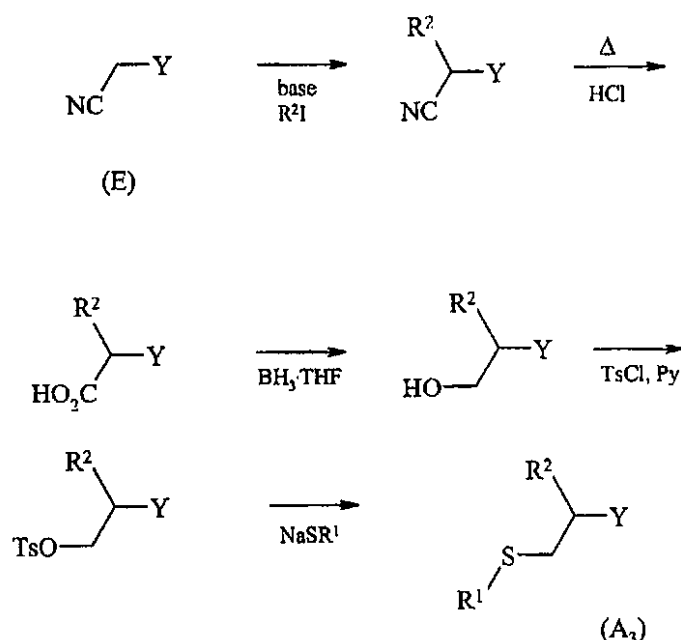
En el Esquema E, el sulfuro de fórmula (A₂), en donde R¹, R² e Y son como se definieron previamente y R³ = H, puede ser preparado a partir del cloruro de fórmula (D₂) haciendo reaccionar con un malonato de metilo 2-mono sustituido en presencia de una base tal como *ter*-butóxido de potasio proporciona malonato 2,2-disustituido, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, decarboxilación del diácido mediante calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con un complejo borano-tetrahydrofurano proporciona un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro del toluensulfonilo (cloruro del tosilo) en presencia de una base como piridina para dar un tosilato y el reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseado.

Esquema E



En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A₃), en donde R¹, R² e Y son como se definieron previamente y R³ = H, puede se puede preparar a partir del nitrilo de la fórmula (E), a través de desprotonación con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar nitrilo α-alquilado, la hidrólisis del nitrilo α-alquilado en presencia de un ácido fuerte como HCl proporciona un ácido, la reducción del ácido con un complejo de borano-tetrahydrofurano proporciona un alcohol, la tosilación del alcohol con cloruro de tosilo en presencia de una base como piridina proporciona un tosilato, y reemplazo del tosilato con la sal de sodio del tiol deseado.

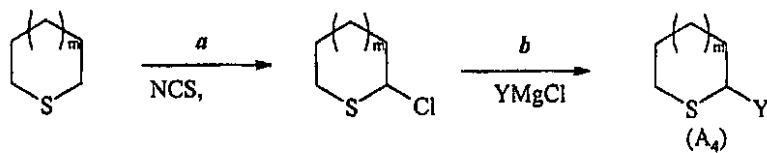
Esquema F



En el Esquema G, el sulfuro de fórmula (A₄), en donde R¹, S y L en conjunto forman un anillo, n = 0, Y = isopropilo o fenilo puede ser preparado a partir del sulfuro cíclico no sustituido, en donde m = 0, 1. La coloración del material de partida, sulfuro cíclico con N-clorosuccinimida en benceno seguido por la alquilación con reactivo de Grignard puede conducir al sulfuro deseado (A₄) en rendimiento

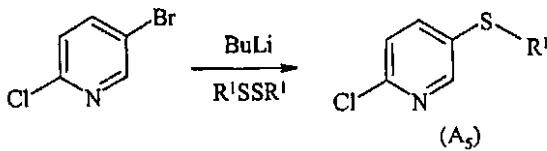
satisfactorio.

Esquema G



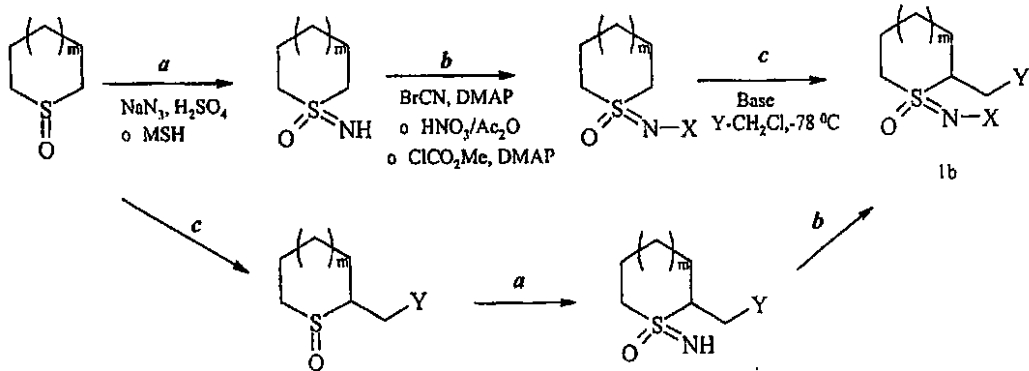
En el Esquema H, el sulfuro de fórmula (A₅), en donde R¹ es como se definió previamente, L es un enlace, n es 0 e Y es 6-cloropiridin-3-ilo se puede preparar a partir de 2-cloro-5-bromopiridina con un intercambio de halógeno-metal seguido por una sustitución con disulfuro.

Esquema H



Los compuestos de sulfoximina, en donde R¹, S y L en conjunto forman un anillo de 5- o 6- miembros saturados también se puede preparar a través de los métodos ilustrados en el Esquema I en donde X e Y soy como se definieron previamente y m es 0 ó 1.

Esquema I



En el paso *a* del Esquema I, el cual es similar al paso *b* del Esquema A, el sulfóxido es iminado con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con O-mesitilsulfonilhidroxilamina en un solvente del aprótico polar proporciona la sulfoximina. El cloroformo o diclorometano son los solventes preferidos.

En paso *b* del Esquema I, similar al paso *c* del Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina puede ser ya sea cianado con bromuro del cianógeno o nitrado con ácido nítrico seguido por tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o carboxilado con cloroformiato de metilo en presencia de una base tal como DMAP proporciona sulfoximina cíclica *N*-sustituida. La base se requiere para la cianación y carboxilación eficientes y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico es utilizado como catalizador para una eficiente reacción de nitración.

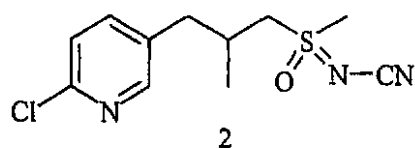
En el paso *c* del Esquema I, el α -carbono de la sulfoximina *N*-sustituida puede ser alquilado con un halogenuro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o litio butílico (BuLi) para dar las sulfoximinas *N*-sustituidas. El halogenuro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ib) pueden prepararse a través de una primera α -alquilación de sulfóxidos para dar sulfóxidos α -sustituidos y después una iminación del sulfóxido, seguido por *N*-sustitución de la sulfoximina resultante utilizando los pasos *c*, *a* y *b* respectivamente como describió anteriormente para el Esquema I.

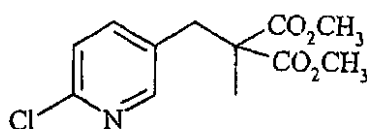
Ejemplos

Ejemplos I-X Preparación de sulfoximinas N-sustituidas

Ejemplo I. [3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida(2)

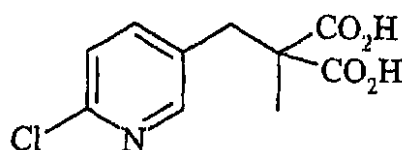


A) 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalonato de dimetilo



A una solución agitada de *ter*-butóxido de potasio (4.49 g, 40 mmoles) en tetrahidrofurano (THF, 100 mL) se agregó metilmalonato de dimetilo (6.43 g, 44 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregó 3-clorometil-6-cloropiridina (6.48 g, 40 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vació en (400 mL) de agua y después se extrajo 2 veces con 150 mL de éter. Las fracciones orgánicas se combinaron, se lavaron con (100 mL) de salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. El solvente se fue evaporado para dar un aceite amarillo, el cual se tituló con hexano en ebullición (2 x 100 mL) con el hexano siendo decantado del aceite insoluble. Las fracciones de hexano se combinaron y enfriaron para dar 6.3 g del derivado de malonato deseado como un sólido blanco en un rendimiento del 58%: p.f. 80-81°C.

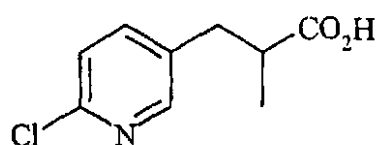
B) Ácido 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalónico



A una solución agitada de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalonato de dimetilo (10.85 g, 40 mmoles) en (80 mL) de THF se agregó una solución de monohidrato de hidróxido de litio (5.7 g, 0.136 moles) en (43 mL) de agua. La mezcla resultante se agitó

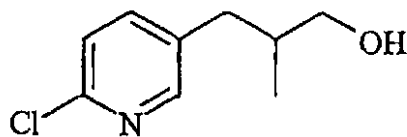
durante la noche a temperatura ambiente y, después se vació en (300 mL) de agua. El pH se ajustó a menos de 2 a través de la adición de HCl concentrado. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con 100 mL de éter y los extractos de éter se combinaron, se lavaron con (100 mL) de salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Después de una filtración, el solvente se evaporó para dar 9.26 g del producto como un sólido blanco en un rendimiento del 95%; p.f. 168°C (descomp.).

C) ácido 3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropanoico



El sólido de ácido 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2-metilmalónico (8.70 g, 37.5 mmoles) en un matraz de fondo redondo de 500 mL se sumergió en un baño de aceite calentado a 185°C . A medida que el sólido se fundía, ocurrió el desarrollo de dióxido de carbono. Después de calentar durante 30 minutos, la reacción se consideró completa. Después de enfriar, se obtuvo una goma de color ámbar (6.8 g, rendimiento del 95%). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 200, 202$; IR: 1703 ($\text{C}=\text{O}$). El producto fue aproximadamente 85% puro y se utilizó para el siguiente paso de reacción en forma directa.

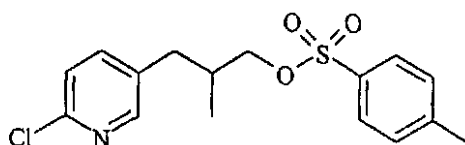
D) 3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol



A una solución agitada de ácido 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropanoico (6.5 g, 32.6 mmoles) en (75 mL) de THF enfriada en un baño de hielo-agua se agregó una solución de 1 M de borano en THF (48 mL, 48 mmoles) en una forma rápida de goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregaron 25 mL de agua cuidadosamente seguida por una solución de 2 N NaOH. Las

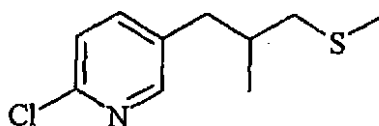
dos fases se separaron y la fase acuosa se lavó con 100 mL de éter. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 4.2 g del producto como un aceite casi descoloro en un rendimiento crudo del 69%. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 186, 188$; IR: 3414 (OH)

E) 3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropil-4-metilbencensulfonato



A una solución agitada de 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropan-1-ol (4.0 g, 21.5 mmoles) y piridina (3.40 g, 43 mmoles) en 30 mL de CHCl_3 enfriada por abajo de 5°C en un baño de hielo-agua se agregó cloruro de *p*-toluensulfonilo (6.16 g, 32.3 mmoles) en una porción. Después de 20 minutos, el baño de hielo-agua se removió y la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La solución después se diluyó con 30 mL de CH_2Cl_2 , se lavó con 50 mL de 1 N HCl, 50 mL de agua, 50 mL de salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. El solvente se filtró y se evaporó para dar 9.0 g del producto crudo tal como un aceite amarillo, el cual se purificó sobre gel de sílice utilizando 15% acetona en hexano (v/v) como eluyente para dar 5.45 g del producto tosilato deseado como un aceite incoloro en rendimiento del 74.6%. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340, 342$; IR: 1177 (S=O).

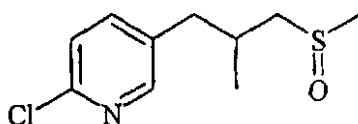
F) 2-Cloro-5-[2-metilo-3-(metiltio)propil]piridina



Una solución de 3-(6-cloropiridin-3-il)-2-metilpropil-4-metilbencensulfonato (5.0 g, 14.7 mmoles) y metiltiolato de sodio (2.10 g, 30 mmoles) en 50 mL de THF se agitó durante la noche a

temperatura ambiente. El material de partida sin reaccionar restante indicó mediante TLC que se convirtió al producto completamente después de que la solución se calentara a 55°C durante 4 horas más. La mezcla se diluyó con éter y se lavó con una solución (50 mL) de 2 N NaOH. La fase acuosa se lavó con 50 mL de éter. La fase orgánica combinada se lavó con 50 mL de salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar 2.94 g del sulfuro crudo deseado en un rendimiento del 93% como un aceite amarillento: M⁺ = 215, 217; δ 2.07 (s, 3H), 0.95 (d, 3H).

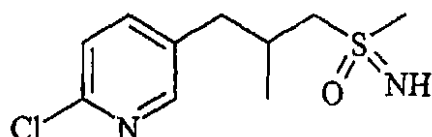
G) 2-Cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfinil)propil]piridina



A una solución de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metiltio)propil]-piridina (2.60 g, 12.5 mmoles) en 35 mL de CH₂Cl₂ enfriada a -15°C en un baño de hielo-sal se agregó ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*CPBA, ~ 85%, 2.54 g, ~12.5 mmoles) en porciones a tal velocidad que la temperatura nunca se elevó por arriba de -10°C. Después de terminar la adición, TLC mostró que un producto individual más una pequeña cantidad de material de partida estuvo presente en la solución. Para evitar cualquier formación de sulfona, la reacción se extinguió en este punto a través de la adición de 50 mL de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con 25 mL de CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó para dar 2.66 g del producto crudo como un aceite amarillo. El aceite se tituló con 50 mL de hexano caliente y el hexano se decantó después de enfriamiento. Este procedimiento removió la mayor parte del material de partida y el producto resultante (una mezcla de dos diastereómeros) se usó directamente para el paso siguiente sin purificación adicional. [M+H]⁺

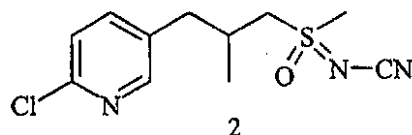
= 232, 234; δ 1.09 (traslapando d, 3H), 2.57, 2.59 (2 s, 3H).

H) 2-Cloro-5-[2-metilo-3-(metilsulfonimidoil)propil]piridina



A una mezcla de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfinil)propil]-piridina (2.15 g, 9.3 mmoles) y azida de sodio (1.81 g, 28 mmoles) en 30 mL de cloroformo enfriada en un baño de hielo-agua se agregó H₂SO₄ concentrado (6 mL) y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La reacción después se calentó a 55°C en un baño de aceite durante 16 hrs. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con 70 mL de hielo-agua y la capa orgánica se removió. La fase acuosa se lavó 2 veces con 30 mL de CH₂Cl₂ y la fase orgánica se desechó. La fase acuosa se hizo básica a través de la cuidadosa adición de amoníaco acuoso por lo que un aceite se separó, el cual se extrajo 2 veces con 30 mL de CH₂Cl₂. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ y el solvente se evaporó para dar 2.15 g del producto como un aceite amarillento en un rendimiento del 94%. [M+H]⁺ = 247, 249 δ 1.11 (traslapando d, 3H).

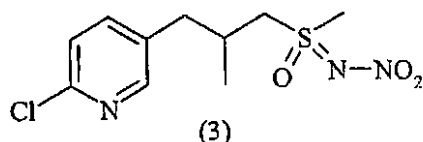
I) [3-(6-Cloropiridin-3-il)-2-metilpropil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (2)



A una solución agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)-propil]piridina (0.432 g, 1.75 mmoles) y DMAP (0.24 g, 2 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ se agregó una solución de 3 M de bromuro de cianógeno en CH₂Cl₂ (1.2 mL, 3.5 mmoles) en una porción. Se presentó una reacción exotérmica inmediata acompañada por un desarrollo de gas. Después de agitar durante 30 minutos a

temperatura ambiente, TLC mostró que todo el material de partida se había consumido y se reemplazó por un producto individual. La mezcla de reacción se agregó a la parte superior de una pequeña almohadilla de gel de sílice y, después se lavó utilizando 7:3 de hexano-acetona (v/v). La remoción del solvente proporcionó 0.39 g de la *N*-cianosulfoximina (2) deseada como un aceite incoloro en un rendimiento de 82%. $[M+H]^+ = 272, 274$ IR: 2189 cm^{-1} .

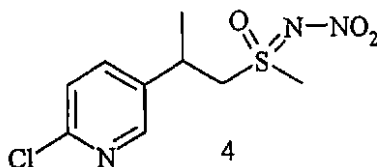
Ejemplo II Preparación de 2-cloro-5-(2-metil-3-(metil(óxido)[óxido-(oxo)hidrazonol]-λ4-sulfanilo} propil)piridina (3)



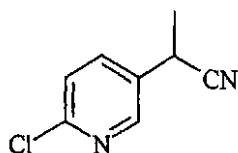
A una solución agitada de 2-cloro-5-[2-metil-3-(metilsulfonimidoil)-propil]piridina (0.432 g, 1.75 mmoles) (Ejemplo I-H) en 10 mL de CH_2Cl_2 enfriada en un baño de hielo-agua se agregó HNO_3 al 98% (0.11 g, 1.75 mmoles). La sal de nitrato de la sulfoximina se separó de la solución. A esta mezcla se agregaron 4 mL de anhídrido acético y una cantidad catalítica de H_2SO_4 concentrado (3 gotas). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante algunos minutos y después calentó bajo reflujo durante 1 h. Durante este período, la mezcla de la reacción se hizo homogénea. A la solución resultante se agregaron 20 mL adicionales de CH_2Cl_2 seguido por 75 mL de 1 N NaOH y la agitación se continuó para extinguir el anhídrido acético. La capa orgánica después se separó y la capa acuosa se lavó con 80 mL de CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 y el solvente se evaporó para dar 0.49 g del producto (3) (aceite amarillo) como una mezcla 1:1 de diastereómeros en un rendimiento del 96%. $[M+H]^+ = 292, 294$.

Ejemplo III 2-Cloro-5-(1-metil-2-{metil(óxido)óxido

(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (4)



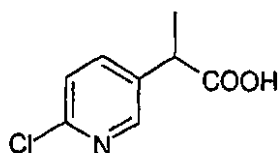
A) 2-(6-Cloropiridin-3-il) propanonitrilo



A una solución recientemente hecha de diisopropamida de litio (LDA) (0.1 moles) en THF-hexano (100 y 40 mL respectivamente) se agregó gota a gota una solución de 3-cianometil-6-cloropiridina (14.5 g, 0.095 moles) en 50 mL de THF a -78°C. La adición fue a tal velocidad que la temperatura de la reacción no se incrementó por arriba de -65°C. Después de completar la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, y después lentamente se transfirió a través de una cánula a una solución agitada fría de yodometano (28.38 g, 0.2 moles) en 100 mL de THF a -78°C. La velocidad de transferencia otra vez fue a tal velocidad que la temperatura de reacción no se elevó por arriba de -65°C. Después de terminar la adición, la mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, después la temperatura se dejó elevar a -20°C y la reacción se extinguió con 200 mL de 2 N HCl. Se agregó una solución de 100 mL de cloruro de sodio saturada y las fases separaron. La fase acuosa se lavó 2 veces con 100 mL de éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre de Na₂SO₄. El solvente se evaporó para dar un aceite oscuro, el cual se purificó sobre gel de sílice utilizando acetona al 15% en hexano (v/v) para dar 9.0 g del producto del ciano deseado en un rendimiento del 57%: p.f. 67-69°C (después de la recristalización a partir de hexano-éter

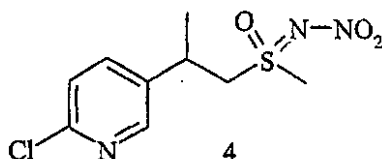
que dio como resultado agujas color amarillas pálido): IR: 2242 cm^{-1} .

B) ácido 2-(6-Cloropiridin-3-il)propanoico



Una solución de 2-(6-cloropiridin-3-il)propanonitrilo (7.5 g, 50 mmoles) y 70 mL de ácido clorhídrico concentrado se calentó a reflujo durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se trató con carbón y después se filtró a través de celite. El pH del filtrado se ajustó cuidadosamente a 4-5 a través de la adición de carbonato sódico sólido. La mezcla resultante se extrajo 3 veces con 75 mL de CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre MgSO_4 y el solvente se evaporó para dar 5.40 g del ácido deseado en un rendimiento del 65% como un líquido amarillo el cual se solidificó después de reposo: ^1H NMR (CDCl_3): δ 9.75 (bs, 1 H, OH).

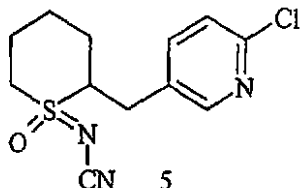
C) 2-Cloro-5-(1-metil-2-{metil(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etilo)piridina (4)



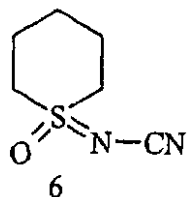
El compuesto (4) se preparó a partir de ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)propanoico a través de un procedimiento de seis pasos como se describió en Ejemplo I: la reducción del ácido para formar alcohol, tosilación del alcohol, sustitución del tosilato resultante a sulfuro, la oxidación del sulfuro a sulfóxido, la iminación

del sulfóxido a sulfoximina y *N*-nitración de la sulfoximina con ácido nítrico y anhídrido acético. $[M+H]^+$: 278, 280; δ 3.16, 3.22 (2s, diastereomérico S-CH₃).

Ejemplo IV Preparación de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-oxidohexahidro-1 λ^4 -tiopiran-1-ilidencianamida (5)



A) 1-Oxidohexahidro-1 λ^4 -tiopiran-1-ilidencianamida (6)



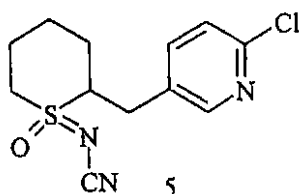
Se hizo tian-1-óxido a través de la oxidación de tiano con *m*CPBA. El procedimiento fue como se describió anteriormente en Ejemplo I-F.

Se preparó tian-1-imin-1-óxido a través del siguiente procedimiento: A una solución de *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina recientemente hecha (Johnson, CR.; Robert A. Kirchhoff, R.A.; Corkins, H. G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 2458) (8.82 g, 41 mmoles) en (80 mL) de CH₂Cl₂ se agregó una solución de tian-1-óxido (2.45 g, 20 mmoles) en 70 mL de CH₂Cl₂ durante un período de 1.5 horas y la mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa al 10% de NaOH (50 mL) a la mezcla, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 50 mL de CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice para dar 0.77 g de la sulfoximina deseada. La fase acuosa que retuvo la mayoría del

producto se extrajo continuamente con cloroformo durante 3 h. La solución del cloroformo después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar 1.84 g adicionales del producto analíticamente puro como un aceite amarillento. El rendimiento combinado de los dos procedimientos fue de 2.61 g (94%). $[\text{M}+\text{I}]^+$: 134.

Se preparó *N*-Ciano-sulfoximina (6) a partir de tian-1-imin-1-óxido utilizando bromuro de cianógeno a través del método describió anteriormente en Ejemplo I-I.

B) 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]-1-oxidohexahidro-1 λ^4 -miopiran-1-ilidencianamida (5)

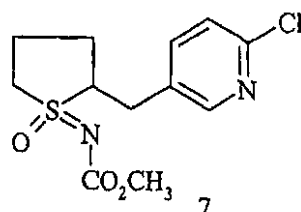


Primero se preparó 2-Cloro-5-yodometilpiridina a través del siguiente procedimiento: Una suspensión de 2-cloro-5-clorometilpiridina (16.2 g, 0.1 moles) y yoduro de sodio (22.3 g, 0.15 moles) en 200 mL de acetona se calentó a reflujo durante 3 horas y después el solvente de acetona se removi6 a través de un evaporador giratorio. La mezcla restante se suspendió en CH_2Cl_2 y el sólido se filtr6. El filtrado se concentr6 y el residuo se carg6 sobre una columna de gel de sílice y se eluy6 con 1:4 de EtOAc-hexano para dar 20.8 g de la 2-cloro-5-yodometilpiridina como un aceite caf6 en un rendimiento del 82%, que se hizo un sólido una vez que se seco bajo el vacío.

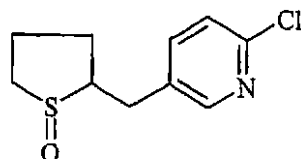
A una solución de *N*-ciano-sulfoximina (6) (0.158 g, 1.0 mmoles) en 8 mL de THF se agreg6 2.5 M *n*-BuLi en hexano (0.44 mL, 1.1 mmoles) a -78°C . Después de 1 h, se agreg6 una suspensión de 2-cloro-5-yodometilpiridina (0.28 g, 1.1 mmoles) en 3 mL de THF

en una porción a través de una jeringa. Después de 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se extinguió con una solución de NH_4Cl acuosa saturada, se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó en HPLC de fase inversa de preparación utilizando 55% de MeCN en agua como solvente para dar 0.049 g del producto deseado en un rendimiento del 17%: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284, 286$.

Ejemplo V. Preparación de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencarbamato de metilo (7)



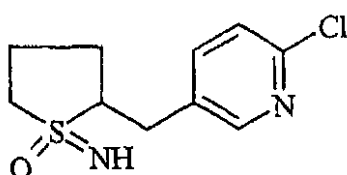
A) 2-Cloro-5-[(1-oxidotetrahidrotien-2-il)metil]piridina



Se disolvió sulfóxido de tetrametileno (6.5 g, 62 mmoles) en 30 mL de THF anhidros, se agitó y se enfrió a -70°C y, después, trató con 2.5 M *n*-BuLi en hexano (24 mL, 61 mmoles) durante un periodo de 10 minutos. La temperatura se elevó de -20 a -30°C (baño de N_2 líquido/*o*-xileno) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. La mezcla se enfrió a -70°C y se trató gota a gota con una solución de 6-cloro-3-clorometilpiridina en 15 mL de THF. La reacción se agitó durante 2 horas a -70°C y, después, trató gota a gota con ácido de trifluoroacético (8.0 g, 70 mmoles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se vació en 75 mL de agua y se extrajo 2 veces con 50 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con bicarbonato de sodio diluido y NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice con metanol al 5% en diclorometano para dar 2.5 g del sulfóxido deseado como un aceite café en un rendimiento del 35%.

B) 1-óxido de 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]tetrahydro-1*H*-1λ⁴-tiofen-1-imina



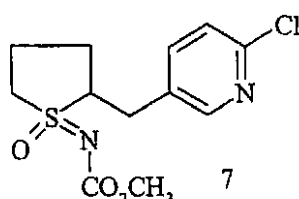
Se preparó 1-óxido de 2-[(6-Cloropiridin-3-il)metil]tetrahydro-1*H*-1λ⁴-tiofen-1-imina a partir de 2-cloro-5-[(1-oxidotetrahidrotien-2-il)metil]-piridina a través del método descrito en el Ejemplo I-H utilizando NaN₃ como el agente de iminación.

Separación de los dos diastereómeros de la sulfoximina: Una mezcla de diastereómero crudo (relación de ~3:1 de diastereómeros) de la sulfoximina anterior (20, 0.8 g) se agregó a una placa de gel de sílice de 4 mm de una unidad cromatográfica de Chromatron®. El material se eluyó con un gradiente de solvente de hexano/acetona partiendo con una mezcla 50:50, después incrementando la concentración de acetona en incremento de 5% por cada 200 mL. También después de la adición de 200 mL de solvente, la placa se secó parcialmente antes de agregar el siguiente incremento de solvente. De esta manera, se obtuvo una buena separación solamente con una pequeña cantidad de materiales mezclados eluyéndose entre los dos diastereómeros purificados. La primera elución fue el diastereómero menor que solidificó después de reposo. ¹³C NMR (CDCl₃): 20.4, 30.0, 30.6, 54.5, 64.0, 124.2, 131.9, 139.0, 149.7 y 150.0. La segunda elución fue el diastereómero mayor (goma

amarilla). ^{13}C NMR (CDCl_3): 21.0, 30.1, 30.7, 55.9, 64.7, 124.1, 131.9, 139.3, 149.9, 150.0. Ambos diastereómeros mostraron un $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 245 y 247.

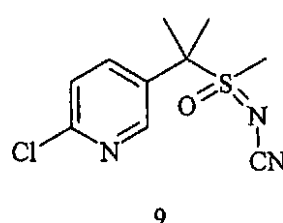
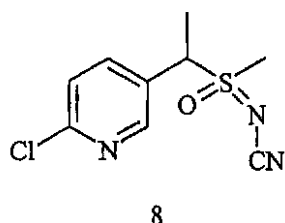
La sulfoximina *N*-sustituido diaestereoméricamente pura se hizo a partir de la sulfoximina diaestereomérica correspondiente.

C) 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencarbamato de metilo (7)

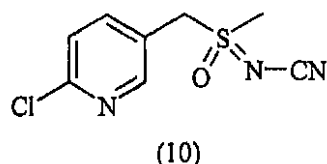


A una solución agitada de 1-óxido de 2-[(6-cloropiridin-3-il)metil]tetrahidro-1H-1- λ^4 -tiofen-1-imina (mezcla diaestereomérica, 0.20 g, 0.82 mmoles) en DMAP (0.104 g, 0.85 mmoles) en 5 mL de CH_2Cl_2 se agregó cloroformiato de metilo (0.077 g, 0.82 mmoles) en una porción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de CH_2Cl_2 , se lavó con 20 mL de 1 N HCl se secó sobre MgSO_4 y el solvente se evaporó para dar 0.23 g del producto deseado analíticamente puro (7) como una goma amarilla en un rendimiento del 93%. $[\text{M}+\text{H}]^+ = 303, 305$.

Ejemplo VI. Preparación de [1-(6-cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (8) y [1-(6-cloropiridin-3-il)-1-metiletil]metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (9)



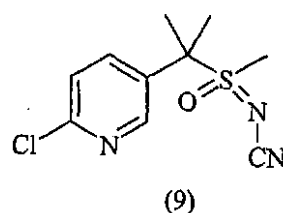
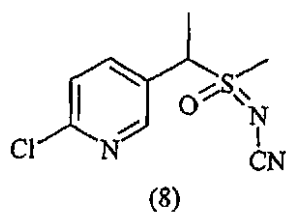
A) [(6-Cloropiridin-3-il)metil](metil)óxido- λ^4 -sulfaniliden-cianamida (10)



Se preparó [(6-Cloropiridin-3-il)metil](metil)óxido- λ^4 -sulfaniliden-cianamida (10) a partir de la sulfoximina correspondiente, 2-cloro-5-[(metilsulfonimidoil)metilo]piridina, a través del método descrito en Ejemplo I-I utilizando bromuro de cianógeno como el agente *N*-cianación.

Se preparó 2-Cloro-5-[(metilsulfonimidoil)metil]piridina a partir del sulfuro correspondiente a través de un proceso de dos paso como se describió en el Ejemplo I-G y I-H: la oxidación del sulfuro a sulfóxido seguido por iminación del sulfóxido.

B) [1-(6-Cloropiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (8) y [1-(6-cloropiridin-3-il)-1-metiletil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (9)

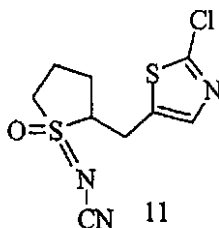


A una solución de *N*-ciano-sulfoximina (10) (0.34 g, 1.5 mmoles) y hexametil fosforamida (HMPA) (0.14 mL, 0.8 mmoles) en 15 mL de THF anhidro se agregó gota a gota una solución de 0.5 M KHMDS en tolueno (3.6 mL, 1.8 mmoles) a -78°C. Después de 45 minutos, se agregó yodometano (0.11 mL, 1.8 mmoles) en una porción a través de una jeringa. Diez minutos después, la temperatura se dejó elevar a 0°C. Después de agitar durante 1.5

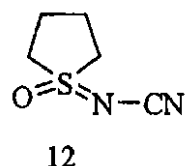
horas, la reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo primero se purificó sobre gel de sílice dos veces, la primera vez se eluyó con MeOH al 2% en CH_2Cl_2 (v/v) y la segunda vez con acetona al 9% en CH_2Cl_2 (v/v) para dar 0.217 g de *N*-ciano-sulfoximina mono-metilada (8) en un rendimiento del 60% ($[\text{M}-\text{H}]^+ = 242, 244$), como una mezcla de diaestereómeros y 0.066 g de *N*-ciano-sulfoximina (9) dimetilada en un rendimiento del 17% ($[\text{M}-\text{H}]^+ = 256, 258$).

La relación de la cantidad de los dos compuestos varió con la cantidad de la base agregada. Además, el compuesto dimetilado (9) también se puede hacer a partir de la molécula mono-metilada (8) a través del mismo método.

Ejemplo VII. Preparación de 2-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (11)

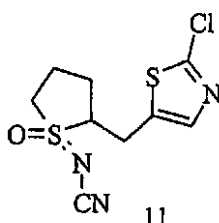


A) 1-Oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12)



Se preparó 1-Oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12) a partir de 1-óxido de tetrahidrotiofeno a través de un procedimiento de dos-paso como descrito en Ejemplo I-H y I-I: el iminación de los sulfóxidos con azida de sodio y la *N*-cianación de la sulfoximina resultante con bromuro del cianógeno. ^{13}C NMR (CDCl_3): 112.3, 52.9.

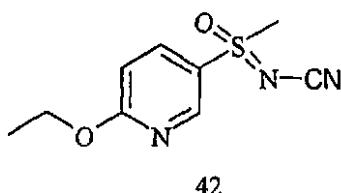
B) 2-[(2-Cloro-1,3-tiazol-5-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -
tien-1-ilidencianamida



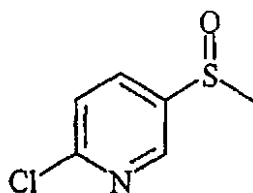
Primero se preparó 2-Cloro-5-(yodometil)tiazol a partir de 2-cloro-5-clorometiltiazol utilizando yoduro de sodio como el agente de yodación en acetona a través del método descrito en Ejemplo IV-B.

Se disolvió 1-Oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidencianamida (12) (2.0 g, 14 mmoles) en 30 mL de THF anhidro, se enfrió a -78°C y se trató con 2.5 M de litio *n*-butílico en hexano (5.5 mL, 14 mmoles). Después de 2 horas a -78°C , el anión se trató gota a gota con una solución de 2-cloro-5-(yodometil)tiazol en 10 mL de THF anhidro. Después de agitar durante 4 horas a -78°C , la mezcla se dejó calentar a 25°C y se agitó 19 horas. La HPLC mostró una conversión del 90% del yoduro a una mezcla de sulfoximina mono y dialquilada. La reacción se extinguió con una solución de NH_4Cl saturada y se procesó en acetato de etilo/agua. Después de la evaporación de la fase orgánica, El residuo se cromatografió a través de HPLC de preparación en una columna de YMC AQ de 50 mm X 250 mm con acetonitrilo al 60%/H₃PO₄ 40% 0.1% para dar el producto mono-alquilado deseado, 0.32 g (7.3%) como un aceite amarillo pálido ($[\text{M}+\text{H}]^+ = 276, 278$).

Ejemplo VIII. Preparación de (6-Etoxipiridin-3-il)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (42)



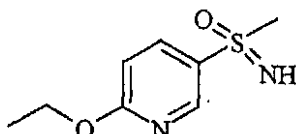
A) 2-Cloro-5-metilsulfinilpiridina



A una solución de 2-cloro-5-bromopiridina en 110 mL de éter anhidro bajo nitrógeno, se agregó *n*-BuLi a -78°C durante un periodo de 5 minutos. La mezcla después se agitó a esta temperatura durante 1 h y se agregó disulfuro de metilo en una porción a través una jeringa. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y la reacción se continuó durante 1 hora. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado a -78°C y se agregó una solución de salmuera medio saturada a la mezcla. Después de la separación de las dos fases, la fase acuosa se extrajo con éter dos más veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice que utilizando éter etílico al 20% en hexano como eluyente para dar 3.7 g de 2-cloro-5-metil-tiopiridina como un aceite de color café pálido en un rendimiento del 78%.

Se preparó 2-Cloro-5-metilsulfinilpiridina a través del método descrito en el Ejemplo I-F a partir de 2-cloro-5-metil-tiopiridina utilizando *m*CPBA como el oxidante.

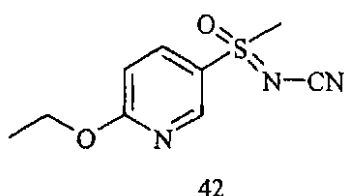
B) 2-Etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina



Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo I-G utilizando NaN_3 y ácido sulfúrico concentrado como el agente de iminación en un solvente de cloroformo conteniendo un estabilizador de etanol, se formaron ambas sulfoximas 2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)piridina

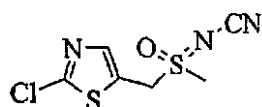
(m/e: $[M]^+ = 190, 192$) y 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina (m/e: $[M]^+ = 200$). Si se agregó más de un equivalente de etanol a la mezcla de reacción, casi exclusivamente sólo se formó 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina. También se puede preparar 2-Etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina a partir de 2-cloro-5-(metilsulfonimidoil)piridina calentándolo en etanol en presencia de ácido tal como cloruro de hidrógeno.

C) (6-Etoxipirin-3-il)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida

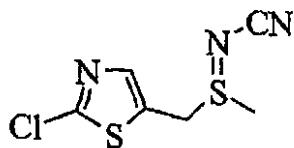


Se preparó *N*-ciano 2-etoxi sulfoximina (42) (m/e: $[M]^+ = 225$) a partir de 2-etoxi-5-(metilsulfonimidoil)piridina utilizando bromuro de cianógeno como el agente de *N*-cianación a través del método descrito en Ejemplo I-I.

Ejemplo IX. Preparación de 2-Clorotiazol-4-il)metilo(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (43)



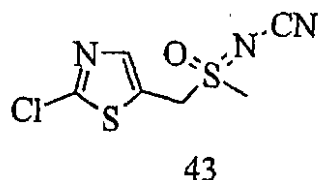
A) (2-Clorotiazol-4-il)metilo(metil)- λ^4 -sulfinilidencianamida



A una solución agitada de 2-cloro-4-metiltiometiltiazol (1.79 g, 10 mmoles) y cianamida (0.84 g, 20 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) enfriada a 0°C se agregó diacetato de yodobenceno en una porción y la mezcla resultante se agitó al 0°C durante 1 hora. La reacción se extinguió con solución del bisulfito de sodio. La fase

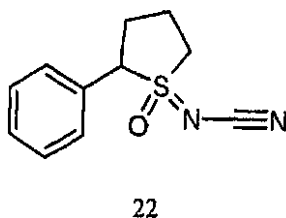
orgánica se separó y la fase acuosa extrajo con CH_2Cl_2 una vez más. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice utilizando acetona al 60% en hexano para dar 1.62 g del producto tal como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 74%, p.f. 106-108°C.

B) (2-Clorotiazol-4-il)metil(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (43)

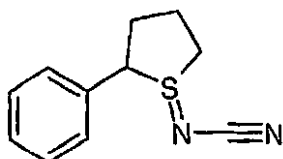


A una solución agitada de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 80% (2.1 g, 9.8 mmoles) en 25 mL de etanol enfriada a 0°C se agregó una solución de carbonato de potasio (2.7 g, 19.6 mmoles) en 15 mL de agua. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después, se agregó a la vez una solución del material de partida de sulfilimina (1.43, 6.5 mmoles) en 20 mL de etanol. La mezcla resultante se agitó durante 40 minutos al 0°C y se agregó bisulfito de sodio saturado para extinguir el exceso de perácido. La mayor parte del solvente se evaporó y se agregó agua al residuo. El sólido insoluble se filtró, se lavó varias veces con agua y después se secó bajo vacío para dar 1.02 g del producto sulfoximina deseado como un sólido cristalino blanco en un rendimiento del 65%, p.f. 113-114°C.

Ejemplo X Preparación de (1-óxido-2-feniltetrahidro-1H-11⁴-tien-1-iliden)cianamida (22)

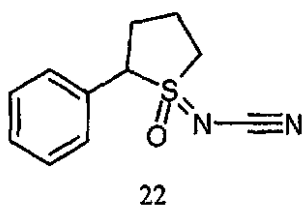


A) (2-feniltetrahidro-1H-1-11⁴-tien-1-iliden)cianamida



A una mezcla agitada de 2-feniltetrahidrotiofeno (preparado a partir de tetrahidrotiofeno mediante el método descrito en Esquema G) (0.82 g, 0.005 moles) y cianamida (0.42 g, 0.01 moles) en 20 mL de CH_2Cl_2 enfriada a 0°C se agregó diacetato de yodobenceno (3.22 g, 0.01 moles) en una porción. La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos seguida por temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 30 mL de agua a la mezcla de reacción de color rojo y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y el solvente se evaporó. El residuo de color rojo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con 1:1 de hexanos-acetona para dar 0.57 g (56%) del compuesto deseado tal como una goma anaranjada.

B) (1-óxido-2-feniltetrahidro-1*H*-11⁴-tien-1-iliden) cianamida (22)

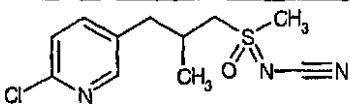
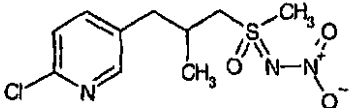
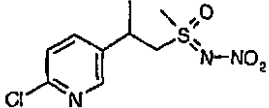
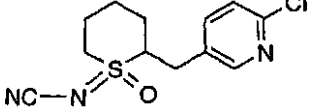
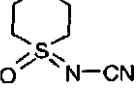
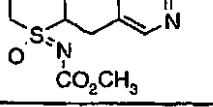
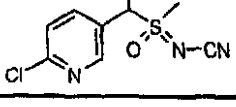
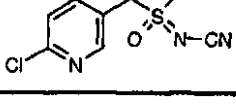
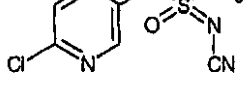


A una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.41 g, 0.0024 moles) en EtOH al 95% (4 mL) enfriada a 0°C se agregó una solución de K_2CO_3 (0.66 g, 0.0048 moles) en 3 mL de agua. La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos a 0°C después se agregó en una porción una solución de (2-feniltetrahidro-1*H*-11⁴-tien-1-ilideno) (0.25 g, 0.0012 moles) en EtOH al 95% (10 mL). El baño de hielo se removió se continuó la agitación durante 1 hora. La mayor parte del solvente se removió al vacío y se agregaron 10 mL de agua. El ácido 3-cloroperoxibenzoico se extinguió a través de la adición de bisulfito

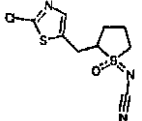
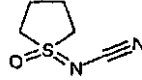
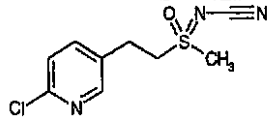
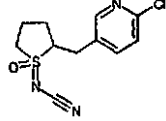
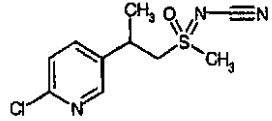
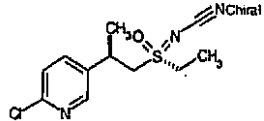
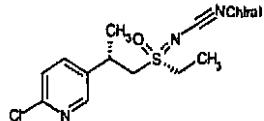
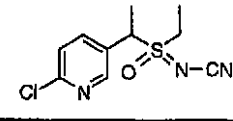
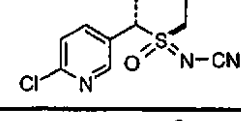
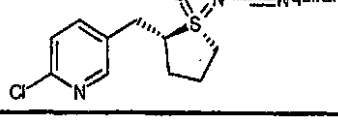
de sodio y el pH se ajustó a ~ 12 a través de la adición de NaOH al 50%. La mezcla resultante se extrajo dos veces con 30 mL de CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite transparente (0.21 g, 80%) que no requirió la purificación adicional. El análisis de ¹H NMR fue consistente con el compuesto siendo una mezcla de diastereómeros de 56:44.

El cuadro 1 resume aquellos compuestos preparados en los Ejemplos I-X así como lista otros compuestos de la invención preparados de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

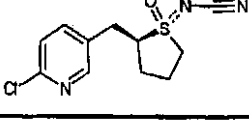
Cuadro 1

Comp. #	Estructura	Caracterización
2		[M+H] ⁺ : 272, 274; IR: 2189 cm ⁻¹
3		[M+H] ⁺ : 292, 294
4		[M+H] ⁺ : 278, 280
5		[M+H] ⁺ : 284, 286
6		[M-H] ⁺ : 159
7		[M+H] ⁺ : 303, 305
8		[M-H] ⁺ : 242, 244
9		[M-H] ⁺ : 256, 258
10		[M-H] ⁺ : 228

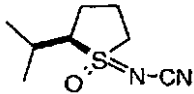
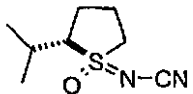
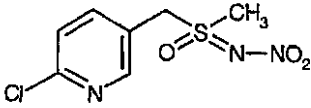
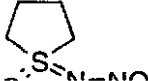
Cuadro 1 (continuación)

Comp. #	Estructura	Caracterización
11		$[M+H]^+$: 276, 278
12		^{13}C NMR (CDCl_3): δ 112.3, 52.9
13		$[M+H]^+$: 244, 246; IR: 2180 cm^{-1}
14		$[M-H]^+$: 268, 270
15		$[M+H]^+$: 258, 260; IR: 2188 cm^{-1}
16		$[M+H]^+$: 272, 274; IR: 2189 cm^{-1}
17		$[M+H]^+$: 272, 274; IR: 2192 cm^{-1}
18		$[M+H]^+$: 258, 260; δ 7.90 (dd, 1H)
19		$[M+H]^+$: 258, 260; δ 7.86 (dd, 1H)
20		$[M+H]^+$: 270, 272; ^{13}C NMR: δ 20.14

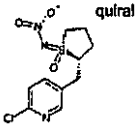
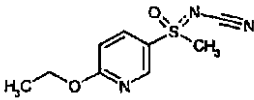
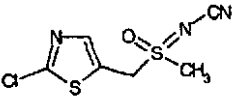
Cuadro 1 (continuación)

Comp. #	Estructura	Caracterización
21		$[M+H]^+$: 270, 272; ^{13}C NMR: δ 21.16

Cuadro 1 (continuación)

Comp. #	Estructura	Caracterización
31		[M+H] ⁺ : 187; IR: 2192 cm ⁻¹
32		[M+H] ⁺ : 187; IR: 2188 cm ⁻¹
33		[M-H] ⁺ : 250, 252
34		¹³ C NMR (CDCl ₃): 552.3, 24.0

Cuadro 1 (continuación)

Comp. #	ESTRUCTURA MOL .	Caracterización
41		[M+H] ⁺ : 290, 292; ¹³ C NMR: δ 66.41
42		[M] ⁺ : 225
43		[M+H] ⁺ : 236

Ejemplo IX Prueba Insecticida

Los compuestos identificados en el Cuadro 2 se prepararon utilizando los procedimientos ilustrados en los ejemplos anteriores y

los compuestos se probaron contra el áfido de algodón, áfido del durazno verde, gusano de maíz, gusano de polilla de remolacha, mosca de frutas, mosquito, mosca blanca de papa dulce y Escarabajo de papa Colorado utilizando los procedimientos descritos más adelante.

Cuadro 2

Comp. #	CA 200	CA 50	CEW 50	BAW 50	BAW SYM	FF SYM	FF 25	YFM 26	SPW 200	CPB 50
2	A	B	G	G	G	G	G	G	H	H
3	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H
4	F	G	G	G	F	G	G	G	H	H
5	A	A	G	G	E	G	G	E	H	H
6	G	G	G	G	G	G	G	G	H	H
7	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H
8	A	A	G	G	E	A	A	A	A	A
9	A	A	G	G	F	A	C	A	H	H
10	A	A	G	G	F	A	A	A	B	B
11	A	A	G	G	D	G	D	A	A	H
12	A	A	D	F	A	A	D	G	H	H
13	A	A	G	G	F	G	G	G	H	H
14	A	B	G	G	G	G	F	A	H	H
15	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
16	A	A	G	G	F	G	G	G	B	H
17	A	A	G	G	G	G	G	G	C	H
18	A	A	G	G	F	G	G	G	A	H
19	A	A	G	G	G	G	F	G	H	H
20	A	A	G	G	B	F	F	A	H	A
21	A	A	G	G	G	G	G	B	H	H
22	A	B	G	G	F	G	G	G	H	H
23	A	A	G	G	F	A	A	A	H	H
24	A	A	G	G	F	F	A	A	H	H
25	A	A	G	G	G	B	C	A	H	H
26	A	A	G	G	F	A	A	A	H	H
27	A	A	G	G	G	G	G	B	H	H
28	A	A	G	G	D	A	A	A	A	H

30	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
31	A	G	G	G	G	G	G	G	H	H
32	B	G	G	G	E	G	G	G	H	H
33	A	A	G	G	G	F	F	G	G	H
34	A	A	G	G	F	G	F	G	G	H
35	A	A	G	G	F	D	F	B	A	B
36	A	A	G	G	G	F	F	G	G	H
37	A	A	G	G	G	G	G	G	H	H
38	A	B	G	G	G	G	G	F	H	H
39	A	G	G	G	G	G	F	G	H	H
40	B	G	G	G	G	G	G	G	H	H
41	A	A	G	G	G	G	F	A	A	A
42	A	C	G	G	G	G	G	G	H	H
43	B	C	G	G	G	F	F	G	H	H

CA 200 se refiere al % de control a 200 ppm contra el áfido de algodón en pruebas de aspersion foliar,

CA 50 se refiere al % de control a 50 ppm contra el áfido de algodón en pruebas de aspersion foliar,

CEW 50 se refiere al % la mortalidad a 50 µg/cm2 contra el gusano de maíz en pruebas dietéticas,

BAW 50 se refiere al % la mortalidad a 50 µg/cm2 contra el gusano de remolacha en pruebas dietéticas,

BAW SYM se refiere al % que muestra síntomas de intoxicado a 10 µg/larva contra gusano de remolacha en pruebas de inyección,

FF SYM se refiere al % que muestra síntomas de intoxicados a

25 µg/cm2 contra la mosca de frutas en pruebas dietéticas,

FF 25 se refiere al % de mortalidad a 25 µg/cm2 contra la mosca de frutas en pruebas dietéticas,

YFM 26 se refiere al % de control a 26 ppm contra el mosquito de fiebre amarilla en pruebas de inmersión,

SPW 200 se refiere al % de control a 200 ppm contra la mosca blanca de papa dulce en pruebas de aspersión foliar,

CPB 50 se refiere al % de control a 50 ppm contra escarabajo de papa Colorado en pruebas de aspersión foliar.

En cada caso del Cuadro 2, la escala de clasificación es como sigue:

% de Control (o Mortalidad)	Clasificación
90-100	A
80-89	B
70-79	C
60-69	D
50-59	E
Menos de 50	F
Inactivo	G
No probado	H

Los compuestos que mostraron altas actividades contra el áfido de algodón en el Cuadro 2 además se probaron con múltiples dosis más bajas (ensayos rápidos) contra áfido de algodón utilizando los procedimientos descritos más adelante. Los resultados muestran resultados en el Cuadro 3.

Cuadro 3

	% de Control a ppm, contra áfido de algodón						
Comp. #	0.012	0.049	0.195	0.78	3.12	12.5	50
20	H	B	A	A	A	A	A
41	H	C	A	A	A	A	A
12	H	H	G	E	E	A	A
34	H	C	B	B	A	A	A
36	H	F	F	C	A	A	A
13	H	G	F	A	A	A	A
28	A	A	A	A	A	H	H
29	A	A	A	A	A	H	H

En cada caso del Cuadro 3, la escala de clasificación es igual a aquella utilizada para el Cuadro 2.

Los compuestos que muestran altas actividades contra el áfido de algodón en el Cuadro 2 además se probaron en ensayos rápidos contra el áfido de durazno verde utilizando los procedimientos descrito más adelante. Los resultados se muestran en el Cuadro 4.

Cuadro 4

	% de Control a ppm, contra áfido de durazno verde						
Comp. #	0.012	0.049	0.195	0.78	3.12	12.5	50
20	H	F	F	F	F	A	A
41	H	F	F	E	D	A	A
12	H	H	G	G	G	F	F

34	H	F	F	E	D	D	D
36	H	F	E	D	C	A	A
13	H	G	G	F	C	C	B
28	F	F	B	A	A	H	H
29	F	D	A	A	A	H	H

En cada caso del Cuadro 4 la escala de clasificación es igual a aquella utilizada para el Cuadro 2.

Los compuestos que mostraron altas actividades contra la mosca blanca de papa dulce en el Cuadro 2 además se probaron en ensayos rápidos contra mosca blanca de papa dulce utilizando los procedimientos descritos más adelante. Los resultados se muestran en el Cuadro 5.

Cuadro 5

	% Control a ppm, contra mosca blanca de papa dulce			
Comp. #	0.4-0.78	2-3.13	10-12.5	50
10	F	D	A	A
20	F	F	A	A
8	A	A	A	A
28	A	A	A	A
29	A	A	A	A

En cada caso del cuadro 5 la escala de clasificación es igual a aquella utilizada para el Cuadro 2.

Los compuestos que mostraron altas actividades contra el escarabajo de papa de Colorado en el Cuadro 2 además se probaron en ensayo rápidos contra escarabajo de papa de Colorado utilizando los procedimientos descritos más adelante. Los resultados se muestran en el Cuadro 6.

Cuadro 6

	% de Control a ppm, contra escarabajo de papa de Colorado			
Comp. #	0.78	3.13	12.5	50
20	F	F	A	A
41	F	F	D	A
10	H	G	E	B
8	H	D	A	A

En cada caso del Cuadro 6, la escala de clasificación es igual a aquella utilizada para el Cuadro 2.

Prueba Insecticida para áfido de algodón (*Aphis gossypii*).

Se cortaron hojas de cotiledón totalmente extendidas aplastadas a un cotiledón por planta y se infestaron con áfido de algodón (adulto sin alas y ninfa) 1 día antes de la aplicación de químicos. Cada planta se examinó antes de la aplicación química para asegurar una infestación apropiada (aproximadamente 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (3 mg) se disolvieron en 3 mL de un solvente de acetona: metanol (50:50), formando soluciones de abastecimiento de 1000 ppm. Las soluciones de abastecimiento después se diluyeron con Tween 20 al 0.025% (en H₂O) para hacer 200-50 ppm de soluciones de aspersión. Se utilizó un rociador Devilbiss manual para aplicar las soluciones de aspersión hasta empapar ambos lados de las hojas de cotiledón aplastadas. Se utilizaron cuatro plantas (4 réplicas) para cada concentración de cada compuesto. Las plantas de referencia (verificación de solventes) se rociaron con Tween 20 al 0.025% solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en un cuarto de mantenimiento durante 3 días a aproximadamente 23°C y RH al 40% antes de registrar el número de áfidos vivos en cada planta. Se midió la actividad Insecticida a través del % de Control Corregido utilizando la fórmula de corrección de Abbott y presentada en el Cuadro 2:

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

en donde X = No. de áfidos vivos en plantas de verificación de solvente

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los compuestos que mostraron alta actividad (alto % de Control Corregido) de la clasificación básica anterior se analizaron adicionalmente en ensayos rápidos utilizando los mismos procedimientos con 0.012, 0.049, 0.195, 0.78, 3.13, 12.5 y/o 50 ppm como dosis de prueba. Los valores de % de Control Corregido de estos ensayos rápidos se proporcionan en el Cuadro 3.

Prueba insecticida para el áfido de durazno verde (*Myzus persicae*).

Se utilizaron como el sustrato de prueba semillero de repollo desarrollado en recipientes de 7.62 cms, con 2-3 hojas verdaderas pequeñas (3-5 cms.). Los semilleros se infestaron con 20-50 áfidos de durazno verdes (adulto sin alas y ninfa) 2-3 días antes de la aplicación de químico. Se usaron cuatro semilleros para cada tratamiento. Se disolvieron cinco miligramos de los compuestos de prueba en 5 mL del solvente de acetona: metanol (50:50). Las soluciones después se diluyeron con Tween 20 al 0.025% (en H₂O) para hacer 0.012, 0.049, 0.195, 0.78, 3.13, 12.5 y/o 50 ppm de soluciones de aspersión. Se utilizó un rociador Devilbiss manual para rociar una solución en ambos lados de hojas de repollo hasta quedar empapadas. Las plantas de referencia (verificación de solventes) se rociaron con Tween 20 al 0.025% solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en un cuarto de mantenimiento durante tres días a aproximadamente 23°C y RH al 40% antes de clasificar. La evaluación se condujo contando el número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. Se midió la actividad Insecticida utilizando la siguiente fórmula de la corrección de Abbott:

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

en donde X = No. de áfidos vivos de plantas de verificación de solvente

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los valores de % de Control Corregido de estos ensayos rápidos se proporcionan en el Cuadro 4.

Prueba insecticida para gusano de maíz (*Helicoverpa zea*) y gusano de polilla de remolacha (*Spodoptera exigua*) en ensayos dietéticos.

Se condujeron ensayos dietéticos en charola de plástico de 128 cavidades. Para preparar la solución de prueba, el compuesto de prueba se formuló a 2000 ppm en 2 mL de acetona: agua (9:1). Un volumen de 50 µl de las soluciones de prueba se aplicó mediante una pipeta sobre la superficie de 1 mL de dieta de lepidópteros (Dieta de Lepidópteros de Especies Múltiples Southland) en cada cavidad de las charolas de plástico de 128 cavidades. Se utilizaron ocho cavidades (8 replicas) para cada tratamiento en cada especie de insecto. Esta velocidad de aplicación fue equivalente a 50 µg/cm². Una larva de gusano de maíz o de gusano de polilla de remolacha de segundo Instar se colocó en la dieta tratada en cada cavidad una vez que el solvente se secó con aire. Las charolas que contienen la dieta tratada y la larva se cubrieron con láminas transparentes autoadhesivas y se mantuvieron en una cámara de crecimiento a 25°C, RH al 50-55% y 16 horas de luz: 8 h de oscuridad. Se condujo la observación durante 5 días después del tratamiento e infestación. El número de insectos muertos se convierte en el % mortalidad que se da en el Cuadro 2.

$$\% \text{ de mortalidad} = 100 * X / Y$$

en donde X = No. de insectos muertos

Y = No. total de insectos probados (=8)

Prueba insecticida para gusano de polilla de remolacha (*Spodoptera exigua*) en ensayos de inyección.

Se prepararon soluciones de pruebas disolviendo 2 mg de cada compuesto de grado tecnológico en 100 µl de sulfóxido de dimetilo o acetona. Cada larva de gusano de polilla de remolacha 4th instar se inyectó con 0.5 µl (10 µg de compuesto de prueba por larva) de solución utilizando una jeringa de 33 ½ calibre de Hamilton 10 µl. La solución de prueba se inyectó en el abdomen de una larva, justo por debajo de la cutícula y con el eje largo de la aguja de la jeringa paralelo al eje largo del cuerpo del insecto. Se incluyeron una plantilla de solvente y una placa no tratada para cada prueba para asegurar la validez. Se utilizaron seis larvas para cada tratamiento. Las larvas inyectadas se colocaron individualmente en las cavidades de placas de poliestireno de 6 cavidades con una cantidad pequeña de dieta de lepidóptero (Dieta de Lepidóptero de Especies múltiple Southland). Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente en el laboratorio y se clasificaron a 1, 24 y 48 horas. Se observaron síntomas intoxicados en cada punto del tiempo. El número de larvas mostrando síntomas se convirtió en el % de Síntomas de Mostrados.

$$\% \text{ de Síntomas Mostrados} = 100 * X / Y$$

en donde X = No. de larvas que muestra los síntomas

Y = No. total de larvas probadas (=6)

Los resultados (% de Síntoma Mostrados) de la observación de 1 hora se presentan en el Cuadro 2.

Prueba insecticida para mosca de fruta (*Drosophila melanogaster*).

Se llenaron placas de poliestireno con 24 cavidades con aproximadamente 300 µl de una solución de agar conteniendo 20 g de agar en 1000 mL de solución de sacarosa al 10%. Se agregó color de alimento verde o amarillo a la solución de agar ya que el color será visible en el abdomen de la mosca cuando se ingiera

(proporcionando una indicación de la observación de ingestión). Antes del tratamiento, se colocaron individualmente discos de papel de filtro de 1.5-cm sobre la parte superior de la capa de agar solidificada en las cavidades. Se prepararon soluciones de pruebas agregando 500 µl del solvente de acetona: agua (2:1) a 2 mg de compuesto de grado tecnológico, después agregando 500 µl adicionales de una solución de sacarosa al 10% para proporcionar una concentración final de 2000 ppm. Para la plantilla de solvente, se agregaron 500 µl del solvente de acetona: agua (2:1) a 500 µl de una solución de sacarosa al 10%. Un volumen de 25 µl de la solución de 2000 ppm formulada se colocó mediante una pipeta sobre el papel filtro en cada cavidad (equivalente a 25 µg/cm²). Se utilizaron cuatro cavidades (4 replicas) para cada compuesto. Después, las placas se colocaron en una capucha ahumada durante 30-45 minutos para permitir que el solvente se evaporara. Se colocaron moscas de prueba en un refrigerador durante 10-15 minutos y se transfirieron a un plato de vidrio que se mantuvo en hielo. Las moscas congeladas se transfirieron a las placas tratadas con un cepillo de pelo de camello. En promedio, se utilizaron 5-8 moscas para cada cavidad. Las placas se cubrieron con tapas inmediatamente después de la infestación y se mantuvieron a temperatura ambiente en el laboratorio. Se condujo la observación de síntomas intoxicados a 4 h y se registró el % de mortalidad a 48 h. El número de moscas que muestran síntomas se convirtió en el % de Síntomas Mostrados y el número de moscas muertas se convirtieron en el % de Mortalidad.

$$\% \text{ de Síntomas Mostrados} = 100 * X / Y$$

en donde X = No. de moscas que muestran los síntomas

Y = No. total de moscas tratadas

$$\% \text{ de Mortalidad} = 100 * X / Y$$

en donde X = No. de moscas muertas

Y = No. total de moscas probadas

Los resultados se presentan en el Cuadro 2.

Prueba insecticida para mosquito (*Aedes Aegypti*).

Esta prueba se diseñó para evaluar la actividad de insecticida de los compuestos contra larvas de mosquito de fiebre amarilla a través de contacto o ingestión. Se trataron placas de Micro-titulación con 96 cavidades con compuestos formulados en sulfóxido de dimetilo a 4000 ppm de concentración. Se utilizó un sistema robótica Tomtec para surtir 1.5 µl de cada solución experimental formulada en cada cavidad de las placas. Cada compuesto se aplicó a 6 cavidades (6 replicas). Después de la aplicación, las larvas de mosquito (3 horas de edad después de incubación) se suspendieron en agua conteniendo dieta de mosquito al 0.4% (levadura de cerveza: polvo de hígado 1:3) y transfirieron a los cavidades. Use utilizó un sistema robótico Labsystems Multidrop para surtir alícuota de 230 µl de esta solución acuosa con 5-8 larvas de mosquito en cada cavidad de las placas tratadas. La concentración de prueba final fue de aproximadamente 26 ppm. Después de la infestación, las placas se cubrieron con una tapa de plástico transparente coincidente que permite el escape de la humedad. Las placas infestadas se contuvieron en una incubadora a 22 °C durante 72 h antes de que se examinaran bajo un microscopio. La actividad de Insecticida se registró para cada replica como 100% de control (todas muertas) o 0% de control (sin efecto). Los resultados se presentan en el Cuadro 2.

Prueba insecticida para mosca blanca de papa dulce (*Bemisia tabaci*).

Esta prueba se diseñó para medir la capacidad de huevos de mosca blanca y/o las ninfas jóvenes para desarrollarse a ninfas grandes. Se cortaron semilleros de algodón en la etapa de crecimiento de una o hojas verdaderas expandidas, de manera que solamente permaneció la primera hoja verdadera (también se removieron las hojas cotiledóneas). Las plantas fueron pre-infestadas con huevos de mosca blanca de papa dulce manteniendo las plantas cerca de plantas con colonia durante dos o tres días. Las plantas infestadas se verificaron cuidadosamente para la presencia de densidad de huevos similar antes de utilizarse en las pruebas insecticidas. Se prepararon soluciones maestras de los compuestos de pruebas a 2000 ppm en acetona: agua (9:1). Las soluciones de aspersión de 200 ppm se hicieron después diluyendo 1 mL de la solución maestra con 9 mL de Tween 20 al 0.025% (en agua). Las soluciones de pruebas se rociaron con un rociador Devilbiss manual hasta empapar ambos lados de las hojas de algodón infestadas. Se utilizaron cuatro plantas (4 replicas) para cada compuesto. Las plantas de referencia (verificación de solventes) se rociaron con Tween 20 al 0.025% conteniendo 9% de acetona. Las plantas tratadas se mantuvieron en un cuarto de mantenimiento durante 13 o 14 días a aproximadamente 23 °C y RH al 40% antes de la evaluación. Para evaluar la eficacia de los compuestos, se contó, bajo un microscopio, el número de ninfas grandes vivas en una área de 6.4516 cm² en la superficie inferior de las hojas de algodón tratadas. Se determinó la actividad de Insecticida a través del % de Control Corregido utilizando la fórmula de corrección de Abbott y presentada en el Cuadro 2:

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

en donde X = No. de ninfas grandes vivas en plantas de verificación de solvente

Y = No. de ninfas grandes vivas en plantas tratadas

Los compuestos que mostraron alta actividad (alto % de Control Corregido) de la clasificación básica anterior además se probaron en ensayos rápidos utilizando los mismos procedimientos con dosis de prueba variando de 0.4 ppm a 50 ppm. Los valores del % de Control Corregido de estos ensayos rápidos se proporcionan en el Cuadro 5.

Prueba insecticida para escarabajo de papa de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata*).

Se utilizaron semilleros de tomate en la etapa de crecimiento de tres o cuatro hojas de expansión. Se prepararon soluciones maestras de compuestos de prueba a 2000 ppm en acetona: agua (9:1). Las soluciones de aspersión de 50 ppm se hicieron diluyendo 0.5 mL de la solución maestra con 18.5 mL de Tween 20 al 0.025% (en agua). Las soluciones de pruebas se rociaron con un aspersor Devilbiss manual hasta empapar toda la superficie de las plantas. Se utilizaron cuatro plantas (4 replicas) para cada tratamiento. Se rociaron plantas de referencia (verificación de solventes) con Tween 20 al 0.025% conteniendo 2.25% acetona. Las plantas tratadas se contuvieron en el laboratorio durante aproximadamente 3 horas para permitir el secado antes de que la porción superior (con dos o tres hojas) de una planta se cortara y se colocara en una caja de petri de 10 X 2.5-cm conteniendo aproximadamente 10 mL de agar al 1% solidificado en el fondo. Se colocaron cinco larvas 2^{do} o 3^{er} de instar sobre el tejido de planta tratada y las cajas de petri se cubrieron y mantuvieron en un incubador a 25 °C. Después de 5 días del tratamiento, se evaluó la actividad de insecticida contando el número de larvas vivas en cada caja. Se calculó el % de Control Corregido utilizando la fórmula de corrección de Abbott y se presenta en el

Cuadro 2:

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

en donde X = No. de larvas vivas en plantas de verificación de solvente

Y = No. de larvas vivas en plantas tratadas

Los compuestos que mostraran alta actividad (alto % de Control Corregido) de la clasificación básica anterior además se probaron en ensayos rápidos utilizando los mismos procedimientos con dosis de prueba variando de 0.78 ppm a 50 ppm. Los valores de % de Control Corregido de estos ensayos rápidos se proporcionan en el Cuadro 6.

Utilidad insecticida

Los compuestos de la invención son útiles para el control de insectos. Por lo tanto, la presente invención también está dirigida a un método para inhibir un insecto, que comprende aplicar a un lugar del insecto una cantidad inhibidora de insecto de un compuesto de la fórmula (I).

El "lugar" de insectos es un término utilizado aquí para referirse al ambiente en el cual los insectos viven o están presentes sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, la comida que comen, u objetos con los cuales están en contacto. Por ejemplo, los insectos que comen o están en contacto con plantas comestible u ornamentales pueden ser controlados aplicando el compuesto activo a partes de la planta tales como la semilla, semilleros, o corte que es plantado, las hojas, tallos, frutos, grano o raíces, o al suelo en donde las raíces crecen. Se contempla que los compuestos también pueden ser útiles para proteger textiles, papel, grano almacenado, semillas, animales domésticos, edificios o seres humanos, aplicando un compuesto activo a o cerca de dichos objetos. El término "inhibir

un insecto" se refiere a una reducción en el número de insectos vivientes, o una reducción en el número de huevos de insecto viables. El grado de reducción lograda por un compuesto depende, por supuesto, de la velocidad o régimen de aplicación del compuesto, el compuesto particular utilizado, y la especie de insecto objetivo. Por lo menos se debe utilizar una cantidad inactivadora. Los términos "cantidad inactivadora de insecto" se utilizan para describir la cantidad, la cual es suficiente para ocasionar una reducción medible en la población de insecto tratado. Generalmente, se utiliza una cantidad en la escala de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 ppm en peso del compuesto activo. Por ejemplo, los insectos que pueden ser inhibidos incluyen, pero no se limitan a:

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

Coleópteros - *Diabrotica* ssp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* ssp., *Malanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* ssp., *Tribolium* ssp.

Homópteros - *Aphis* ssp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* ssp., *Dysaphis plantaginea*, *Toxoptera* ssp., *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum solana*, *Sitobion avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis graminum*, *Brachycolus moraxius*, *Nephotettix*

ssp., *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcipera*, *Laodelphax striatellus*, *Hemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccisus*, *Quadraspidiotus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*.

Hemípteros - *Lygus* ssp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocorisa varicornis*.

Tisanópteros - *Frankliniella occidentales*, *Thrips* ssp., *Scirtothrips dorsalis*.

Isópteros - *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*

Ortópteros - *Blattella germanica*, *Blatta orientales*, *Gryllotalpa* ssp.

Dípteros - *Liriomyza* ssp., *Musca domestica*, *Aedes* ssp., *Culex* ssp., *Anopheles* ssp.

Himenópteros - *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* ssp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* ssp., *Pogonomyrmex* ssp., *Camponotus* ssp.

Sifonápteros - *Ctenophalides* ssp., *Pulex irritans*.

Acaros - *Tetranychus* ssp., *Panonychus* ssp., *Eotetranychus carpini*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* ssp., *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Oxides* ssp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*, *Dermatophagoides* ssp.

Composiciones

Las composiciones de esta invención se aplican en la forma de composiciones que son modalidades importantes de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un vehículo inerte fitológicamente aceptable. Las composiciones son ya sea formulaciones concentradas que se dispersan en agua para su aplicación, o son formulaciones en polvo o granuladas que se aplican

sin tratamiento adicional. Las composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica química agrícola, pero que son novedosas e importantes debido a la presencia de los compuestos de esta invención. Alguna descripción de la formulación de las composiciones se proporcionará, sin embargo, para asegurar que los químicos agrícolas fácilmente pueden preparar cualquier composición deseada.

Las dispersiones en donde los compuestos se aplican son por lo regular suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de los compuestos. Dichas formulaciones solubles en agua, que se suspenden en agua o emulsificables son ya sea sólidos usualmente conocidos como polvos humectables, o líquidos usualmente conocidos como concentrados emulsificables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, los cuales pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del compuesto activo, un vehículo inerte y agentes tensioactivos. La concentración del compuesto activo usualmente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El vehículo inerte usualmente se selecciona de entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras diatomáceas, o los silicatos purificados. Los agentes tensioactivos efectivos, que comprenden de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% del polvo humectable, se encuentran entre las ligninas sulfonadas, los naftalensulfonatos condensados, los naftalensulfonatos, los alquilbencensulfonatos, los alquilsulfatos y agentes tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsificables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por

litro de líquido, equivalente de aproximadamente 10% a aproximadamente 50%, disuelto en un vehículo inerte, el cual es ya sea un solvente miscible con agua o una mezcla de solvente y emulsificantes orgánicos no miscibles con agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, en especial los xilenos, y las fracciones de petróleo, en especial las porciones naftalénicas y olefínicas de alta ebullición de petróleo tales como nafta aromática pesada. También se pueden utilizar otros solventes orgánicos, tales como los solventes terpénicos incluyendo derivado de resina, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes de complejo tales como 2-etoxietanol. Los emulsificantes adecuados para concentrados emulsificables se seleccionan de agentes tensioactivos no iónicos convencionales, tales como aquéllos discutidos anteriormente.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos insolubles en agua de esta invención, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en la escala de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el compuesto, y agitándolo vigorosamente en un vehículo compuesto de agua y agentes tensioactivos seleccionados de los mismos tipos discutidos anteriormente. También se pueden agregar ingredientes inertes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para incrementar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Por lo regular es muy efectivo moler y mezclar el compuesto al mismo tiempo que se prepara la mezcla acuosa, y homogeneizándola en un implemento tal como un molino de arena, molino de bolas, u homogenizador de tipo pistón.

Los compuestos también pueden ser aplicados como composiciones granuladas las cuales son particularmente útiles para

aplicaciones al suelo. Las composiciones granuladas usualmente contienen de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en peso del compuesto, dispersadas en un vehículo inerte que consiste completamente o en gran parte de arcilla o una sustancia no costosa similar. Dichas composiciones usualmente se preparan disolviendo el compuesto en un solvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granulado el cual ha sido pre-formado al tamaño de partícula apropiado, en la escala de aproximadamente 0.5 a 3 mm. Dichas composiciones también pueden ser formuladas haciendo una masa o pasta del vehículo y el compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granulado deseado.

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

Es igualmente práctico, cuando se desea por cualquier razón, aplicar el compuesto en la forma de una solución en un solvente orgánico apropiado, usualmente un aceite de petróleo blando, tal como los aceites de aspersión, que ampliamente se usan en la química agrícola.

Los insecticidas y acaricidas generalmente se aplican en la forma de una dispersión del ingrediente activo en un vehículo líquido. Es convencional referirse a velocidades o regímenes de aplicación en términos la concentración del ingrediente activo en el vehículo. El vehículo más ampliamente utilizado es agua.

Los compuestos de la invención también pueden ser aplicados en la forma de una composición en aerosol. En tales composiciones, el compuesto activo se disuelve o dispersa en un vehículo inerte, el

cual es una mezcla de propulsor que se genera mediante presión. La composición en aerosol se empaca en un contenedor a partir del cual la mezcla es surtida a través de una válvula de atomización. Las mezclas de propulsor comprenden ya sea halocarburos de baja ebullición, los cuales pueden ser mezclados con solventes orgánicos, suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

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

Los lugares en los cuales se aplica un compuesto pueden ser cualesquiera lugares habitados por un insecto o acárido, por ejemplo, granos vegetales, frutas y árboles de nuez, viñedos, plantas ornamentales, animales domésticos, superficies interiores o exteriores de edificios, y el suelo alrededor de edificios.

Debido a la única habilidad de los huevos de los insectos para resistir la acción toxicante, pueden ser deseable aplicaciones repetidas para controlar larvas que recientemente emerjan, ya que es verdadero de otros insecticidas y acaricidas conocidos.

Los compuestos de la presente invención (Fórmula I) por lo regular se aplican junto con uno o más de otros insecticidas o fungicidas para obtener control de una variedad más amplia de plagas y enfermedades. Cuando se utilizan junto con otros insecticidas o fungicidas, los compuestos reclamados por la presente pueden ser formulados con los otros insecticidas o fungicidas, mezclarse en un tanque con los otros insecticidas o fungicidas, o

aplicarse secuencialmente con otros insecticidas o fungicidas.

Algunos de los insecticidas que pueden ser empleados benéficamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos tales como allosamidin y thuringiensin; insecticidas de lactona macrocíclica tales como spinosad; insecticidas de avermectina tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; insecticidas de milbemicina tales como lepimectina, milbemectina, oxima de milbemicina y moxidectina; insecticidas arsenicales tales como arsenato de calcio, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, arsenato de plomo, arsenita de potasio y arsenita de sodio; insecticidas botánicos tales como anabasina, azadirachtina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenono, riania y sabadilla; insecticidas de carbamato tales como bendiocarb y carbaril; insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo tales como benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran y furatiocarb; insecticidas de dimetilcarbamato dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; insecticidas de carbamato de oxima tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomil, nitrilacarb, oxamil, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; insecticidas de metilcarbamato de fenilo tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresil, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacil, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; insecticidas de dinitrofenol tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; insecticidas flúor tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio e insecticidas tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; insecticidas fumigant

tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, nafthaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; insecticidas inorgánicos tales como borax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro de mercurous, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; inhibidores de síntesis de quitina tales como bistrifluron, buprofezin, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron y triflumuron; miméticos de hormona juvenil tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, cinopreno, metopreno, piriproxifen y tripreno; hormonas juveniles tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; agonistas de hormona de pelechado tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; hormonas de pelechado tales como α -ecdisona y ecdisterona; inhibidores de pelechado tales como diofenolan; precocenos tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; reguladores de crecimiento de insecto no clasificados tales como diciclanil; insecticidas análogos de nereistoxina tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; insecticidas nicotinoides tales como flonicamid; insecticidas de nitroguanidina tales como clotianidin, dinotefuran, imidacloprid y tiametoxam; insecticidas de nitrometileno tales como nitenpiram y nitiazina; insecticidas de piridilmetilamina tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; insecticidas de organocloruro tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gama-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; insecticidas de ciclodieno tales como aldrin, bromociclen, clorbiciclen, clordano, clordecona, dieldrin, dilor, endosulfan, endrin,

HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan y mirex; insecticidas de organofosfato tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; insecticidas de organotiofosfato tales como dioxabenzofos, fosmetilan y fentoato; insecticidas organotiofosfato alifático tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clomiephos, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-metill, demeton-O-metil, demeton-S-metil, demeton-S-metilsulfon, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton-metil, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos y tiometon; insecticidas de organotiofosfato de amida alifática tales como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metil, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotion; insecticidas organotiofosfato de oxima tales como clorfoxim, foxim y foxim-metil; insecticidas organotiofosfato heterocíclico tales como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosalona, piraclofos, piridafention y quinotion; insecticidas de organotiofosfato de benzotiopiran tales como diticrofos y ticrofos; insecticidas de organotiofosfato de benzotriazina tales como azinfos-etil y azinfos-metil; insecticidas de organotiofosfato de isoindol tales como dialifos y fosmet; insecticidas de organotiofosfato de isoxazol tales como isoxation y zolaprofos; insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina tales como clorprazofos y pirazofos; insecticidas de organotiofosfato de piridina tales como clorpirifos y clorpirifos-metil; insecticidas organotiofosfato de pirimidina tales como butatiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etil, pirimifos-metil, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina tales como quinalfos y quinalfos-

metil; insecticidas organotiofosfato de tiadiazol tales como atidation, litidation, metidation y protidation; insecticidas de organotiofosfato de triazol tales como isazofos y triazofos; insecticidas de organotiofosfato de fenilo tales como azotoato, bromofos, bromofos-etil, carbofenotion, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fenitrotion fensulfotion, fention, fention-etil, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, paration-metil, fencapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; insecticidas de fosfonato tales como butonato y triclorfon; insecticidas de fosfonotioato tales como mecarfon; insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo tales como fonofos y tricloronat; insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo tales como cianofenfos, EPN y leptofos; insecticidas de fosforamidato tales como crufomato, fenamifos, fosthietan, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; insecticidas de fosforamidotioato tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos y propetamfos; insecticidas de fosforodiamida tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradan; insecticidas de oxadiazina tales como indoxacarb; insecticidas de ftalimida tales como dialifos, fosmet y tetrametrin; insecticidas de pirazol tales como acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; insecticidas de éster piretroide tales como acrinatrin, alletrin, bioalletrin, bartrin, bifentrin, bioetanometrin, ciclettrin, cicloprotrin, ciflutrin, beta-ciflutrin, cihalotrin, gama-cihalotrin, lambda-cihalotrin, cipermetrin, alfa-cipermetrin, beta-cipermetrin, teta-ciperaietrin, zeta-cipermetrin, cifenotrin, deltametrin, dimeflutrin, dimetrin, empentrin, fenflutrin, fenpiritrin, fenpropatrin, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrin, imiprotrin, metoflutrin, permetrin, biopermetrin, transpermetrin, fenotrin, pralletrin, proflutrin, pyresmetrin, resmetrin, bioresmetrin, cismetrin, teflutrin, teralletrin,

tetrametrin, tralometrin y transflutrin; insecticidas de éter piretroide tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofen; insecticidas de pirimidinamina tales como flufenerim y pirimidifen; insecticidas de pirrol tales como clorfenapir; insecticidas de ácido tetrónico tales como spiromesifen; insecticidas tiourea tales como diafentiuron; insecticidas de urea tales como flucofuron y sulcofuron; y insecticidas no clasificados tales como closantel, crotamiton, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, flubendiamida, hidrametilnon, isoprotilano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, piridaben, piridalil, rafoxanida, triaratenó y triazamato y cualquier combinación de los mismos.

Algunos fungicidas que pueden ser empleados benéficamente en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometiltio)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomices, quisqualis, azaconazol, azoxistrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxil, benomil, bentiavalicarb-isopropilo, sal de sulfonato de bencilaminobenceno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, blasticidin-S, borax, mezcla de Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, capropamid, carvona, cloroneb, clorotalonil, clozolinato, *Coniotirium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclóruo de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanid, diclorofen, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ion de difenzoquat, diflumetorim, dimetomorph, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol, famoxadona,

fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenraram, fenhexamid, fenoxanil, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentin, acetato de fentin, hidróxido de fentin, ferbam, ferimzona, fiuazinam, fiudioxonil, flumorf, fluopicolida, fluoroimida, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxyl, furametpyr, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalil, sulfato imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, casugamicin, hidrato clorhidrato de casugamicina, cresoxim-metil, mancobre, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronil, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxil, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomicina, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropil, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobin, oxadixil, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobin, polioxin B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de potasio-hidroxiquinolina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, quinoclamina, quinoxifen, quintozeno, extracto de sachalinensis de Reynoutria, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de alquitrán, tebuconazol,

tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, tolclofos-metil, tolilfluaniid, triadimefon, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorph, trifloxistrobin, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamida, Cyida oleofila, oxisporum Fusarium, Gliocladium spp., Phlebiopsis gigantea, Streptomyces griseoviridis, Trichoderma spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditiina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, tiocianatemo de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo: ampropylfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacrilisobutilo, benzamorf, binapacryl, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato-sulfato de cadmio calcio cobre zinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cromato de cobre zinc, cufraneb, sulfato de hidrazino cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentin, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocron, dinosulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvin, halacrinato, Hercules 3944, hexilthiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, metilmercurio diciandiamida, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-

etilmercurio-4-toluensulfonanilida, bis(dimetildithiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifen, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, S SF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutil, triclamida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, y cualquier combinación de los mismos.

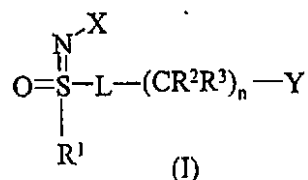
RESUMEN

Se describen sulfoximinas N-sustituidas que son efectivas para controlar insectos.

DVF\DVF\ID-185677\WPC10975

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace individual o R¹, S y L en conjunto representan un anillo de 5 ó 6 miembros;

R¹ representa metilo o etilo;

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

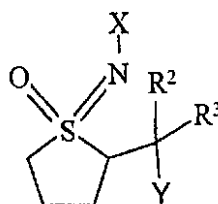
n es un entero de 0-3;

Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-alkilpiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono, 6-alcopiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono o 2-clorotiazol-4-ilo o, cuando n=0-3 y L representa un enlace individual, o Y representa alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, fenilo, 6-halopiridin-3-ilo, 6-alkilpiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono, 6-alcopiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono o 2-clorotiazol-4-ilo cuando n=0-1 y R¹, S y L en conjunto representan un anillo de 5 ó 6 miembros; y

R⁴ representa alkilo de 1 a 3 átomos de carbono.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X representa NO₂ o CN.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde

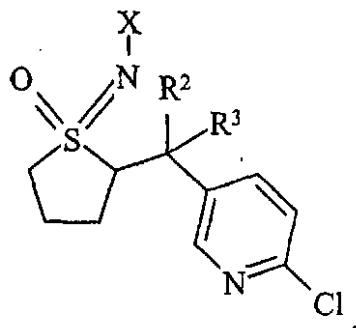
X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

Y representa 6-halopiridin-3-ilo, 6-alkilpiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono, 6-alcoxipiridin-3-ilo de 1 a 4 átomos de carbono o 2-clorotiazol-4-ilo;

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

R^4 representa alkilo de 1 a 3 átomos de carbono.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, que tiene la fórmula:



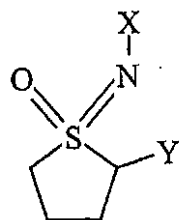
en donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

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

R^4 representa alkilo de 1 a 3 átomos de carbono.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



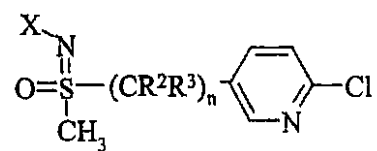
en donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

Y representa alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o fenilo; y

R⁴ representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R⁴ representa alquilo de 1 a 3 átomos de carbono; y

n es un entero de 1-3.