

Superintendencia de Industria y Comercio



T = F = 8

Superintendencia de Industria y Comercio



No. 13-045134-00006-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

Delegatura Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio



No. 14-238759-00000-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

AGENTE DE CONTROL DE PLAGAS

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

DOMICILIO _____

TOKIO JAPÓN

74. APODERADO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 13-045134- -00006-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

sión

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-238759- -00000-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

AS. 129.655

**DIRECCIÓN DE NUEVA
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES**

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro

Número _____

Nacionalidad/Pais de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
JP	4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, 1048002	Tokio
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

80.410.337

57492

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

Dirección y domicilio	Ciudad
Calle 70 A #4-41	Bogotá, D.C.
Dirección electrónica	No. Fax
notificaciones@bc.com.co	742-2200
	Número telefónico
	744-2200

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite

CONVERSIÓN

Expediente:	
De:	
A:	

DIVISIÓN

Expediente:	13 045.134
De:	
A:	

FUSIÓN

Expediente:	
De:	
A:	

5. Anexos

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
- ☒ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

7. Firma

Nombre y apellidos

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

C.C 80.410.337

Firma

Tarjeta Profesional 57492

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

179655

J



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0010286

Bogotá D.C., Enero 29 de 2014 - 16:30:20

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	650529541	29/01/2014	27.663.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-045134- 00006-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-238759- 00000-0000

Fecha: 2014-10-28 16:25:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 8

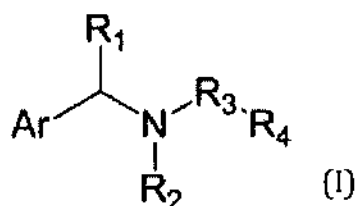
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870264 Línea: 018000-910155 Call Center: (571) 6513240

Enero 29 de 2014 - 16:30:26

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Un agente de control de plagas que comprende al menos un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo



en donde Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R₂ es un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R₃ es un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo 1-propinileno; y

R₄ es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, SR₅ (siendo R₅ un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un halógeno), S-CS-OR₈ o S-CS-SR₈ (siendo R₈ un grupo alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un halógeno).

2. El agente de control de plagas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R₁ es un átomo de hidrógeno;

R₂ es un grupo trifluorometilsulfonilo;

R₃ es un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

3. El agente de control de plagas de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Ar es un grupo 6-cloro-3-piridil o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R_3 es un grupo etileno; y

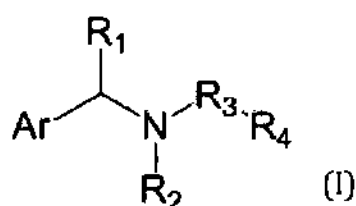
R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, SR_5 (siendo R_5 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno), $S-CS-OR_6$ o $S-CS-SR_6$ (siendo R_6 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno).

4. El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el cual tiene una actividad de control de plagas sobre por lo menos un tipo de plaga seleccionada del grupo que consiste de plagas lepidópteras, plagas hemípteras, plagas tisanópteras, plagas dípteras, plagas coleópteras, pulgas y garrapatas parasíticas de animales y gusanos de corazón canino.

5. El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la plaga es una plaga agrícola/hortícola o una plaga parasítica de animal.

6. El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la plaga es una plaga resistente a plaguicida.

7. Un derivado de amina de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo.



en donde Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-

diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R_3 es un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, SR_5 (siendo R_5 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno), $S-CS-OR_8$ o $S-CS-SR_8$ (siendo R_8 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno).

8. El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno;

R_2 es un grupo trifluorometilsulfonilo;

R_3 es un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno o un grupo ciano.

9. El agente de control de plagas de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

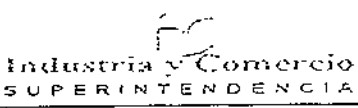
Ar es un grupo 6-cloro-3-piridil o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R_3 es un grupo etileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, SR_5 (siendo R_5 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno), $S-CS-OR_8$ o $S-CS-SR_8$ (siendo R_8 un grupo alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con un halógeno).

	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020	Fecha: <u>14</u> / <u>10</u> / <u>28</u> AAAA MM DD	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-45 134	06	
2	14 238 759	0	
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD 
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene: 4 archivos en formato PDF, los cuales son procesados y subidos al sistema <i>Cledo.</i>
--

**DOCUMENT OF ASSIGNMENT OF
PATENT APPLICATION
ASSIGNMENT**

The Undersigned KAGABU Shinzo; MITOMI Masaaki; KITSUDA Shigeki; HORIKOSHI Ryo; NOMURA Masahiro; ONOZAKI Yasumichi; acting as Inventors of Colombian Patent Application No.

Titled: PEST CONTROL AGENT
with domicile in 1246-21, Nagara, Gifu-shi, Gifu 5010071, JP; c/o Meiji Seika Pharma Co., Ltd., 760, Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 2228567, JP; respectively, hereby declare that they assign all rights of ownership as well as all rights and privileges relating thereto without exception over the following patent application in Colombia:
No.

Titled: PEST CONTROL AGENT

to **MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.**
domiciled in 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1048002, JP.

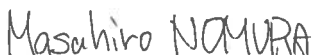
The assignor and the assignee sign this document as proof of their acceptance of the assignment.
Given and signed on the 19 day of March of 2013

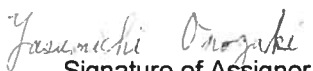

Signature of Assignor
KAGABU Shinzo


Signature of Assignor
MITOMI Masaaki


Signature of Assignor
KITSUDA Shigeki


Signature of Assignor
HORIKOSHI Ryo


Signature of Assignor
NOMURA Masahiro


Signature of Assignor
ONOZAKI Yasumichi


Signature of Assignee
MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD

**DOCUMENTO DE TRASPASO DE
SOLICITUD DE PATENTE
CESION**

Los Suscritos KAGABU Shinzo; MITOMI Masaaki; KITSUDA Shigeki; HORIKOSHI Ryo; NOMURA Masahiro; ONOZAKI Yasumichi; en calidad de inventores de la solicitud de patente en Colombia No.

Titulada:

con domicilio en 1246-21, Nagara, Gifu-shi, Gifu 5010071, JP; c/o Meiji Seika Pharma Co., Ltd., 760, Morooka-cho, Kohoku-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 2228567, JP; respectivamente, declaran por el presente documento que ceden todos los derechos de propiedad que les correspondan, así como las prerrogativas, sin excepción alguna, sobre la siguiente solicitud de patente en Colombia No.

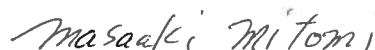
Titulada:

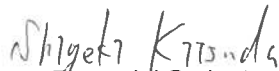
a **MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.**
domiciliada en 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokio 1048002, JP.

Los cedentes y el cesionario firman este documento como prueba de su aceptación de la cesión.

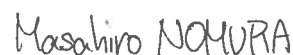
Dado y firmado a los días del mes de de 2013


Firma del Cedente
KAGABU Shinzo


Firma del Cedente
MITOMI Masaaki


Firma del Cedente
KITSUDA Shigeki


Firma del Cedente
HORIKOSHI Ryo


Firma del Cedente
NOMURA Masahiro


Firma del Cedente
ONOZAKI Yasumichi


Firma del Cesionario
MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD

PODER

Yo (nosotros), MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.,

domiciliado(s) en 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokio 104-8002, Japón.

Nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñanzas, lemas comerciales, nombres comerciales, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio y/o dirección; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciliado(s) en la Calle 70A No. 4-41, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 200_

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We), MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD.

domiciled in 4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-8002, Japan.

Hereby appoints JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, of Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names, slogans and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name, domicile and address related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; criminal proceedings, actions for payment of damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

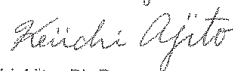
To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or MARTIN E. TORRES CARDOZO, domiciled in Calle 70A No. 4-41, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Granted and signed in Tokyo, Japan

this 17 day of May 2012

Signature



Name Keiichi Ajito, Ph.D.

Title General Manager, Intellectual Property Dept.

Fig. 1

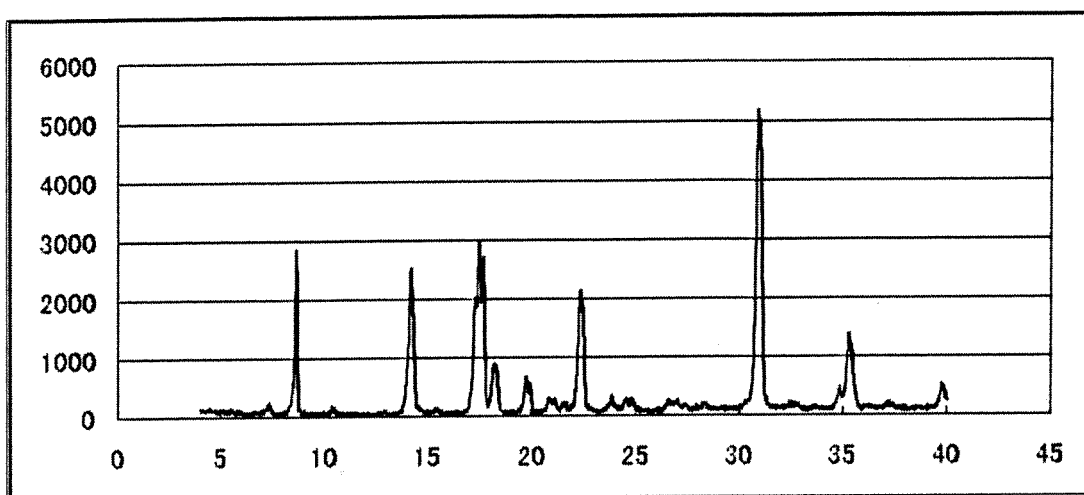


Fig. 2

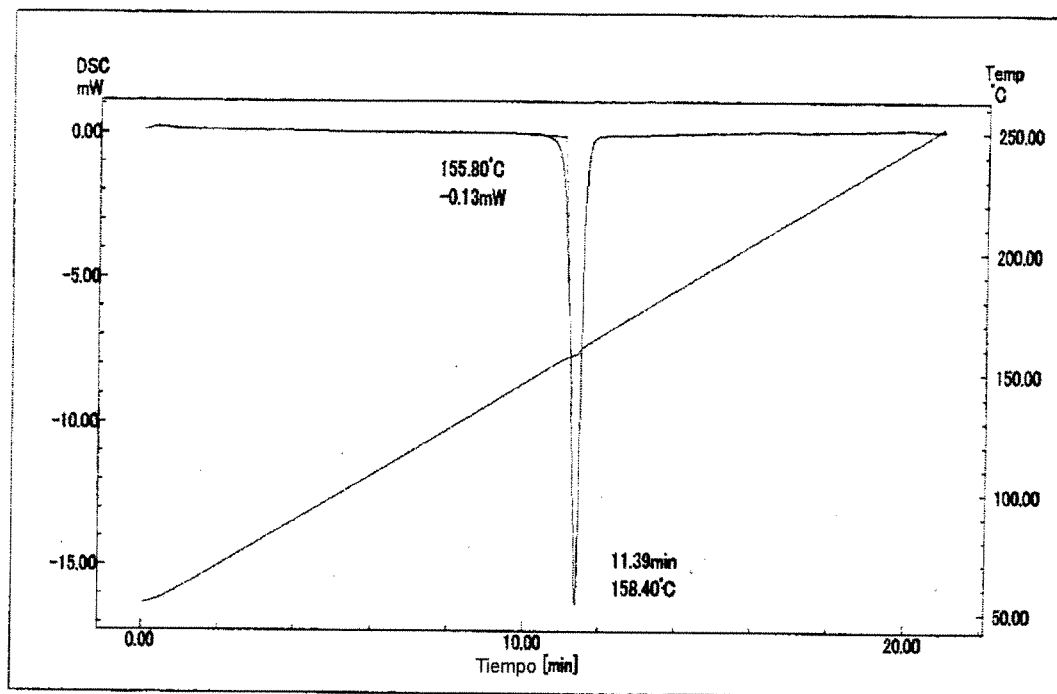


Fig. 3

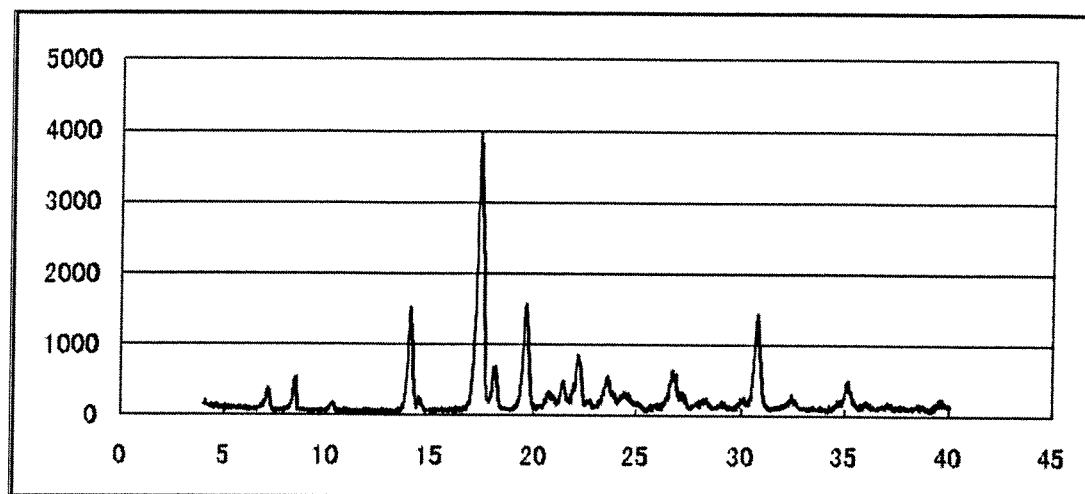


Fig. 4

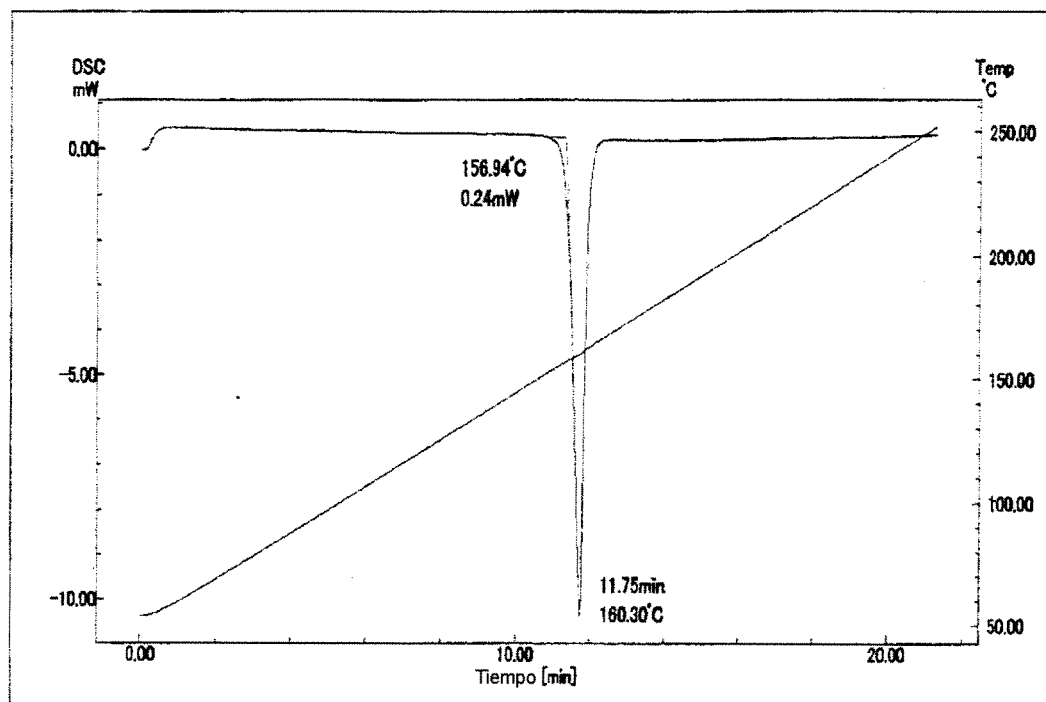


Fig. 5

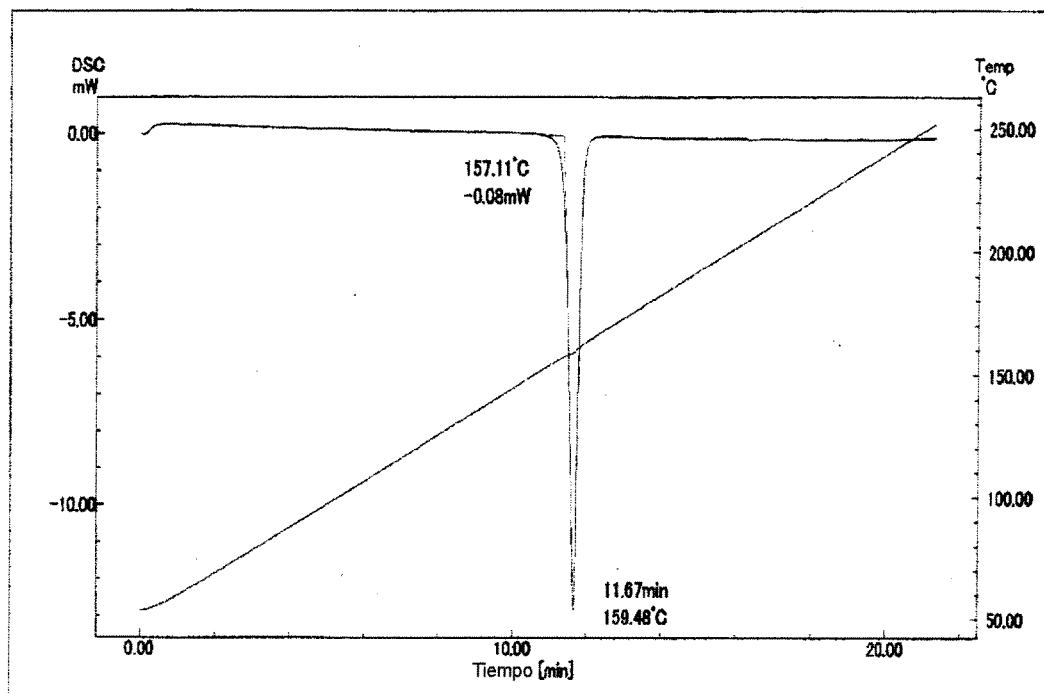


Fig. 6

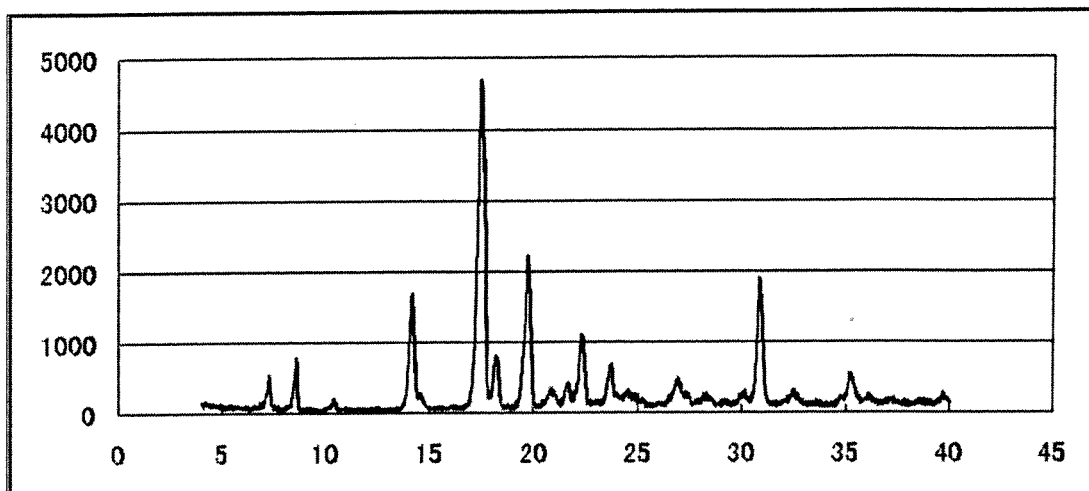


Fig. 7

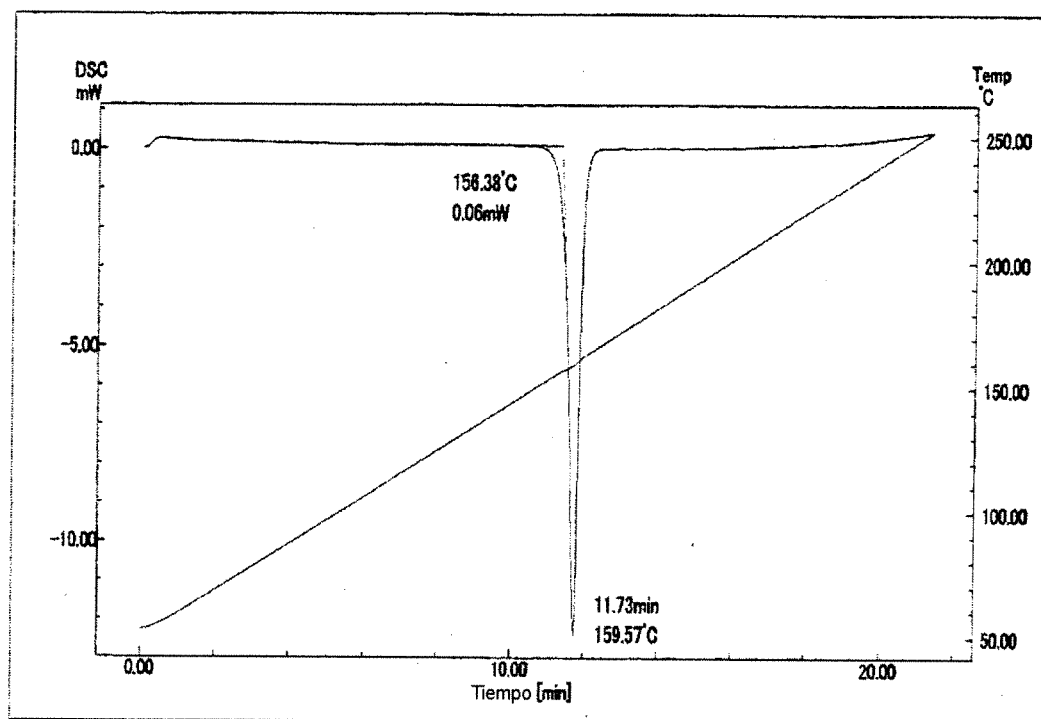
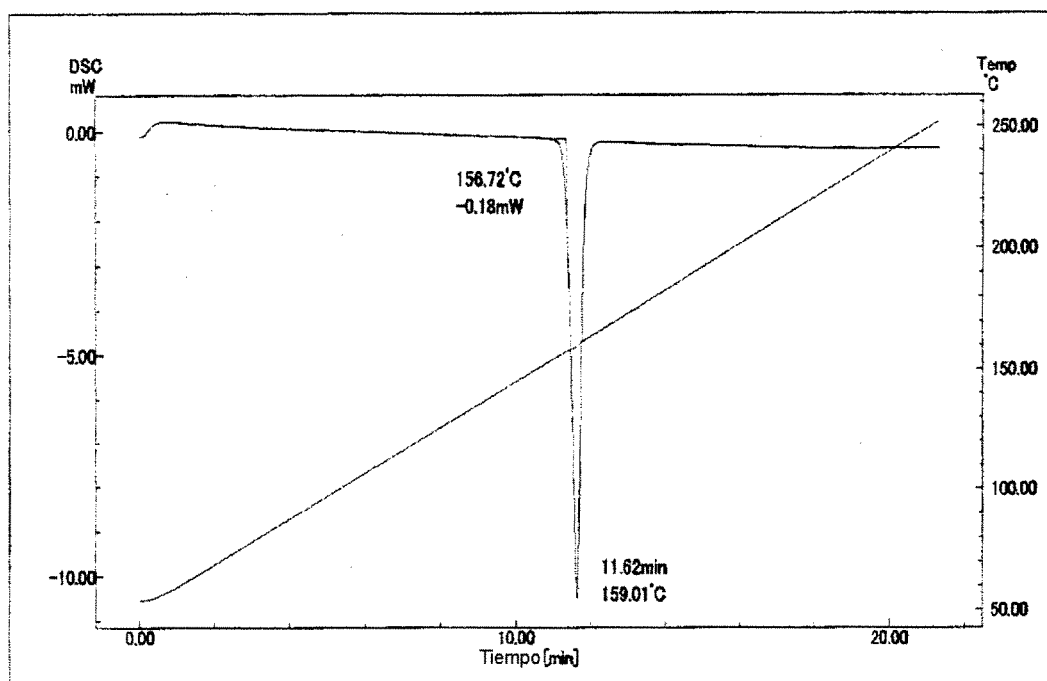


Fig. 8



AGENTE DE CONTROL DE PLAGAS

[Campo Técnico]

La presente invención se relaciona a derivados de amina novedosos y agentes de control de plagas que usan los mismos.

[Técnica Antecedente]

Muchos agentes de control de plagas se han descubierto hasta la fecha. Sin embargo, todavía se desean pesticidas novedosos hoy en día debido a, por ejemplo, el problema resistente a plaguicidas y a problemas tal como la persistencia de los efectos plaguicidas y la seguridad en el momento de uso.

En la cultivación de arrozales en Asia del Este y Asia del Sudeste en particular, como es indicado en el Documento no de Patente 1, ha emergido el daño por las langostas que han desarrollado resistencia química a los insecticidas mayores, incluyendo neonicotinoides tal como imidacloprid y plaguicidas de fenilpirazol tal como fipronilo. Como resultado, se esperan agentes específicos para langostas que han desarrollado resistencia.

Con respecto a los derivados de amina que contienen heterociclo, el Documento de Patente 1 describe compuestos de monoalquilamina que tienen un grupo ciano sobre el átomo de nitrógeno, y la actividad insecticida de tales compuestos sobre áfidos. Sin embargo, no se hace descripción específica concerniente a los compuestos de dialquilamina, ni se menciona alguna cosa acerca de la actividad de control sobre plagas diferentes de los áfidos.

El Documento de Patente 2 menciona derivados de amina que contienen un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo y tienen un grupo carboxilo en el átomo de nitrógeno, así como las actividades fungicidas y actividades insecticidas de los mismos, pero no describe otros heterociclos.

En los Documentos no de Patente 2 y 3, se describen derivados de amina que contienen un grupo 6-cloro-3-piridilo y tienen un grupo acetilo en el átomo de nitrógeno como metabolitos o intermediarios de reacción, pero no se hace mención de sus actividades de control de plagas. El Documento no de Patente 4 describe derivados de amina que contienen un grupo 6-cloro-3-piridilo y tiene sobre el átomo de nitrógeno un grupo N-metilcarbamoilo o un grupo N-formilcarbamoilo, pero no hace mención de las actividades de control de plagas de los mismos.

El Documento de Patente 3 describe una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillo similares a aquellas de los compuestos de la

fórmula (Ie), pero estos se proponen para el uso como herbicidas; no se hace mención del control de plagas.

El Documento de Patente 4 describe la fórmula estructural de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Tabla 1, Compuesto No. 3 en el Documento de Patente 4), pero nada describe en cualquier parte concerniente al método de preparación. Ni está este compuesto incluido en la lista de compuestos para los cuales se observaron actividades de control de plagas (Tabla 2 y 3 en el Documento de Patente 4).

El Documento de Patente 5 describe la fórmula estructural de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2-(1H)-iliden-2,2,2-trifluoroacetamida (Tabla 7, Ejemplo No. 12 en el Documento de Patente 5), pero nada describe en cualquier parte concerniente al método de preparación. Ni está este compuesto mencionado en los ejemplos de compuestos que tienen actividad de control de plagas que se describen en los ejemplos de trabajo.

El Documento no de Patente 5 describe una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillo similares a los compuestos de la fórmula (Ie) subsecuentemente mencionada, pero estos meramente se describen como intermediarios de síntesis.

El Documento de Patente 6 describe una pluralidad de compuestos que tienen estructuras de anillo similares a los compuestos de la fórmula (Ie), pero no se hace mención o sugerencia concerniente a compuestos que tienen una estructura de imino de ácido trifluoroacético.

[Lista de Referencias]

[Literaturas de Patente]

[PL 1] Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Japonesa No. 2003-2661 (JP 2003-26661 A)

[PL 2] Publicación Internacional No. WO 2002/050035 (WO 2002-050035)

[PL 3] Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea No. 432600

[PL 4] Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Japonesa No. Hei 5-78323 (JP 5-78323 A)

[PL 5] Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea No. 268915

[PL 6] Publicación de Solicitud de Patente No Examinada Europea

No. 259738

[Literaturas no de Patente]

[NPL 1] Pest Management Science, 64 (11), 1115-1121 (2008)

[NPL 2] Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(4), 2419 (2010)

[NPL 3] Pest Management Science, 61 (8), 742 (2005)

[NPL 4] Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology, 98(1), 57 (2010)

[NPL 5] Chemische Berichte, 88, 1103-8 (1955)

[Breve Descripción de la Invención]

[Problema Técnico]

Por lo tanto es un objetivo de la presente invención proveer agentes de control de plagas novedosos y de esta manera, en el campo de control de plagas, resolver los problemas de los plaguicidas existentes, tal como resistencia a los plaguicidas, persistencia de los efectos plaguicidas, y seguridad en el momento de uso.

Un objetivo mayor de la invención es proporcionar plaguicidas que tengan excelentes efectos de control contra la langosta de arroz café, la langosta de arroz de espalda blanca y la langosta café pequeña, todas plagas de insectos mayores hoy en día en el campo de la cultivación de arrozales, que tienen una alta actividad aun contra las langostas resistentes a plaguicidas, y que reducen las oportunidades para la exposición de los trabajadores al plaguicida durante el uso en, por ejemplo, el tratamiento del suelo, el tratamiento de la semilla y el tratamiento de la caja de plántula y de esta manera se puede emplear de manera segura.

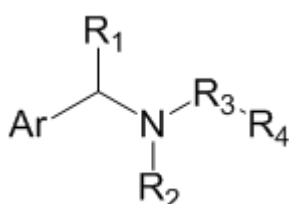
[Solución al Problema]

Los inventores han conducido investigaciones extensivas con el fin de resolver los problemas anteriores, como un resultado de los cuales han descubierto que los derivados de amina de la fórmula química (I) tienen excelentes actividades como agentes de control de plagas.

Por consiguiente, la invención provee:

(1) Un agente de control de plagas que comprende por lo menos un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo

[Fórmula Química 1]



(I)

en donde Ar es un grupo fenilo que puede ser sustituido o un heterociclo de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} ;

R_2 es un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquiloxicarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción de alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, $CONR_6R_7$, un grupo O,O'-alquifosforilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro.

R_3 es un grupo alquilenilo de C_{1-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquenileno de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquinileno de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenileno que puede ser sustituido o un grupo divalente heterocíclico de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo alquilo cíclico de 3- a 8-miembros que puede ser sustituido, un heterocíclico de 3- a 8-miembros que puede ser sustituido, un átomo de halógeno, OR_5 , $OCOR_5$, $OCOOR_5$, COR_5 , $COOR_5$, SR_5 , SOR_5 , SO_2R_5 , $N-CO-OR_8$, $N-CO-SR_8$, $N-CS-OR_8$, $N-CS-SR_8$, $N-O-CO-R_8$, $O-CO-R_8$, $O-CO-OR_8$, $O-CO-SR_8$, $O-CS-OR_8$, $O-CS-SR_8$, $S-CS-OR_8$, $S-CS-SR_8$, $S-CO-OR_8$, $S-CO-SR_8$, $S-CS-R_8$, NR_9R_{10} , $O-CO-NR_9R_{10}$, $O-CS-NR_9R_{10}$, $S-CO-NR_9R_{10}$ o $S-CS-NR_9R_{10}$;

en donde R_5 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo aralquilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno;

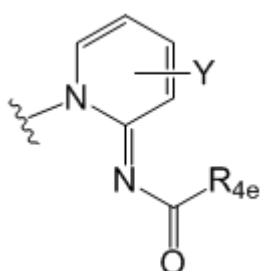
R_6 y R_7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno;

R_8 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido, el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquiloxicarbonilo de C_{1-4} , un grupo alquilcarbonilo de C_{1-4} , un grupo benzoilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquiloxi de C_{1-4} o un grupo alquiltio de C_{1-4} .

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo bencilo que puede ser sustituido (el sustituyente que es un halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno), R^9 y R^{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un grupo heterocicloalquilo de 3- a 10-miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, o N, R_9 y R_{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, y

N, R_2 , R_3 y R_4 conjuntamente pueden formar un grupo de la fórmula (E)

[Fórmula Química 2]



(E)

en donde Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro, y R_{4e} es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno;

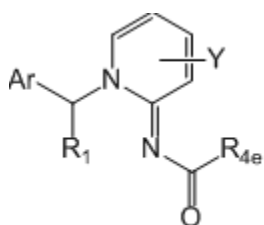
con la condición de que si Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, entonces R_2 no sea un grupo alquiloxycarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno).

(2) El agente de control de plagas de acuerdo con (1), en donde Ar en la fórmula (I) es un grupo 6-cloro-3-piridilo o un grupo 5-cloro-3-tiazolilo.

(3) El agente de control de plagas de acuerdo con (1) o (2), en donde R_2 en la fórmula (I) es un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

(4) El agente de control de plagas de acuerdo con (1), en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ie) expuesto enseguida.

[Fórmula Química 3]



(Ie)

(5) El agente de control de plagas de acuerdo con (4), en donde R_{4e} en la fórmula (Ie) es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno.

(6) El agente de control de plagas de acuerdo con (4), en donde Y in fórmula (Ie) es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(7) El agente de control de plagas de acuerdo con (4), en donde R_{4e} en la fórmula (Ie) es un grupo alquilo de C_{1-6} sustituido con un átomo de halógeno, y Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(8) El agente de control de plagas de acuerdo con (4), en donde el compuesto de la fórmula (Ie) es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-

2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-

[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, N-

[1-((2-cloropirimidin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-
2,2,2-trifluoroacetamida y N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-
2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida.

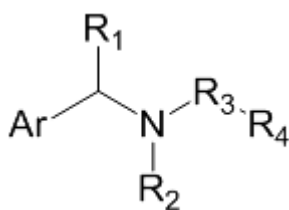
(9) El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de (1) a (8), que tiene una actividad de control de plagas sobre por lo menos un tipo de plaga seleccionado del grupo que consiste de plagas lepidópteras, plagas hemípteras, plagas tisanópteras, plagas dípteras, plagas coleópteras, pulgas y garrapatas parasíticas de animales, y gusanos del corazón caninos.

(10) El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde la plaga es una plaga agrícola/hortícola o una plaga parasítica de animales.

(11) El agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de (1) a (9), en donde la plaga es una plaga resistente al plaguicida.

(12) Un derivado de amina de la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo.

[Fórmula Química 4]



(I)

(en donde Ar es un grupo fenilo que puede ser sustituido o un heterociclo de 5- o 6- miembros que puede ser sustituido;

R₁ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆;

R₂ es un grupo alquilcarbonilo de C₁₋₆ en el cual la porción alquilo se puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilocarbonilo de C₁₋₆ en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆ en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, CONR₆R₇, un grupo O,O'-alquifosforilo de C₁₋₆ en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro;

R₃ es un grupo alquilenos de C₁₋₈ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquenileno de C₂₋₈ que puede ser sustituido con un

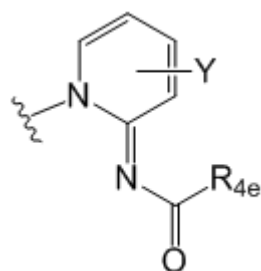
en donde R₅ es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo aralquilo sustituido con un átomo de halógeno;

R₈ es un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido, el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquilocarbonilo de C₁₋₄, un grupo alquilcarbonilo de C₁₋₄, un grupo benzoilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₄ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₄ o un grupo alquilo de C₁₋₄.

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarboniloxi de C_{1-6} en el cual la porción de alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo bencilo que puede ser sustituido, el sustituyente que es un halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno), R^9 y R^{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un grupo heterocicloalquilo de 3 a 10 miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, o N, R_9 y R_{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un heterociclo aromático de 5- o 6- miembros que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno; y

si Ar es un grupo piridilo que puede ser sustituido o un grupo pirimidilo que puede ser sustituido, N, R₂, R₃ y R₄ conjuntamente puede formar un grupo de la fórmula (E)

[Fórmula Química 5]



(E)

en donde Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro, y R_{4e} es un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un halógeno;

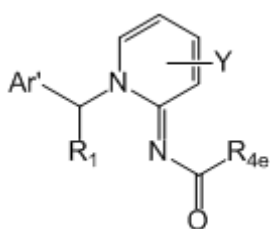
con la condición de que si Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, entonces R₂ no es un grupo alquilo de C₁₋₆ en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, y si Ar es un grupo 6-cloro-3-piridilo, entonces R₁ no es un átomo de hidrógeno, Y no es un grupo 5-metilo y R_{4e} no es un grupo CF₃).

(13) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (12), en donde Ar en la fórmula (I) es un grupo 6-cloro-3-piridilo o un grupo 5-cloro-3-tiazolilo.

(14) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (12) o (13), en donde R₂ en la fórmula (I) es un grupo alquilcarbonilo de C₁₋₆ en la cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C₁₋₆ en el cual la porción de alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, o un grupo ciano.

(15) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (12), en donde el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ie') mostrado enseguida.

[Fórmula Química 6]



(le')

(en donde Ar' es un grupo piridilo que puede ser sustituido o un grupo pirimidilo que puede ser sustituido; Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro; y R_{4e} es un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₆ que puede ser sustituido con un halógeno;

con la condición de que si Ar' es un grupo 6-cloro-3-piridilo, entonces R₁ no es un átomo de hidrógeno, Y no es un grupo 5-metilo y R_{4e} no es grupo trifluorometilo).

(16) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (15), en donde R_{4e} en la fórmula (le') es un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con un átomo de halógeno.

(17) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (15), en donde Y en la fórmula (le') es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(18) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (15), en donde R_{4e} en la fórmula (le') es un grupo alquilo de C₁₋₆ sustituido con un átomo de halógeno y Y es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

(19) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con (15), en donde el compuesto de la fórmula (le') es un compuesto seleccionado del grupo que consiste de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

N-[1-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida, 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-

iliden]-2,2-difluoroacetamida, N-[1-((2-cloropirimidin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-

2,2,2-trifluoroacetamida
y N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-
iliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida.

(20) El derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de (12) a (19), que tiene una actividad de control de plagas sobre por lo menos un tipo de plagas seleccionado del grupo que consiste de plagas lepidópteras, plagas hemípteras, plagas tisanópteras, plagas dípteras, plagas coleópteras, pulgas y garrapatas parasíticas y animales, y gusanos del corazón caninos.

(21) Un método para controlar plagas, que comprende la etapa de utilizar el agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de (1) a (9) o derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de (12) a (20).

(22) Un método para controlar plagas agrícolas/hortícolas, que comprenden la etapa de tratar las semillas de la planta, raíces, tubérculos, bulbos, rizomas, tierra, una solución de nutrientes en hidropónica, un medio de cultivo sólido en hidropónica, o un portador para cultivar plantas, con el agente de control de plagas de acuerdo con cualquiera de (1) a (9) o el derivado de amina o una sal del mismo de acuerdo con cualquiera de (12) a (20), para de esta manera inducir el compuesto para penetrar y translocalizarse en las plantas.

(23) El método de acuerdo con (21), en donde la plaga es una plaga agrícola/hortícola o una plaga parasítica de animales.

(24) El método de acuerdo con (21), en donde la plaga es una plaga resistente a plaguicida.

[Efectos ventajosos de la invención]

Al usar los derivados de amina de la invención, es posible llevar a cabo de manera efectiva el control de la polilla de dorso de rombo, la oruga cortadora común, áfidos, langostas delfácidas, trips, y muchas otras plagas.

[Breve descripción de los dibujos]

[Fig. 1] La FIG. 1 es una gráfica que muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X de polvo sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante un primer método de preparación.

[Fig. 2] La FIG. 2 es una gráfica que muestra los resultados de la calorimetría de exploración diferencial sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante el primer

método de preparación.

[Fig. 3] La FIG. 3 es una gráfica que muestra resultados del análisis de difracción de rayos X del polvo sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante el segundo método de preparación.

[Fig. 4] La FIG. 4 es una gráfica que muestra los resultados de la calorimetría de exploración diferencial sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante el segundo método de preparación.

[Fig.5] La FIG. 5 es una gráfica que muestra los resultados de la calorimetría de exploración diferencial sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante un tercer método de preparación.

[Fig.6] La FIG. 6 es una gráfica que muestra los resultados del análisis de difracción de rayos X del polvo sobre los cristales N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante un cuarto método de preparación.

[Fig. 7] La FIG. 7 es una gráfica que muestra los resultados de la calorimetría de exploración diferencial sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante el cuarto método de preparación.

[Fig. 8] La FIG. 8 es una gráfica que muestra los resultados de la calorimetría de exploración diferencial sobre los cristales de N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida preparada mediante un quinto método de preparación.

[Descripción de las modalidades]

En los derivados de amina de la fórmula química (I) que sirven como los ingredientes activos de los agentes de control de plagas proporcionados por la invención, Ar es un grupo fenilo que puede ser sustituido o un heterociclo de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido y es de preferencia un heterociclo de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido.

Los sustituyentes ejemplares incluyen átomos de halógeno, grupos alquilo de C₁₋₄ que pueden ser sustituidos con átomos de halógeno, grupos alquilo que pueden ser sustituidos con átomo de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano y grupos nitro. Los átomos de halógeno y los grupos alquilo de C₁₋₄

que pueden ser sustituidos con átomos de halógeno son preferidos.

Ejemplos ilustrativos de grupos fenilo que pueden ser sustituidos incluye un grupo fenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 3-cianofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 3-nitrofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-metoxifenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo y un grupo 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. Se prefiere un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo o un grupo 3,5-dibromofenilo.

Ejemplos ilustrativos de heterociclos de 5- o 6-miembros que pueden ser sustituidos incluyen piridina, tiazol, tetrahidrofurano y furano. Se prefieren los grupos 3-piridilo y los grupos 3-tiazolilo. Un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-tiazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 5,6-dicloro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometilo-3-piridilo es especialmente preferido.

En la fórmula química (I), el "grupo alquilo C_{1-6} " representado por R_1 es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3. Ejemplos específicos incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo y un grupo ciclopropilo. Se prefiere un grupo metilo o un grupo etilo.

R_2 es grupo alquilcarbonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo oxicarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, $CONR_6R_7$, O,O' -alquilo fosforilo C_{1-6} en la cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con átomo de halógeno, o un grupo ciano es preferido.

R_3 es un grupo alquilenos de C_{1-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilenos de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilenos de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilenos que puede ser sustituido, o un grupo

divalente heterocíclico de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido. Se prefiere un grupo alquileo de C_{1-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno.

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un grupo alquilo cíclico de 3- a 8-miembros que puede ser sustituido, un heterocíclico de 3- a 8-miembros que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, OR_5 , $OCOR_5$, $OCOOR_5$, COR_5 , $COOR_5$, SR_5 , SOR_5 , SO_2R_5 , $N-CO-OR_8$, $N-CO-SR_8$, $N-CS-OR_8$, $N-CS-SR_8$, $N-O-CO-R_8$, $O-CO-R_8$, $O-CO-OR_8$, $O-CO-SR_8$, $O-CS-OR_8$, $O-CS-SR_8$, $S-CS-OR_8$, $S-CS-SR_8$, $S-CO-OR_8$, $S-CO-SR_8$, $S-CS-R_8$, NR_9R_{10} , $O-CO-NR_9R_{10}$, $O-CS-NR_9R_{10}$, $S-CO-NR_9R_{10}$ o $S-CS-NR_9R_{10}$.

Aquí, R_5 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo arilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo de aralquilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno.

R_6 y R_7 son cada uno independientemente un átomo de hidrogeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno.

R_8 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido, el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquilocarbonilo C_{1-4} , un grupo alquilcarbonilo de C_{1-4} , un grupo benzoilo que puede ser sustituido con un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquiltio de C_{1-4} .

R_9 y R_{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo formilo, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con átomo de halógeno, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilcarboniloxi C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido (el sustituyente que es un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo alquilo C_{1-4} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno), o un grupo bencilo que puede ser sustituido (el sustituyente que es un halógeno como un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno o un grupo alquilo C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno), R^9 y R^{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un grupo heterocicloalquilo de 3- a 10-miembros que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno, o N , R_9 y R_{10} conjuntamente forman un anillo y denotan un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que contiene por lo menos

un átomo de nitrógeno.

El “grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido un átomo de halógeno” que se representa por R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , y R_{10} es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior es el número de átomos de halógeno que pueden ser sustituidos es el número de átomos de hidrógeno sobre el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilo de C_{1-6} que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno” que es representado por R_5 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo y un grupo 2-trifluoroetilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” es representado por R_6 y R_7 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo y un grupo 2-trifluoroetilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” que es representado por R_8 incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-trifluoroetilo y un grupo 2-cloroetilo. Se prefiere un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo o un grupo n-pentilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” que es representado por R_9 y R_{10} incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo 2-trifluoroetilo y un grupo 2-cloroetilo. Se prefiere un grupo metilo o un grupo etilo.

La porción del resto alquilo en el “grupo alquilcarbonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representada por R_2 , R_9 y R_{10} , el grupo alquilo oxicarbonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno”, “el grupo alquilsulfonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo pueden ser sustituida con un átomo de halógeno” y el “grupo O,O’-alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de C_{1-4} halógeno” que son representados por R_2 y el “grupo alquilcarboniloxil de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida

con un átomo de halógeno” que es representada por R_9 y R_{10} es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior es en el número de átomos de halógeno que puede ser sustituido es el número de átomos de hidrógeno en el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_2 incluye un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo difluoroacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pentafluoroacetilo, un grupo cloroacetilo y un grupo tricloroacetilo. Se prefiere un grupo trifluoroacetilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquiloilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo pueden ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_2 incluye un grupo metiloxilcarbonilo, un grupo etiloxilcarbonilo, un grupo n-propiloxilcarbonilo, un grupo clorometiloxilcarbonilo y un grupo 2-trifluoroetiloxilcarbonilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} ” en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representada por R_2 incluye un grupo metilsulfonilo, un grupo etilsulfonilo, un grupo n-propilsulfonilo, un grupo difluorometilsulfonilo, un grupo trifluorometilsulfonilo, un grupo triclorometilsulfonilo y un grupo 2-trifluorometilsulfonilo. Se prefiere un grupo trifluorometilsulfonilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo O,O’-alquilfosforilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_6 incluye un grupo O,O’-dimetilfosforilo, O,O’ dietilfosforilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_5 incluyen un grupo acetilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo y un grupo 2-cloroetilcarbonilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_9 y R_{10} incluyen un grupo metiloxilcarbonilo, un grupo etiloxilcarbonilo, un grupo n-propiloxilcarbonilo, un grupo isopropiloxilcarbonilo y un grupo 2-cloroetiloxilcarbonilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquilcarbonilo C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno” que es representado por R_9 y R_{10} incluyen un grupo metilcarbonilo, un grupo etilcarbonilo, un grupo n-propilcarbonilo, un grupo isopropilcarbonilo y un grupo 2-cloroetilcarbonilo.

El “grupo alquileo de C_{1-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” que es representado por R_3 es un grupo alquileo que tiene de 1 a 8 átomos de carbonos, que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior en el número de átomos de halógeno que puede ser sustituido es el número de átomos de hidrógeno en el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo, ramificado o cíclico como es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3. Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo fluorometileno, un grupo 1-cloroetileno, un grupo 2-metiletileno, un grupo cloropropileno, un grupo 2-ciclopropiletileno y un grupo 1,3-ciclopentileno. Se prefiere un grupo metileno como un grupo etileno o un grupo propileno. Es más preferido un grupo etileno.

El término “grupo alquilenilo de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” que es representado por R_3 es un grupo alquilenilo que tienen de 2 a 8 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior en el número de átomos de halógeno que puede ser sustituido es el número de átomos de hidrógeno en el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3. Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo vinileno, un grupo 1-propenileno, un grupo 2-fluoro-1-propenileno, un grupo 2-metil-1-propenileno y un grupo 2-ciclohexen-1,4-ileno.

El “grupo alquinileno de C_{2-8} que puede ser sustituido con átomo de halógeno” es representado por R_3 es un grupo alquinileno que tiene 2 a 8 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior en el número de átomos de halógeno que puede ser sustituido es el número de átomos de hidrógeno sobre el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3. Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo propinileno y un grupo butinileno. Se prefiere 1-propinileno.

El “fenileno que puede ser sustituido” que es representado por R_3 un

grupo divalente del cual 2 de los átomos de hidrógeno sobre benceno se han removido, y en donde los sustituyentes son ejemplificados por átomos de halógeno, grupos alquilo de C_{1-4} que pueden ser sustituidos con átomo de halógeno, grupos alquilo que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano y grupos nitro. Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo fenileno, un grupo 4-fluorofenileno y un grupo 2-metilfenileno.

El “grupo divalente heterocíclico de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido” que es representado por R_3 es un grupo divalente del cual dos de los átomos de hidrógeno sobre el heterociclo de 5- o 6-miembros se han removido, y en donde los sustituyentes son ejemplificados por átomos de halógeno, grupos alquilo de C_{1-4} que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, grupos alquilo que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano y grupos nitro. Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo 2-piridinileno.

Los sustituyentes que pueden ser sustituidos en el “grupo piridilo que puede ser sustituido” o el “grupo pirimidilo que puede ser sustituido” que es representado por Ar' en el compuesto de la fórmula (Ie') se ejemplifican por átomos de halógeno, grupos alquilo de C_{1-4} que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, grupos alquilo que pueden ser sustituidos con un átomo de halógeno, grupos hidroxilo, grupos ciano y grupos nitro. Se prefieren los átomos de halógeno.

Ejemplos preferidos de Ar en el compuesto de la fórmula (Ie) de Ar' en el compuesto de la fórmula (Ie') incluyen un grupo 3-piridilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-tiazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 5,6-dicloro-3-piridilo, un grupo 6-trifluorometilo-3-piridilo y un grupo 2-cloro-5-piridilo. Es más preferido un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo o un grupo 2-cloro-5-pirimidilo.

Y en los compuestos de las fórmulas (Ie) y (Ie') representan de 1 a 3 sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes.

El “grupo alquilo C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno” representado por Y in los compuestos de las fórmulas (Ie) y (Ie') es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior en el número de átomos de halógeno que puede ser sustituido es el número de átomos de hidrógeno sobre el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente

que el número de carbonos es por lo menos 3.

Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo t-butilo, un grupo trifluorometilo y un grupo 2-cloroetilo. Se prefiere un grupo metilo.

Ejemplos ilustrativos de “grupo alquiloxi C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno” representado por Y incluye un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo de difluorometilo.

Ejemplos preferidos de Y son un átomo de hidrógeno y halógeno. Es más preferido un átomo de hidrogeno.

El “grupo alquilo de C_{1-6} es sustituido con un átomo de halógeno” representado por R_{4e} en los compuestos de la fórmula (Ie) y (Ie') es un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 carbonos que es lineal, ramificado, cíclico o una combinación de los mismos. El límite superior en el número de átomos de halógeno que son sustituidos es el número de átomos de hidrógeno sobre el grupo alquilo. Cuando se incluye un grupo alquilo ramificado o cíclico, es evidente que el número de carbonos es por lo menos 3.

Ejemplos ilustrativos incluyen un grupo de trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo clorometilo, un grupo difluoroetilo, un grupo dicloroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo difluorociclopropilo. Un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo clorometilo o un grupo pentafluoroetilo es preferido. Es más preferido un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo clorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

Ejemplos ilustrativos del “grupo alquiloxi C_{1-6} puede ser sustituido con un halógeno” representado por R_{4e} incluye un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo isopropiloxi y un grupo trifluorometoxi.

Ejemplos preferidos de R_{4e} son grupos alquilo C_{1-6} que pueden ser sustituidos con un halógeno. Es más preferido un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo clorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

Las sales de los derivados de amina de la fórmula química (I) que actúan como el ingrediente activo en el agente de control de plagas provisto por la invención son las sales de adición de ácido permitibles en sustancias químicas

agrícolas y para el ganado. Ejemplos ilustrativos incluyen clorohidratos, nitratos, sulfatos, fosfatos y acetatos.

En una forma más preferida del compuesto de la fórmula (I),

Ar es un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-tiazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 5,6-dicloro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo ciano;

R_3 es un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno o un grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, SR_5 (R_5 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno, $S-CS-OR_8$ o $S-CS-SR_8$ (R_8 que es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno).

Los compuestos preferidos se ejemplifican por los compuestos de (i) a (iii) enseguida.

(i) Compuestos en donde:

Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, un grupo 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-triazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno;

R_2 es un grupo trifluorometilsulfonilo;

R_3 es un grupo metileno, un grupo etileno o un grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrogeno o un grupo ciano.

(ii) Compuestos en donde:

Ar es grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-tiazolilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R_3 es un grupo etileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, SR_5 (R_5 que es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno), $S-XS-OR_8$ o $S-CS-SR_8$ (R_8 que es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno).

(iii) Compuestos de la fórmula (Ie).

Los compuestos especialmente preferidos son ejemplificados con los compuestos de (i) a (iii) enseguida.

(i) Compuestos en donde:

Ar es un grupo 4-cianofenilo, un grupo 4-nitrofenilo, un grupo 3,5-diclorofenilo, un grupo 3,5-dibromofenilo, un grupo 2,4-dibromofenilo, 4-bromofenilo, un grupo 3-nitro-5-bromofenilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-triazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno;

R_2 es un grupo de trifluorometilsulfonilo;

R_3 es un grupo metileno, un grupo etileno o grupo 1-propinileno; y

R_4 es un átomo de hidrógeno.

(ii) Compuestos en donde:

Ar es un grupo 6-cloro-3-piridilo, 5-cloro-3-tiazolilo o un grupo 6-trifluorometil-3-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R_2 es un grupo ciano o un grupo trifluorometilcarbonilo;

R_3 es un grupo etileno; y

R_4 es SR_5 (R_5 que es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno), $S-CS-SR_8$ o $S-CS-SR_8$ (R_8 que es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno).

(iii) Compuestos de la fórmula (Ie).

Las formas preferidas del compuesto de la fórmula (Ie) son compuestos en donde:

Ar es un grupo 3-piridilo, un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 5-cloro-3-triazolilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 5,6-dicloro-3-piridilo, un 6-trifluorometil-3-piridilo o un grupo 2-cloro-5-piridilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo etilo;

Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo

metilo; y

R_{4e} es un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo clorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

Compuestos en donde:

Ar es un grupo 6-cloro-3-piridilo, un grupo 6-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-cloro-5-fluoro-3-piridilo, un grupo 6-bromo-3-piridilo o un grupo 2-cloro-5-pirimidilo;

R_1 es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

Y es un átomo de hidrógeno; y

R_{4e} es un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo difluoroclorometilo, un grupo clorometilo o un grupo pentafluoroetilo que son más preferidos.

El compuesto de la fórmula química (I) que sirve como el ingrediente activo del agente de control de plagas de la invención y de preferencia un compuesto que tiene una actividad de control (por ejemplo, una tasa de mortalidad o inactivación de insectos de por lo menos 30%, por lo menos 50%, por lo menos 80%, o por lo menos 100%) en aplicación foliar en 500 ppm, tratamiento de inundación del suelo en 0.1 mg/plántula, o aplicación local en 2 μ g/insecto (ver los ejemplos de prueba para la invención). Alternativamente, el compuesto es uno que tiene una actividad de control (efecto insecticida), como es determinado por la evaluación de la movilidad del insecto, bajo el tratamiento de inmersión de la raíz en 20 μ g/plántula descrita en el Ejemplo de Prueba 15 o bajo las condiciones de cultivo en aproximadamente 3 ppm descrito en el Ejemplo de Prueba 21.

En aplicación foliar el compuesto es más de preferencia uno que tiene una actividad de control en una concentración de abajo de 500 ppm (por ejemplo, 400 ppm, 300 ppm, 200 ppm, 100 ppm, 50 ppm, 30 ppm, 10 ppm, 5 ppm, 1.5 ppm, 1.25 ppm, 1 ppm o 0.5 ppm).

En el tratamiento de inundación en el suelo, el compuesto es más de preferencia uno que tiene una actividad de control a una concentración abajo de 0.1 mg/plántula (por ejemplo, 0.05 mg/plántula, 0.01 mg/plántula, 0.005 mg/plántula o 0.002 mg/plántula).

En aplicación local, el compuesto es más de preferencia uno que tiene una actividad de control a una concentración abajo de 2 μ g/insecto (por ejemplo, 1 μ g/insecto, 0.5 μ g/insecto o 0.2 μ g/insecto).

En la aplicación de película seca, el compuesto en más de preferencia uno que tiene una actividad de control en una concentración abajo de 200 ppm (por ejemplo, 100 ppm, 50 ppm, 30 ppm o 10 ppm).

En el tratamiento de inmersión de raíz, el compuesto es más de preferencia uno que tiene un actividad de control en una concentración abajo de 20 µg/plántulas, (por ejemplo, 10 µg/plántulas, 5 µg/plántulas, 2 µg/plántulas, 1 µg/plántulas, 0.5 µg/plántulas, 0.1 µg/plántulas, 0.05 µg/plántulas, 0.03 µg/plántulas o 0.01 µg/plántulas).

Ejemplos ilustrativos de los compuestos de la invención se listan en las Tablas 1 a 5.

Tabla 1

Compuesto No.	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
2	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
3	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₂ CH ₃
4	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
5	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCH ₃
6	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₃
7	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₃
8	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
9	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₃
10	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
11	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
12	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
13	(I)	H	CN	CH ₂	H
14	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
15	(I)	H	CN	CH (CH ₃) CH ₂	H
16	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	N (CH ₃) ₂
17	(I)	H	CN	CH ₂	(I)
18	(I)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	H
19	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
20	(I)	H	COMe	CH ₂ CH ₂	H
21	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
22	(I)	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	H
23	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
24	(I)	H	COMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
25	(I)	H	COOPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
26	(I)	H	SOOPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
27	(I)	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
28	(I)	H	SOOMe	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
29	(I)	H	CHO	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
30	(I)	H	COPh	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
31	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
32	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
33	(I)	H	PO (OC ₂ H ₅) ₂	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
34	(I)	H	COCCL ₃	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
35	fenilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
36	3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
37	4-clorofenilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H

Tabla 1 (continuación de la página previa)

38	fenilo	H	CN	CH ₂	fenilo
39	fenilo	H	COMe	CH ₂ CH ₂	H
40	fenilo	H	COOMe	CH ₂ CH ₂	H
41	3-trienilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
42	(I)	H	CN	CH ₂ C≡C	H
43	(I)	H	CN	CH ₂ CH=CH	H
44	(I)	H	CN	CH ₂	fenilo
45	3-cianofenilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
46	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
47	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
48	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
49	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -(2-furanilo)
50	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -fenilo
51	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SOO-fenilo
52	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-fenilo
53	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	O-fenilo
54	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	NHCOCH ₃
55	4-clorofenilo	H	CN	CH ₂	4-clorofenilo.
56	(I)	H	CN	CH ₂	COOMe
57	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	fenilo
58	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COO-fenilo
59	(I)	H	CN	CH ₂	CN
60	(I)	H	CN	CH (Me)	CN

Tabla 2

Compuesto No.	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
61	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCOMe
62	(I)	H	CN	CH ₂	SCH ₃
63	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OCOMe
64	(II)	H	CN	CH ₂	SCH ₃
65	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COOMe
66	(II)	H	CN	CH ₂	ciclopropilo
67	(II)	H	CN	CH (Me) CH	SCH ₃
68	(I)	H	CN	2-triiranileno	H
69	(I)	H	CN	2-oxiranileno	H
70	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	COOMe
71	(I)	H	CN	CH ₂	ciclopropilo
72	5,6-dicloro-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
73	(I)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
74	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
75	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₂ CH ₃
76	(I)	H	CN	3-tetrahidrotiofenileno	H
77	(I)	H	CN	CH (Me) CH	SCH ₃
78	6-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
79	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCH ₃
80	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
81	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CHF	H
82	(I)	H	CN	CH ₂ CHF	H
83	(I)	H	CN	CH ₂	(II)
84	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OTs
85	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN (Et) CH ₂ Ph
86	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
87	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
88	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN (Me) CH ₂ Ph
89	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CHF	H

Tabla 2 (continuación de la página previa)

90	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOiPr
91	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-pentilo
92	(I)	Me	CN	CH ₂ CHF	H
93	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Pr
94	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Bu
95	(II)	H	CN	CH ₂ CF ₂	H
96	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
97	(I)	H	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
98	(I)	H	COCF ₂ Cl	CH ₂ CF ₂	H
99	(I)	H	COCCL ₃	CH ₂ CF ₂	H
100	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	OTs
101	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSOEt
102	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSO-n-Pr
103	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	SCSN(Et)CH ₂ Ph
104	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
105	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
106	(I)	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂ CF ₂	H
107	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
108	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
109	(I)	Et	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
110	(I)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
111	(I)	Et	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
112	(I)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
113	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S-CH ₂ -(2-imidazolilo)
114	6-trifluorometil-1-3-piridilo	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
115	6-trifluorometil-1-3-piridilo	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
116	(II)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
117	(II)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
118	(II)	Et	COCF ₃	CH ₂ CF ₂	H
119	(II)	H	CN	CH ₂ CH=CH	H
120	(II)	H	CN	CH ₂ C≡C	H

Tabla 3

Compuesto No.	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
121	(II)	H	CN	CH ₂	H
122	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
123	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
124	2-piridilo	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
125	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CF ₂	H
126	(II)	Et	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
127	(II)	Et	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
128	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
129	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
130	4-trifluorometil-3-piridilo	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
131	6-trifluorometil-3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
132	4-piridilo	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
133	3-piridilo	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
134	2-piridilo	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
135	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	H
136	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	OTs
137	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSOEt
138	(II)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSN(CH ₂ Ph) Et
139	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	S (=O) Ph
140	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
141	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
142	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	SOOPh
143	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OPh
144	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
145	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂	H
146	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH=CH	H
147	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	Ph
148	4-fluoro-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
149	4-bromo-3-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
150	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	NMe ₂
151	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	NMe ₂
152	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂ C≡C	H
153	3-cloro-4-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H

Tabla 3 (continuación de la página previa)

154	3-cloro-2-piridilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
155	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
156	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
157	6-cloro-3-piridazilo	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
158	3,5-diclorofenilo	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
159	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	CN
160	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	COOMe
161	(I)	H	SO ₂ CF ₃	CN ₂	COOH
162	4-fluorofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
163	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
164	4-metilfenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
165	6-trifluorometil-3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
166	2-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
167	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
168	3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
169	4-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
170	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂	CN
171	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
172	(II)	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
173	6-fluoro-3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
174	6-bromo-3-piridilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
175	3,5-diclorofenilo	Me	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
176	3,5-diclorofenilo	H	COCF ₃	CH ₂ CH ₂	H
177	fenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
178	(I)	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
179	(I)	H	SO ₂ CH ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
180	3-clorofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H

Tabla 4

Compuesto No.	Ar	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
181	4-clorofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
182	3-cianofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
183	4-nitrofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
184	3,5-diclorofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ C≡C	H
185	4-metilfenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
186	4-cianofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
187	4-metoxifenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
188	4-fluorofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
189	3,5-dibromofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
190	4-bromofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
191	3,5-dimetilfenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
192	3-nitrofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
193	2,4-dibromofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
194	3-nitro-5-bromofenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
195	3,5-bis(trifluorometil)fenilo	H	SO ₂ CF ₃	CH ₂ CH ₂	H
196	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ COOCH ₃
197	(II)	Me	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CH ₂ CH ₃
198	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ OMe
199	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ SMe
200	(I)	H	CN	CH ₂ CH ₂	SCSSCH ₂ CO- (4-metilfenilo)
201	3-tetrahidrofurano	H	CN	CH ₂ CH ₂	H
202	3-tetrahidrofurano	H	CN	CH ₂ CH ₂	SMe
203	(I)	H	COPh	CH ₂ CH ₂	H
204	(I)	H	COCH ₂ CH ₃	CF ₂	H
205	(I)	H	CONH ₂	CH ₂ CH ₂	H
206	(I)	H	CONHMe	CH ₂ CH ₂	H
207	(I)	H	CONMe ₂	CH ₂ CH ₂	H
208	(I)	H	NO ₂	CH ₂ CH ₂	H
209	(I)	H	COCClF ₂	CH ₂ CH ₂	H
210	(I)	H	CN	fenileno	H
211	(I)	Me	SO ₂ CF ₃	CH ₂	H
245	(I)	H	COMe	CH ₂	CN
246	(I)	H	COCF ₃	CH ₂	CN

(I): 6-cloro-3-piridilo
(II): 5-cloro-3-tiazolilo

Tabla 5

Compuesto No.	Ar	R ₁	R _{4e}	Y
212	(I)	H	CF ₃	H
213	(II)	H	CF ₃	H
214	(I)	H	OCH ₃	H
215	(I)	H	CF ₃	5-Cl
216	(I)	H	CF ₃	5-F
217	(I)	H	CF ₃	4-Cl
218	(II)	H	CF ₃	5-Cl
219	(II)	H	CF ₃	5-F
220	(II)	H	CF ₃	4-Cl
221	(I)	H	CF ₃	3-Me
222	(I)	H	CF ₃	4-Me
223	(I)	H	CF ₃	5-Me
224	fenilo	H	CF ₃	H
225	4-clorofenilo	H	CF ₃	H
226	3-piridilo	H	CF ₃	H
227	6-cloro-5-fluoro-3-piridilo	H	CF ₃	H
228	6-trifluorometil-3-piridilo	H	CF ₃	H
229	6-fluoro-3-piridilo	H	CF ₃	H
230	5,6-dicloro-3-piridilo	H	CF ₃	H
231	6-bromo-3-piridilo	H	CF ₃	H
232	(I)	H	CF ₃	4-F
233	(I)	H	CF ₃	3-F
234	(I)	H	CHCl ₂	H
235	(I)	H	CCl ₃	H
236	(I)	H	CH ₂ Cl	H
237	(I)	Me	CF ₃	H
238	(I)	H	CHF ₂	H
239	(I)	H	CF ₂ Cl	H
240	(I)	H	CHClBr	H
241	(I)	H	CHBr ₂	H
242	(I)	H	CF ₂ CF ₃	H
243	2-cloro-5-pirimidinilo	H	CF ₃	H
244	(I)	H	CH ₂ Br	H

Los compuestos más preferidos son los siguientes que aparecen en la Tabla 5:

Compuesto No. 212 N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

Compuesto No. 227: N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

Compuesto No. 229: N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

Compuesto No. 231: N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

Compuesto No. 237: N-[1-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida,

Compuesto No. 238: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida,

Compuesto No. 239: 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida,

Compuesto No. 242: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida, y

Compuesto No. 243: N-[1-((2-cloropiridin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida.

El compuesto No. 212 en la Tabla 5 N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida, tiene las siguientes propiedades físicas. Estas propiedades no se han mencionado en cualquiera de los documentos de la técnica previa.

(a) El análisis de difracción de rayos x de polvo, el compuesto tiene picos de ángulos de difracción por lo menos en los siguientes ángulos de difracción (2θ): $8.6 \pm 0.2^\circ$, $14.2 \pm 0.2^\circ$, $17.5 \pm 0.2^\circ$, $18.3 \pm 0.2^\circ$, $19.7 \pm 0.2^\circ$, $22.3 \pm 0.2^\circ$, $30.9 \pm 0.2^\circ$, $35.3 \pm 0.2^\circ$

(b) en calorimetría de exploración diferencial (DSC), el compuesto exhibe un punto de fusión de 155 a 158°C.

Ejemplos de los tipos de plagas en los cuales los agentes de control de plagas que contienen por lo menos uno de los compuestos inventivos de la fórmula química (I) exhiben efectos de control se dan enseguida.

Ejemplos de plagas agrícolas/hortícolas incluyen pestes lepidópteras (por ejemplo, oruga cortadora común, gusano devastador de la col, gusano devastador, oruga de mariposa de la col, polilla de dorso de rombo, gusano devastador de betabel, barrenador del tallo de arroz, rizador de la hoja de hierba, oruga verde de arroz, polilla rizadora de la hoja, polilla de brótola, polilla minadora de hoja, lagarta oriental, plagas que pertenecen al género *Agrotis* (*Agrotis* spp.), plagas que pertenecen al género *Helicoverpa* (*Helicoverpa* spp.) y plagas que pertenecen al género *Heliothis* (*Heliothis* spp.)), plagas hemípteras (por ejemplo, áfidos (*Aphididae*, *Adelgidae*, *Phylloxeridae*) tal como el áfido de durazno verde,

áfido de algodón, *Aphis fabae*, áfidos de hoja de maíz, áfido de corral, áfido de dedalera, *Aphis craccivora*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum avenae*, *Methopolophium dirhodum*, áfido de grano, *Schizaphis graminum*, áfido de col, áfido de ajo, áfido de espirea, áfido de manzana rosada, áfido de manzana lanuda, *Toxoptera aurantii* y áfido de cítrico café; langosta tal como langosta de arroz verde y la langosta de té verde; langostas tal como la langosta café pequeña y la langosta de arroz de dorso blanco; que es de la madera tal como la chinche de manchas blancas, la chinche de madera verde del sur, la chinche verde de alas café y la chinche de hoja de arroz; mocas blancas (*Aleyrodidae*) tal como la mosca blanca de hoja plateada, la mosca blanca de camote y la mosca blanca de invernadero; y insectos escamosos tal como *Pseudococcus comstocki*, el coco cítrico, el coco de durazno blanco y el coco rojo de California (por ejemplo, *Diaspididae*, *Margarodidae*, *Ortheziidae*, *Acleridae*, *Dactylopiidae*, *Kerridae*, *Pseudococcidae*, *Coccidae*, *Eriococcidae*, *Asterolecaniidae*, *Beesonidae*, *Lecanodiaspididae*, *Cerococcidae*)), plagas coleópteras (por ejemplo, gorgojo de agua de arroz, gorgojo de frijol adzuki, gusano de ladina amarillo, gusano de raíz de maíz de Occidente, gusano de raíz de maíz del Sur, escarabajo cuproso, escarabajo de soja, escarabajo de minúsculo rallado, escarabajo de hoja cucurbitácea, escarabajo de papa de Colorado, escarabajo de hoja de arroz, larvas de polilla de brótola y escarabajo longicornios, plagas que pertenecen a la orden *Acarina* (por ejemplo, el ácaro de araña de dos manchas, el ácaro de araña Kanzawa y *Panonychus citri*), plagas himenópteras (por ejemplo, moscas cierra), plagas ortópteras (por ejemplo, saltarines y langostas), plagas dípteras (por ejemplo, la mosca doméstica y moscas minadoras de hojas), plagas tisanópteras (por ejemplo, trip de melón y trip de flor del Accidente) y nematodos parasíticos de plantas (nematodo de nudo de raíz, nematodo de lesión de raíz, el nematodo de punta blanca de arroz y el nematodo de madera de pino).

Ejemplos de plagas parasíticas animales incluyen las garrapatas de cuerpo de duro (por ejemplo, garrapata de estrella solitaria, garrapata de Costa del Golfo, garrapata de ganado vacuno, garrapata de madera de las Montañas Rocosas, garrapata de Costa el Este, garrapata de perro Americana, *Haemaphysalis campanulata*, *Haemaphysalis flava*, *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis megaspinosa*, *Ixodes nipponensis*, *Ixodes ovatus*, garrapata de patas negras del Occidente, *Ixodes persulcatus*, garrapata de ricino, garrapata de patas negras *Ornithodoros moubata* y garrapata de perro café), *Cheyletidae* spp.

(por ejemplo, *Cheyletiella blackei* y *Cheyletiella yasguri*), ácaros demódex (por ejemplo, *Demódex canis* y *Demódex cati*), *Psoroptidae* spp. (por ejemplo, *Psoroptes communis*), ácaros de mango (por ejemplo, *Chorioptes bovis* y *Otodectes cynotis*), *Dermanyssidae* spp. (por ejemplo, *Ornithonyssus sylviarum*), ácaros parasitoides, ácaros de plumas (por ejemplo, *Menacanthus cornutus* y *Pterolichus obtusis*), *Trombiculidae* spp. (por ejemplo, *Helenicula miyagawai* y *Leptotrombidium akamusi*), pulgas (por ejemplo, la pulga de gato, pulga de perro, pulga maravilla, pulga humana y pulga de rata Oriental), piojos masticadores (por ejemplo, piojo de perro, piojo de pollo), piojos seccionadores (por ejemplo, piojo de perro, piojo succionador de perro, piojo del cuerpo, *Pediculus humanus*, piojo púbico, chinche de cama común), moscas múscidas, moscardones, moscas de establo, moscas de caballo, moscas de arena (por ejemplo, mosca de arena picantes,) moscas tse-tsé, moscas tabanidas, mosquitos aedine (por ejemplo, el mosquito tigre y el mosquito de fiebre amarilla), mosquitos culicine (por ejemplo, *Culex pipiens pallens*), mosquitos anofeline, jején picante, sancudo de búfalo, chinches acecinas, la hormiga faraón, nematodos (por ejemplo, *Strongyloididae*, *Ancylostomatoidea*, *Strongylida*, (por ejemplo, *Haemonchus contortus*, *Nippostrongylus brasiliensis*), *Trichostrongyloidea*, *Metastrongyloidea* (por ejemplo, *Metastrongylus apr*, *Anriostongylus cantonesis*, *Aelurestrongylus abstrusus*), *Oxyuroidea*, *Haterakoidea* (por ejemplo, *Ascaridiidae galli*), *Ascaridoidea* (por ejemplo, *Anissakis simplex*, *Ascaris lumbricoides suum*, *Parascaris equorum*, *Toxocara canis*, *Toxocara cati*), *Spirurida* (por ejemplo, *Subuluroidea*, *Gnathostoma spinigerum*, *Physaloptea praeputialis*, *Ascarops strongylina*, *Draschia megastoma*, *Ascaria hamulosa*, *Dracunculus medinensis*), *Folaroidea* (por ejemplo, *Dirofilaria immtis*, *Wuchereria bancrofti*, *Onchocerca volvulus*, *Loa loa*), *Diectophymatoidea*, *Trichinelloidea* (por ejemplo, *Trichuris vulpis*, *Trichinella spiralis*)), *Trematoda* (por ejemplo, *Schistosoma japonicum*, *Fasciola* spp.), *Acanthocephala*, *Cestoda* (por ejemplo, *Pseudophyllidea* (por ejemplo, *Spirometra erinaceieuropaei*), *Cyclophyllidea* (por ejemplo, *Dipylidium caninum*)) y *Protozoarios*.

Plagas de enfermedad, plagas perjudiciales, plagas de grano almacenado, plagas de alimento almacenado y plagas domésticas incluyendo mosquitos (por ejemplo, el mosquito Tigre y *Culex pipiens pallens*), cucaracha (por ejemplo, la cucaracha café ahumada, *Peroplaneta fuliginosa* y la cucaracha Alemana), ácaros de grano (por ejemplo, el ácaro de grano común) moscas (por

ejemplo, la mosca doméstica, *Sarcophagidae* spp. moscas de arena, moscas de fruta pequeñas y *Chironomidae* spp.), sancudos de búfalo, jejenes picantes, insectos himenópteros (por ejemplo, hormigueas tal como *Camponotus japonicas* y hormigas rojas, y avispones tal como el avispon gigante Japonés, artrópodos del orden *Isopoda* (por ejemplo, el piojo de madera rugosa, cucaracha de muelle, cochinilla de humedad), insectos hemípteros (por ejemplo, chinche de cana común), artrópodos de subphylum *Myriapoda* (por ejemplo, ciempiés, *Chilopoda* spp., milpiés), artrópodos del orden *Araneae* (por ejemplo, la araña cazadora), insectos coleópteros (por ejemplo, escarabajo de tierra), artrópodos del orden *Collembola* (por ejemplo, *Onychiurus folsomi*), insectos del orden *Dermaptera* (por ejemplo, la tijerilla gigante), insecto del orden *Orthoptera* (por ejemplo, *Stenopelmaticidea* spp.), insecto del orden *Coleoptera* (por ejemplo, gorgojo de frijol adzuki, gorgojo de arroz, cadelle, escarabajo de harina rojo, escarabajo de araña de marca blanca, deathwatch, escarabajo de corteza, escarabajo dermestid, *Chlorophorus diadema*), insectos del orden *Lepidoptera* (por ejemplo, polillas piralidas, polillas de la ropa), *Hemipeplidea* spp., insectos del orden *Isoptera* (por ejemplo, la termita doméstica, la termita de madera seca del Occidente, *Odontotermes formosanus*), y el orden *Thysanura* (por ejemplo, lepisma oriental).

De estos, los ejemplos preferidos de plagas en las cuales se puede hacer uso adecuado del agente de control de plagas inventivo incluyen plagas lepidópteras, plagas hemípteras, plagas tisanópteras, plagas dípteras, plagas coleópteras, pulgas y garrapatas parasíticas de animales, y gusanos del corazón canino (por ejemplo, por lo menos una plaga seleccionada del grupo que consiste de polilla de dorso de rombo, gusano cortador común, áfido de algodón, áfido de durazno verde, langosta café pequeña, langosta de arroz café, langosta de arroz de espalda blanca, langosta de arroz verde, chinche de hoja de arroz, chinche verde de alas cafés, trips de flor del Occidente, escarabajo de hoja de arroz, gorgojo de agua de arroz, mosca doméstica *Haemaphysalis longicornis* y gusano del corazón canino). Son más preferidas las plagas hemípteras, plagas coleópteras y garrapatas de cuerpo duro. Son especialmente preferidos las langostas y los saltamontes de arroz verdes.

Por lo tanto, los agentes de control de plagas proporcionadas por la presente invención se ejemplifican por insecticidas para uso agrícola y hortícola, agentes de control para parásitos internos de animales, agentes de control para parásitos externos de animales, agentes de control para plagas sanitarias, agentes

de control para plagas perjudiciales, agentes de control para plagas de grano almacenado/alimento almacenado, y agentes de control para plagas domésticas. Se prefieren los insecticidas para uso agrícola y hortícola, agentes de control para parásitos internos de animales y agentes de control para parásitos externos de animales.

Los agentes de control de plagas de la invención se pueden preparar utilizando, además de un compuesto de la fórmula química (I), un portador adecuado para el método de uso propuesto.

Cuando el agente de control de plagas de la invención es un agente de control de plagas agrícola, el ingrediente activo generalmente se mezcla con un portador sólido adecuado, portador líquido, portador gaseoso, surfactante, dispersante y otros adyuvantes, y el agente se proporciona en cualquier forma deseada, tal como un concentrado emulsificable, formulación líquida, concentrado de suspensión, polvo humectable, concentrado fluible, polvo fino, gránulos, tabletas, solución aceitosa, aerosol o agente humeante.

Ejemplos ilustrativos de portadores sólidos incluyen talco, bentonita, arcilla, caolín, tierra diatomácea, vermiculita, carbono blanco y carbonato de calcio.

Ejemplos ilustrativos de portadores líquidos incluyen alcoholes tales como metanol, n-hexanol y etilenglicol, cetonas tales como acetona, metil etil cetona y ciclohexanona, hidrocarburos alifáticos tales como n-hexano y queroseno, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y metil naftaleno, éteres tal como éter dietílico, dioxano y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo, nitrilos tales como acetonitrilo e isobutironitrilo, amidas de ácido tal como dimetilformamida y dimetilacetamida, aceites vegetales tal como aceite de soja y aceite de semilla de algodón, dimetilsulfóxido y agua.

Ejemplos ilustrativos de portadores gaseosos incluyen gas propano líquido, aire, nitrógeno, dióxido de carbono y éter dimetílico.

Los surfactantes y dispersantes que se pueden utilizar para el propósito de emulsificación, dispersión, extendimiento, adherencia y los similares incluyen ésteres de ácido alquilsulfúrico, sales de ácido alquil(aril)sulfónico, éteres alquil(arílico) de polioxialquilenos, ésteres de poliol y sales de ácido ligninsulfónico.

Los adyuvantes que se pueden utilizar para mejorar las propiedades de la formulación incluyen carboximetilcelulosa, goma arábica, polietilenglicol y estearato de calcio.

Los portadores, surfactantes, dispersantes y adyuvantes anteriores cada uno se puede utilizar individualmente o en combinación, como sea necesario.

El contenido de ingrediente activo dentro de la formulación anterior, aunque no particularmente limitado, se ajusta típicamente en 1 a 75% en peso en concentrados emulsificables, de 0.3 a 25% en peso en polvos finos, de 1 a 90% en peso en polvos humectables y de 0.5 a 10% en peso en gránulos.

Los compuestos de la fórmula química (I), formulaciones que contienen estos compuestos, y mezclas de estos con otros agentes de control de plagas se pueden aplicar adecuadamente a, por ejemplo, plagas de insectos, plantas, material de propagación de plantas (por ejemplo, semillas, follaje de planta, raíces, plantas germinadas y plántulas), suelos, soluciones de nutrientes en hidropónica, medios sólidos en hidropónica, o espacios necesarios para prevenir la infestación por las plagas. Las plantas sometidas a tal aplicación incluyen cultivos genéticamente modificados.

Tal aplicación se puede llevar a cabo antes y después de la infestación de la plaga.

En particular, los compuestos de la fórmula química (Ie), formulaciones que contienen el mismo, y combinaciones de estos con otros agentes de control de plagas, al ser aplicados en una dosis efectiva a un objetivo seleccionado del grupo que consiste de semillas, raíces, tubérculos, bulbos, rizomas, plantas germinadas, plántulas, suelos, soluciones de nutrientes en hidropónica y medio sólido en hidropónica, y de esta manera se dejan penetrar y translocalizar en la planta, son capaces de controlar las plagas.

En casos donde los objetivos anteriores de aplicación son las semillas, raíces, tubérculos, bulbos o rizomas de las plantas, los ejemplos preferidos del método de aplicación no son particularmente limitados siempre y cuando no sea impedida la penetración y translocación e incluyen, por ejemplo, métodos de inmersión, métodos de recubrimiento con polvo fino, métodos de embarradura, métodos de rociado, métodos en pelotillas y métodos de recubrimiento de película.

En el caso de semillas, ejemplos del método de aplicación incluyen la inmersión, recubrimiento de polvo fino, embarradura, rociado, aplicación de pelotillas, recubrimiento con película y fumigación. La inmersión es un método para sumergir las semillas en una solución líquida del agente de control de plagas. Los métodos de recubrimiento con polvo fino incluyen el recubrimiento con polvo

fino seco que involucra recubrir el agente de control de plagas en forma de polvos sobre semillas secas, y el recubrimiento de polvo fino húmedo que involucra el recubrimiento de agente de control de plagas en forma de polvo sobre semillas ligeramente humedecidas con agua. Otros métodos son un método de embarradura para aplicar el agente de control de plagas en una forma suspendida sobre la superficie de las semillas dentro de un mezclador, y un método de rociado para rociar el mismo sobre la superficie de las semillas. Métodos adicionales de aplicación incluyen un método de pelotillas en el cual, cuando las semillas se forman conjuntamente con un rellenador en pelotillas de un tamaño y forma dados, el tratamiento se lleva a cabo al mezclar el agente de control de plagas con el rellenador; un método de recubrimiento de película que abarca el recubrimiento de las semillas con una película que contiene el agente de control de plagas; y un método de fumigación que abarca la desinfección de las semillas con el agente de control de plagas que se ha gasificado dentro de un recipiente cerrado.

En el caso de aplicación a plantas germinadas y plántulas, estas plantas se pueden proteger mediante la aplicación, por la vía del tratamiento sistémico o parcial mediante inmersión, después de la germinación y después de la salida del suelo, pero antes del trasplante.

En el caso de aplicación a semillas, raíces, tubérculos, bulbos o rizomas, una consideración adicional es plantar o sumergir las semillas, raíces, tubérculos, bulbos y rizomas durante un tiempo suficiente para permitir la penetración y translocación del agente de control de plagas. En tal caso, el tiempo y la temperatura en la cual se lleva a cabo la inmersión se puede determinar adecuadamente por una persona experta en la técnica de acuerdo con el objetivo de aplicación y tipo y dosis de la sustancia química. Además, la penetración y el tiempo de translocación no se somete a cualquier limitación particular, y puede ser, por ejemplo, una hora o más. Las temperaturas durante la penetración y translocación es, por ejemplo, de 5 a 45°C.

Los métodos de aplicación al suelo se ejemplifican mediante la aplicación del compuesto inventivo, formulaciones que contienen el mismo, o gránulos de mezclas de los mismos con otros agentes de control de plagas, ya sea en el suelo o sobre el suelo. Los métodos de aplicación en el suelo preferido son el rociado, aplicación con banda, aplicación con cepillo y el tratamiento del agujero de plantación. Aquí, el tratamiento de rociado es el tratamiento superficial sobre el área de superficie completa que es tratada, y abarca la introducción

mecánica subsecuente en el suelo.

Otro método útil del tratamiento de suelo involucra la aplicación mediante el empapamiento de suelo con una solución de los compuestos inventivos, una formulación que contiene los mismos, o una mezcla de los mismos con otro agente de control de plagas que se ha emulsificado o disuelto en agua.

En el caso de la aplicación a soluciones nutrientes en sistemas de nutricultivo para la producción de vegetales y plantas florecientes, tal como la cultivación en medio sólido, incluyendo la hidropónica, cultivo en arena, la técnica de película de nutrientes (NFT) y la técnica lana roca, es obvio que los compuestos inventivos o formulaciones que contienen los mismos, o mezclas de estos con otros agentes de control de plagas, se pueden aplicar directamente a un medio de crecimiento de planta artificial que contiene vermiculita o un medio sólido que contiene una esterilla artificial para crear las plántulas.

En la etapa de aplicación anterior, la dosis efectiva del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo, o de un compuesto de la fórmula (Ie) o una sal del mismo, es de preferencia una cantidad suficiente para el compuesto de la fórmula (1) o fórmula (Ie) para penetrar y translocalizar en la etapa de penetración y translocalización subsecuente.

Esta dosis efectiva se pueden decidir adecuadamente mientras que se tomen en consideración tales factores como las propiedades del compuesto, el tipo y cantidad del objetivo de aplicación, la longitud de la penetración subsecuente y la etapa de translocación, y la temperatura. Por ejemplo, en el caso de aplicación a semillas, la dosis del compuesto de la fórmula (1) o una sal del mismo, o del compuesto de la fórmula (Ie) o una sal del mismo, es de preferencia de 1 g a 10 kg, y más de preferencia de 10 g a 1 kg, por 10 kg de semilla. En el caso de aplicación al suelo, la dosis del compuesto de la fórmula (1) o una sal del mismo, o del compuesto de la fórmula (Ie) o una sal del mismo, es de preferencia de 0.1 g a 10 kg, y más de preferencia de 1 g a 10 kg, por 10 acres de tierra cultivada. En el caso de la aplicación foliar a plantas, la dosis del compuesto de la fórmula (1) o una sal del mismo, o del compuesto de la fórmula (Ie) o una sal del mismo, es de preferencia de 0.1 g a 10 kg, y más de preferencia de 1 g a 1 kg, por 10 áreas de tierra cultivada.

En casos donde el agente de control de plagas de la invención es un agente para controlar plagas parasíticas de animales, este se puede proporcionar, por ejemplo, como una formulación líquida, un concentrado emulsificable, una

formulación de goteo licuada, un rocío, una formulación de espuma, tabletas, gránulos, gránulos finos, un polvo fino, cápsulas, tabletas, una preparación masticable, una inyección, un supositorio, una crema, un champú, un enjuague, una formulación de resina, un agente humeante o como cebo venenoso. Se prefiere especialmente el suministro como una formulación líquida o una formulación líquida para goteo.

En formulaciones líquidas, los adyuvantes tales como agentes emulsificantes comunes, dispersantes, dispersadores, agentes humectantes, agentes de suspensión, conservadores y propelentes también se pueden incluir, además de lo cual también se pueden incluir agentes formadores de película ordinarios, los surfactantes que se pueden utilizar para emulsificación, dispersión, extendimiento, adherencia y los similares incluyen jabones, éteres alquil(arílicos) de polioxialquileo, éteres alquilalílicos de polioxietileno, ésteres de ácido grado de polioxietileno, alcoholes superiores y sulfonatos de alquil arilo. Ejemplos de dispersantes incluyen caseína, gelatina, polisacáridos derivados de lignina, azúcares y polímeros solubles en agua sintéticos. Ejemplos de agentes dispersantes y humectantes incluyen glicerol y polietilenglicol. Ejemplos de agentes de suspensión incluyen caseína, gelatina, hidroxipropil celulosa y goma arábica. Ejemplos de estabilizadores incluyen antioxidantes basados en fenol (por ejemplo, BHT, BHA), antioxidantes basados en amina (por ejemplo, difenilamina) y antioxidantes basados en organoazufre. Ejemplos de conservadores incluyen p-oxibenzoato de metilo, p-oxibenzoato de etilo, p-oxibenzoato de propilo y p-oxibenzoato de butilo. Los portadores, surfactantes, dispersantes y adyuvantes anteriores cada uno se puede utilizar como sea necesario, ya sea individualmente o como una combinación de los mismos. Además, también se pueden incluir fragancias y sinergistas. En una formulación líquida, es adecuado para el contenido de ingrediente activo en los agentes de control de plagas de la invención que sea generalmente de 1 a 75% en peso.

Los portadores utilizados para preparar una formulación de cremas son ejemplificados por hidrocarburos no volátiles (por ejemplo, parafina líquida), grasas de lanolina adicionadas con agua y aceites, ácidos grasos superiores, ésteres de ácido graso, aceites vegetales, aceites de silicona y agua. Además, los agentes emulsificantes, humectantes, antioxidantes, fragancias, bórax y absorbentes de luz ultravioleta cada uno se puede utilizar, ya sea individualmente o en combinación de los mismos, como sea necesario. Ejemplos

de agentes emulsificantes incluyen sorbitán de ácido graso, ésteres alquílicos de polioxietileno y polioxietilenos de ácido graso. Un contenido de ingrediente activo dentro del agente de control de plagas inventivo de generalmente de 0.5 a 70% en peso es apropiado en formulaciones de crema.

En el caso de cápsulas, píldoras o tabletas, el ingrediente activo dentro de la composición inventiva se divide adecuadamente y se mezcla con un líquido diluyente o un portador tal como almidón, lactosa o talco, además de lo cual se adicionan a un desintegrante, tal como estearato de magnesio y/o un aglutinante. Si es necesario, la formulación se puede formar en tabletas antes del uso.

En el caso de inyecciones, la preparación se debe llevar a cabo como una solución estéril. La inyección puede incluir sal suficiente o glucosa para volver la solución isotónica con la sangre. Ejemplos de portadores que se pueden utilizar para preparar la inyección incluyen solventes orgánicos tales como glicéridos, benzoato de bencilo, miristato de isopropilo, los derivados de ácido graso de propilenglicol y otros ésteres, y n-metilpirrolidona y glicerol formal. Un contenido de ingrediente activo dentro del agente de control de plagas inventivo de generalmente 0.01 a 10% en peso es apropiado en las inyecciones.

Ejemplos de portadores para preparar una formulación de resina incluyen polímeros basados en cloruro de polivinilo y poliuretano. Si es necesario, un plastificante tal como éster de ácido ftálico, un éster de ácido adípico o ácido esteárico se puede adicionar como la base para tales formulaciones. Después de amasar el ingrediente activo en esta base, la formulación de resina se conforma tal como mediante el moldeo por inyección, extrusión o moldeo bajo presión aplicada. Además, al pasar adecuadamente a través de etapas como el moldeo y el corte, la formulación se puede transformar en etiquetas de orejas para animales y collares de control de plagas para animales.

Ejemplos de portadores para el suero venenoso incluyen sustancias alimentantes y atrayentes (por ejemplo, harinas de cereal tal como harina de trigo y harina de maíz, almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa, azúcares tal como azúcar granular, malta de cebada y miel, sabores sensibles tal como glicerol, sabor cebolla y sabor leche, polvos basados en animal tal como el polvo del gusano de seda y el polvo de pescado, y varias feromonas). Un contenido del ingrediente activo dentro del agente de control de plagas inventivo de generalmente 0.0001 a 90% en peso es apropiado en el cebo envenenado.

El control de plagas se puede llevar a cabo al administrar el agente de control de plagas inventivo dentro del cuerpo del animal objetivo, ya sea oralmente o por inyección, o al aplicar el agente de control de plagas inventivo a todo o parte de la superficie corporal del animal objetivo. Alternativamente, el control de plagas también se puede llevar a cabo al recubrir los lugares donde se espera que las plagas invadirán, parasitizarán o se moverán a través con el agente de control de plagas de la invención.

El agente de control de plagas de la invención se puede utilizar directamente como se encuentra o, dependiendo del caso particular, se puede aplicar después de la dilución con, por ejemplo, agua, un portador líquido, o un champú comercial, enjuague, alimento o cama de animal.

También, los agentes de control de plagas de acuerdo con la invención se pueden utilizar en mezcla con otras sustancias químicas, tales como fungicidas, insecticidas, acaricidas, herbicidas, reguladores de crecimiento de plantas y fertilizantes. Las sustancias químicas que se pueden utilizar en mezcla incluyen compuestos citados en el *Pesticide Manual* (13^a edición, publicado por The British Crop Protection Council) y el *Shibuya Index* (13^a edición, 2008, publicado por el Shibuya Index Research Group). Ejemplos específicos de insecticidas, acaricidas y nematocidas incluyen compuestos de organofosfato tal como acefato, diclorvos, EPN, fenitotion, fenamifos, protiofos, profenofos, piraclafos, clorpirifos-metilo, diazinon, fostiazato e imiciafos; compuestos de carbamato tal como metomilo, tiodicarb, aldicarb, oxamilo, propoxur, carbarilo, fenobucarb, etiofencarb, fenotiocarb, pirimicarb, carbofurano y benfuracarb; derivados de nereistoxina tal como cartap y tiociclam; compuestos de organocloro tal como dicofol y tetradifon; compuestos piretroides tal como permetrin, teflutrin, cipermetrin, deltametrin, cihalotrin, fenvalerato, fluvalinato, etofenprox y silafluofen; compuestos de benzoil urea tales como diflubenzuron, teflubenzuron, flufenoxuron y clorfluazuron; compuestos similares a hormona juvenil tal como metopreno; y compuestos similares a hormona fundida tal como cromafenoazida. Ejemplos de otros compuestos incluyen buprofezin, hexitiazox, amitraz, clordimeform, piridaben, fenpiroximato, pirimidifen, tebufenpirad, tolfenpirad, fluacripirim, acequinocil, ciflumetofen, flubendizmida, etiprol, fipronilo, etoxazl, imidacloprid, clotianidin, tiametoxam, acetamiprid, nitenpiram, tiazcloprid, dinotefuran, pimetrozina, bifenazato, espiroclorfen, espiromesifen, flonicamid, clorfenapir, piriproxifen, indoxacarb, piridalil, espinosad, avermectina, milbemicina,

cineopirafen, espinetoram, pirifluquinazon, clorantraniliprol, ciantraniliprol, espirotetramat, lepimectina, metafluminzona, pirafluprol, piriprol, hidrametilnon, triazamato, sulfoxaflor, flupiradifurona, flometoquin, compuestos organometálicos, compuestos dinitro, compuestos de azufre, compuestos de urea, compuestos de triazina y compuestos de hidracina.

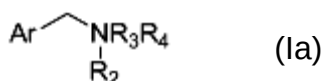
Los agentes de control de plagas de la invención también se pueden utilizar en mezcla o concomitantemente con plaguicidas microbianos tales como formulaciones BT y formulaciones de virus entomopatogénico.

Ejemplos de fungicidas que se pueden utilizar en mezcla o concomitantemente incluyen compuestos de estrobirulina tal como azoxistrobina, cresoxim-metilo, trifloxistrobina, metominostrobin y orisastrobina; compuestos de anilino pirimidina tales como mepanipirim, pirimetanil y ciprodinil; compuestos de azol tal como triadimefon, bitertanol, triflumizol, metoconazol, propiconazol, penconazol, flusilazol, miclobutanilo, ciproconazol, tebuconazol, hexaconazol, procloraz y simeconazol; compuestos de quinoxalina tal como quinometionato; compuestos de ditiocarbamato tal como maneb, zineb, mancozeb, polycarbamato y propineb; compuestos de fenilcarbamato tal como dietofencarb; compuestos de organocloro tal como clorotalonil y quintozeno; compuestos de bencimidazol tales como benomilo, tiofanato-metilo y carbendazol; compuestos de fenilamida tales como metalaxilo, oxadixilo, ofurasa, benalaxilo, furalaxilo y ciprofuram; compuestos de ácido sulfénico tal como diclofluanid; compuestos de cobre tales como hidróxido de cobre y oxina-cobre; compuestos de isoxazol tal como hidroxiisoxazol; compuestos de organofósforo tal como fosetil-aluminio y tolclofos-metilo; compuestos de N-halogenotioalquilo tal como captan, captafol y folpet; compuestos de dicarboxiimida tal como procimidona, iprodiona y vinclozolina; compuestos de carboxianilida tal como flutolanil, mepronil, furamepir, tifulzamida, boscalid y pentiopirad; compuestos de morfolina tal como fenpropimorf y dimetomorf; compuestos de organoestaño tal como hidróxido de fentina y acetato de fentina; compuestos de cianopirrol tal como fludioxonil y fenpiclonil; y también triciclazol, piroquilon, carpropamid, diclocimet, fenoxanilo, ftalida, fluazinam, cimoxanilo, triforina, pirifenox, fenarimol, fenpropidin, pencicuron, ferimzona, ciazofamid, iprovalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, iminoctadin-albesilato, ciflufenamid, casugamicina, validamicina, estreptomycin, ácido oxolínico, tebufloquin, probenazol, tiadinilo y isotianilo.

Métodos para Sintetizar los Compuestos de la Invención

(1) Compuestos de la fórmula química (Ia) mostrada en seguida

[Fórmula Química 7]



(en donde Ar es un grupo fenilo que puede ser sustituido, o un heterociclo de 5- o 6-miembros que pueden ser sustituidos;

R_2 es un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilo oxycarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo alquilsulfonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, CONR_6R_7 (en donde R_6 y R_7 son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno), un grupo O,O'-alquifosforilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo formilo o un grupo nitro;

R_3 es un grupo alquilenos de C_{1-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilenos de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilenos de C_{2-8} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno, un grupo fenileno que puede ser sustituido, o un grupo divalente heterocíclico de 5- o 6-miembros que puede ser sustituido; y

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo que puede ser sustituido, un carbociclo o heterociclo de 3- a 8-miembros que puede ser sustituido, un átomo de halógeno, OR_5 , OCOR_5 , OCOOR_5 , COR_5 , COOR_5 , SR_5 , SOR_5 , SO_2R_5 (en donde R_5 es un grupo alquilo de C_{1-6} , un grupo arilo o un grupo aralquilo, cualquiera de los cuales puede ser sustituido con un halógeno), N-CO-OR_8 , N-CO-SR_8 , N-CS-OR_8 , N-CS-SR_8 , N-O-CO-R_8 , O-CO-R_8 , O-CO-OR_8 , O-CO-SR_8 , O-CS-OR_8 , O-CS-SR_8 , S-CS-OR_8 , S-CS-SR_8 , S-CO-OR_8 , S-CO-SR_8 (en donde R_8 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido, el sustituyente que es un halógeno, un grupo alquilo oxycarbonilo de C_{1-4} , un grupo alquilcarbonilo de C_{1-4} , un grupo benzoilo que puede ser sustituido con un halógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} que puede ser sustituido con un halógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo alquilo de C_{1-4} o NR_9R_{10} (en donde R_9 y R_{10} son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un halógeno, un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la

porción de alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, o un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en la cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno);

con la condición de que cuando Ar es un grupo 2,6-dicloro-4-piridilo, R_2 no es un grupo alquilo carbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno)

se puede obtener al hacer reaccionar, por ejemplo, un haluro, anhídrido o éster de R_2 (R_2 que tiene el mismo significado como se define en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de la siguiente fórmula química (II)

[Fórmula Química 8]



(en donde Ar, R_3 y R_4 tienen el mismo significado como se definen en la fórmula química (I) anterior), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Los haluros de ácido carboxílico, haluros de carboalquilo, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquilo fosforilo, anhídridos carboxílicos, dialquildicarbonatos, ésteres de ácido carboxílico y ésteres de ácido carbónico se pueden utilizar como el haluro, anhídrido o éster de R_2 . Por ejemplo, se prefiere el uso de cloruro de acetilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo, clorofosfato de dietilo, anhídrido trifluoroacético o formiato de etilo.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al utilizar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amida (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por

ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano, cloroformo o los similares.

La reacción generalmente se puede llevar a cabo en -80 a 100°C , y de preferencia se lleva a cabo en el intervalo de 20 a 50°C .

Cuando R_2 en el compuesto químico (Ia) anterior es un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} en el cual la porción alquilo puede ser sustituida con un átomo de halógeno, el compuesto de la fórmula (Ia) se pueden obtener al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula química (II) con un ácido carboxílico de la fórmula $R_2\text{-COOH}$ (en donde R_2 es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno) en la presencia de un agente de deshidratación-condensación.

Un compuesto de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se puede utilizar como el agente de deshidratación-condensación.

La reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando un solvente. Por ejemplo, las amidas tal como dimetilformamida y dimetilacetamida, nitrilos tales como acetonitrilo, sulfóxidos tal como dimetilsulfóxido, éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de butilo, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, xileno y tolueno, cetonas tales como acetona y metil etil cetona, hidrocarburos alifáticos tales como hexano, heptano y octano, e hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo, clorobenceno y diclorobenceno se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de, por ejemplo, diclorometano o cloroformo es preferido.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en -80 a 100°C , y de preferencia se lleva a cabo en el intervalo de 20 a 50°C .

Cuando R_2 en la fórmula química (Ia) anterior es un grupo ciano, el compuesto de la fórmula (Ia) se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (II) con un reactivo de cianación conocido, ya sea en la presencia o ausencia de una base.

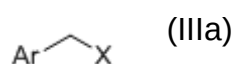
Los reactivos de cianación que pueden ser utilizados para este propósito incluyen bromuro de cianógeno, yoduro de cianógeno, 1-cianoimidazol, 1-cianobenzotriazol y cianuro de bencensulfonilo sustituido o no sustituido.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al utilizar un solvente que no afecta la reacción en casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano, o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo es preferido. La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 0 a 100°C, aunque es preferible adicionar el reactivo de cianación en 0°C y gradualmente elevar la temperatura a aproximadamente 20 a 50°C.

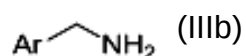
El compuesto de la fórmula química (II) se puede sintetizar de un compuesto de la fórmula química (IIIa) o la fórmula química (IIIb) mostrado enseguida:

[Fórmula Química 9]



(en donde X es un halógeno, OTs u Oms)

[Fórmula Química 10]

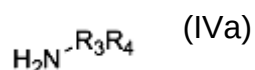


(en donde Ar tiene el mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior).

Cuando la síntesis se lleva a cabo del compuesto de la fórmula (IIIa),

el compuesto de la fórmula (II) se puede obtener al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IIIa) con un compuesto de la fórmula química (IVa) mostrado enseguida

[Fórmula Química 11]



(en donde R_3 y R_4 tienen los mismos significados como se definió en lo anterior en la fórmula química (I)), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base utilizada para este propósito puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente o al utilizar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo.

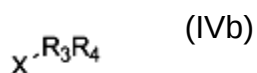
La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 0 a 200°C, aunque es preferible adicionar el reactivo en 0°C, gradualmente elevar la temperatura a aproximadamente 20 a 50°C, luego dejar la temperatura elevar a una temperatura más alta a medida que procede la reacción.

La cantidad del compuesto de la fórmula (IIIa) adicionado es de preferencia no más que un mol por mol del compuesto de la fórmula (IVa).

En el caso de la síntesis del compuesto de la fórmula (IIIb), el compuesto de la fórmula (II) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto

de la siguiente fórmula química (IVb) con el compuesto de la fórmula (IIIb)

[Fórmula Química 12]



(en donde R_3 y R_4 tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (I) anterior), y X es un átomo de halógeno, OTs u OMs), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo.

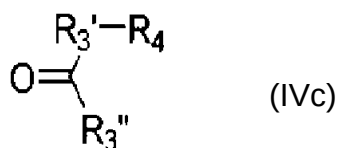
La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 0 a 200°C, aunque es preferible adicionar al reactivo a 0°C, gradualmente elevar la temperatura a aproximadamente 20 a 50°C, luego dejar la temperatura elevar a una temperatura más alta a medida que se procede la reacción.

La cantidad del compuesto de la fórmula (IVb) adicionado es de preferencia no más que un mol por mol del compuesto de la fórmula (IIIb).

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (II) se puede obtener al adicionar un compuesto de la fórmula (IVc) enseguida, ya sea en la presencia o ausencia de un ácido, al compuesto de la fórmula (IIIb) para formar una imina,

luego llevar a cabo una reacción de reducción.

[Fórmula Química 13]



(en la fórmula, R_3' y R_3'' , que pueden ser los mismos o diferentes, son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-7} , y R_3' y R_3'' conjuntamente pueden formar un anillo, con la condición de que R_3' y R_3'' no sean ambos átomos de hidrógeno y que la suma de los números de átomos de carbono sobre R_3' y R_3'' sea más pequeño que 7; y R_4 que tiene un mismo significado, como se definió en la fórmula química (I) anterior).

Es preferible usar un solvente en la reacción. Ejemplos ilustrativos de solventes que se pueden utilizar incluyen alcoholes inferiores (por ejemplo, metanol, etanol), acetonitrilo, diclorometano y dicloroetano, con el uso de metanol o etanol que es preferido.

En el caso donde se utiliza un ácido, el ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, un ácido bencensulfónico sustituido y no sustituido, o ácido acético.

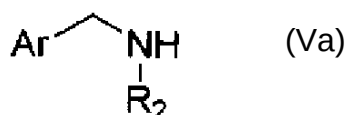
La reacción de reducción se puede llevar a cabo utilizando un reactivo de reducción de hidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

Alternativamente, la reacción de reducción se puede llevar a cabo mediante una reacción de hidrogenación catalítica utilizando un catalizador de metal. Los catalizadores de metal que se pueden utilizar incluyen paladio, platino, rodio, níquel e hierro.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 20 a 100°C.

(2) los compuestos de la fórmula (Ia) se pueden sintetizar de los compuestos de la siguiente fórmula química (Va).

[Fórmula Química 14]



(en donde Ar y R_2 tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (Ia) anterior).

Un compuesto de la fórmula (Ia) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Va) con un compuesto de la fórmula $X-R_3R_4$ (en donde R_3 y R_4 tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, un amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopirina. Se prefiere el uso de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al utilizar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes, (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), acetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo.

Un compuesto de la fórmula (Va) se puede obtener al hacer reaccionar un haluro, anhídrido, éster o los similares de la fórmula R_2 (donde R_2 tiene el mismo significado como se definió en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de la fórmula (IIIb), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

El haluro, anhídrido, éster o los similares de la fórmula R_2 que se utiliza puede ser, por ejemplo, un haluro de ácido carboxílico, un haluro de carboalquiloxy, un haluro de sulfonilo, un haluro de O,O'-alquifosforilo, un

anhídrido carboxílico, un dicarbonato de alquilo, un éster de ácido carboxílico, un éster de ácido carbónico, un cianohaluro.

La reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando un solvente, caso en el cual los solventes tales como amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos, (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), acetona (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo con un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina 4-dimetilaminopiridina.

Un compuesto de la fórmula (Va) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R_2NH_2 (donde R_2 tiene el mismo significado como se definió en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de la fórmula (IIIa), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

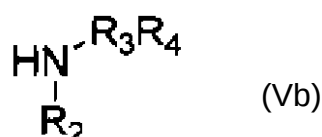
El uso de un solvente en la reacción es preferido, caso en el cual los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), acetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de acetonitrilo o los similares.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base. La

base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio e hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimelaminopiridina.

(3) los compuestos de la fórmula (Ia) también se pueden sintetizar de los compuestos de la siguiente fórmula química (Vb)

[Fórmula Química 15]



(en donde R_2 , R_3 y R_4 tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (I) anterior).

Los compuestos de la fórmula (Ia) se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (Vb) con un compuesto de la fórmula $\text{Ar-CH}_2\text{-X}$ (en donde Ar tienen un mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno, OTs u OMs) ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina. Se prefiere el uso de un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), acetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, etano, octano), hidrocarburos halogenados (por

ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, un éter, diclorometano o cloroformo.

El compuesto de la fórmula (Vb) se puede obtener al hacer reaccionar un haluro, anhídrido, éster o similares de la fórmula R_2 (donde R_2 tiene el mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de la fórmula (IVa), a sea en la presencia o ausencia de una base.

Ejemplos de haluros, anhídridos y ésteres de la fórmula R_2 que se pueden utilizar incluyen haluros de ácido carboxílicos, haluros de carboalquiloxi, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquifosforilo, anhídridos carboxílicos, dicarbonatos de dialquiloxi, ésteres de ácido carboxílico, ésteres de ácido carbónico y haluros de cianógeno.

Se prefiere el uso de un solvente en la reacción. Los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos, (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos, (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de alquilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, bencenos, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), acetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano.

Cuando la reacción se lleva en la presente de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituida o no sustituida tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

Alternativamente, el compuesto de la fórmula (Vb) puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula R_2-NH_2 (donde R_2 tiene un mismo significado como se definió en el compuesto químico (I) anterior) con un compuesto de la fórmula $X-R_3R_4$ (en donde R_3 y R_4 tienen en mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior), y X es un átomo de halógeno),

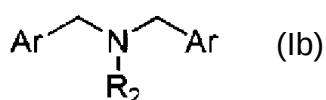
ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Se prefiere el uso de un solvente en la reacción. Los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso del acetonitrilo o tetrahidrofurano.

Cuando la reacción se lleva en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

(4) Los compuestos de la fórmula química (Ib) en enseguida se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula ArCH_2X (en donde X es un átomo de halógeno) con un compuesto de la fórmula R_2NH_2 (en donde R_2 tiene el mismo significado como se definió en el compuesto químico (I) anterior), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

[Fórmula Química 16]



(en la fórmula Ar y R_2 tienen los mismos significados como se definió en la fórmula química (I) anterior).

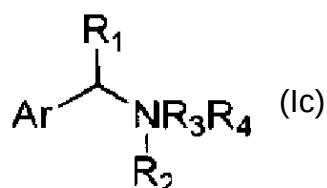
Cuando la reacción se lleva en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina O 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como aminas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano) o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de acetonitrilo.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 0 a 200°C, aunque es preferible adicionar el reactivo en 20 a 40°C, y llevar a cabo la reacción en 60 a 80°C.

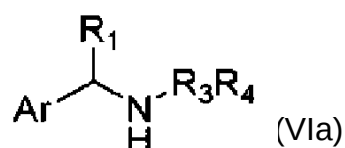
(5) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Ic)

[Fórmula Química 17]



(en donde R_1 es un grupo alquilo de C_{1-6} y Ar, R_2 , R_3 y R_4 que tienen los mismos significados como se definió en la fórmula química (I) anterior) se pueden obtener al hacer reaccionar a un haluro, anhídrido, éster o similares de la fórmula R_2 (R_2 que tiene un mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior) con un compuesto de la fórmula (VIa) en seguida, ya sea en la presencia o ausencia de una base.

[Fórmula Química 18]



(en la fórmula, R_1 es un grupo alquilo de C_{1-6} , y Ar, R_3 y R_4 tienen los mismos

significados como se definieron en la fórmula química (I) anterior).

Ejemplos de haluros, anhídrido y ésteres de la fórmula R_2 que puede utilizar incluyen haluros de ácido carboxílico, haluros de carboalquiloxi, haluros de sulfonilo, haluros de O,O'-alquilfosforilo, anhídridos carboxílicos, dicarbonatos de dialquilo, ésteres de ácido carboxílico y ésteres de ácido carbónico. Se prefiere uso de, por ejemplo, cloruro de acetilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo, clorofosfato de dietilo, anhídrido de trifluoroacético o formiato de etilo.

Cuando la reacción se lleva en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éteres dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalos de 20 a 50°C .

Cuando la porción alquilo de R_2 en el compuesto de la fórmula (Ic) es un grupo alquil carbonilo de C_{1-6} que puede ser sustituido por un átomo de halógeno, el compuesto de la fórmula (Ic) se puede obtener al hacer reaccionar un ácido carboxílico de la fórmula $R_{2'}\text{-COOH}$ (en donde $R_{2'}$ es un grupo alquilo de C_{1-6} que puede ser sustituido con un átomo de halógeno) con un compuesto de la fórmula (VIa) en la presencia de un agente de deshidratación-condensación.

Un compuesto de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o

clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se puede utilizar como el agente de deshidratación-condensación.

La reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando un solvente. Los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en -80 a 100°C, aunque es preferible llevar a cabo la reacción en el intervalo de 20 a 50°C.

Cuando R₂ en el compuesto de la fórmula (Ic) es un grupo ciano, el compuesto de la fórmula (Ic) se puede obtener al adicionar un reactivo de cianación conocido con el compuesto de la fórmula (IVa), ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Los reactivos de cianación que se pueden utilizar para este propósito incluyen bromuro de cianógeno, yoduro de cianógeno, 1-cianoimidazol, 1-cianobenzotriazol y cianuro de bencensulfonilo sustituido y no sustituido.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base utilizada para este propósito puede ser, por ejemplo un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o un carbonato de sodio, un acetato de metal alcalino tal como acetato de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos

alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de un éter tal como éter dietílico o tetrahidrofurano o un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en 0 a 100°C, aunque es preferible adicionar el reactivo de cianación a 0°C y gradualmente elevar la temperatura a aproximadamente 20 a 50°C.

El compuesto de la fórmula (VIa) se puede obtener al adicionar un compuesto de la fórmula $H_2N-R_3R_4$ (en donde R_3 y R_4 tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (I)) a un compuesto de la siguiente fórmula química (VII)

[Fórmula Química 19]



(en donde R_1 es lo mismo como en lo anterior) en la presencia o ausencia de un ácido para formar una imina, luego llevar a cabo una reacción de reducción.

La reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando un solvente. Es preferible usar un alcohol inferior tal como metanol o etanol, o diclorometano o cloroformo como el solvente, aunque también es posible el uso de acetonitrilo.

Cuando se utiliza un ácido, el ácido puede ser, por ejemplo, ácido clorhídrico, un ácido bencensulfónico sustituido o no sustituido o ácido acético.

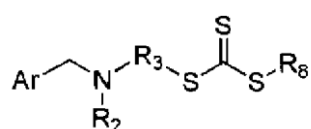
La reacción de reducción se puede llevar a cabo utilizando un reactivo de reducción de hidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

La reacción de reducción se puede llevar a cabo mediante una reacción de hidrogenación con catalizador utilizando un catalizador de metal. Los catalizadores de metal se puede utilizar incluyen paladio, platino, sodio, níquel y hierro.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de generalmente 20 a 100°C.

(6) Los compuestos de la siguiente fórmula química (Id)

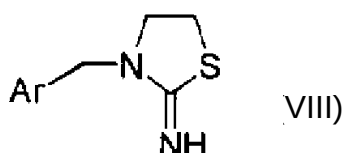
[Fórmula Química 20]



(Id)

(en donde Ar, R₂ y R₈ tienen los mismos significados como se definieron en la fórmula química (I) anterior) se pueden obtener al hacer reaccionar disulfuro de carbono con un compuesto de la fórmula R₈-X (en donde R₈ tienen el mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior, y X es un átomo de halógeno), en la presencia de una base, con un compuesto de la fórmula química (VIII) mostrada en seguida que se puede sintetizar mediante un método descrito en la literatura (*Journal of Medicinal Chemistry* 42(12), 2227-2234 (1999)).

[Fórmula Química 21]



(en la fórmula, Ar tiene un mismo significado como se definió en la fórmula química (I) anterior).

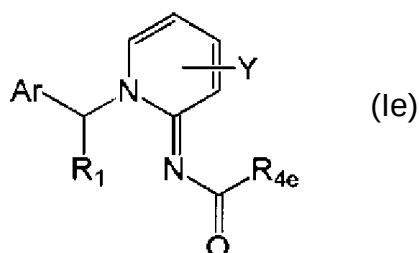
La base utilizada para este propósito puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de cobre, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, un óxido de metal tal como óxido de cobre u óxido de magnesio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina. Se prefiere el uso de una base fuerte tal como t-butilato de potasio.

La reacción se puede llevar a cabo en ausencia de un solvente o usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solvente tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno), o agua se pueden utilizar individualmente o combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de un éter tal como tetrahidrofurano.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalos de 20 a 50°C .

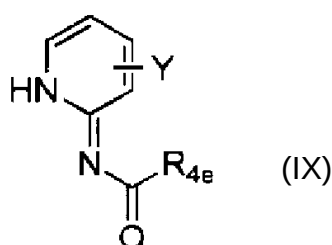
Un compuesto de la formula química (Ie)

[Fórmula Química 22]



(en donde Ar, R_1 , Y y R_{4e} son los mismos como se definieron en lo anterior) se puede obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) enseguida con un compuesto de la fórmula $\text{ArCH}(R_1)\text{X}$ (en donde Ar y R_1 son los mismos como se definieron en lo anterior, y X es un halógeno, OTs u OMs) en la presencia o ausencia en una base.

[Fórmula Química 23]



(en la reacción, Y y R_{4e} son los mismos como se definieron en lo anterior).

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, como hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, un amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

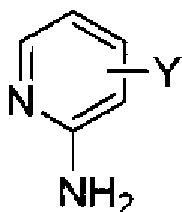
La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos en donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por

ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano octano) o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de acetonitrilo.

La reacción se puede llevar acabo generalmente en 0 a 200°C, aunque es preferible adicionar el reactivo en 20 a 40°C, y llevar a cabo la reacción en 60 a 80°C.

Los compuestos de la fórmula química (IX) anterior se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $R_{4e}-C(=O)X$, $R_{4e}-C(=O)OC(=O)R_{4e}$ o $R_{4e}C(=O)OR'$ (en donde X es un átomo de halógeno, OTS u OMs; R' es un grupo alquilo de C_{1-6} ; y R_{4e} es como se definió en lo anterior) con un compuesto de la fórmula (IXa) enseguida, ya sea en la presencia o ausencia de una base.

[Fórmula Química. 24]



(en la fórmula, Y es como se definió en lo anterior).

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, un amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo,

benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar acabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalo de 20 a 50°C .

El compuestos de la fórmula (IX) anterior también se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IXa) anterior con un ácido carboxílico de la fórmula $\text{R}_{4\text{e}}\text{-COOH}$ (en donde $\text{R}_{4\text{e}}$ es el mismo como se definió en lo anterior) usando un agente de deshidratación-condensación, y ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Un compuesto de carbodiimida tal como diciclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se puede utilizar como en agente de deshidratación-condensación.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

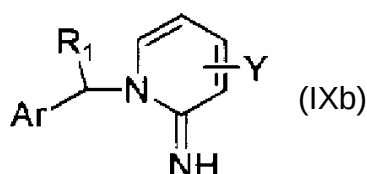
La reacción de preferencia se lleva a cabo utilizando un solvente. Por ejemplo, amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano), o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar acabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalo de 20 a 50°C .

Los compuestos de la fórmula (Ie) anterior se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula $\text{R}_{4\text{e}}\text{-C(=O)X}$, $\text{R}_{4\text{e}}\text{-C(=O)OC(=O)R}_{4\text{e}}$ o

$R_{4e}C(=O)OR'$ (en donde X es un átomo de halógeno, R' es un grupo alquilo de C_{1-6} , y R_{4e} es como se definió en lo anterior) con un compuesto de la fórmula (IXb) enseguida o una sal del mismo, en la presencia o ausencia de una base.

[Fórmula Química 25]



(en la fórmula, R, R_1 y Y son como se definieron en lo anterior).

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, un amina terciaria tal como trietilamina o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En casos en donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano octano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. El uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo es preferido.

La reacción se puede llevar acabo generalmente en -80 a $100^{\circ}C$, aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalo de 20 a $50^{\circ}C$.

Los compuestos de la fórmula (Ie) anterior también se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IXb) anterior o una sal del mismo con un ácido carboxílico de la fórmula $R_{4e}-COOH$ (en donde R_{4e} es como se definió en lo anterior) utilizando un agente de deshidratación

condensación, ya sea en la presencia o ausencia de una base.

Un compuesto de carbodiimida tal como dicitclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se puede utilizar como en agente de deshidratación-condensación.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, como un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción de preferencia se llevar a cabo utilizando un solvente. Por ejemplo, amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano) o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) se puede utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar acabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalo de 20 a 50°C .

Los compuestos de la fórmula (IXb) anterior se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IXa) anterior con un compuesto de fórmula $\text{ArCH}(\text{R}_1)\text{X}$ en donde Ar, R_1 y X son como se definió en lo anterior) en la presencia o ausencia de una base.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de una base, la base puede ser, por ejemplo, como un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, un carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de sodio, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio o hidróxido de sodio, una amina terciaria tal como trietilamina, o un compuesto de piridina sustituido o no sustituido tal como piridina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción se puede llevar a cabo en la ausencia de un solvente o al usar un solvente que no afecta la reacción. En el caso donde se utiliza un solvente, los solventes tales como amidas (por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano), ésteres (por

ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo), hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, xileno, tolueno) alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, propanol), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo, hexano, heptano, octano) o hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, clorobenceno, diclorobenceno) o agua se pueden utilizar individualmente o como combinaciones de dos o más de los mismos. Se prefiere el uso de dimetilformamida, acetonitrilo, éteres, diclorometano o cloroformo.

La reacción se puede llevar a cabo generalmente en -80 a 100°C , aunque es preferible llevar a cabo la reacción en intervalo de 20 a 50°C .

En casos donde (Ie) se sintetiza por la vía de (IX) de un compuesto de la fórmula química (IXa) o en casos donde (Ie) se sintetiza por la vía de (IXb) de un compuesto de la fórmula química (IXa), la reacción se puede llevar a cabo consecutivamente sin remover el (IX) o el (IXb), o la reacción de (IXa) a (Ie) se pueden dejar proceder simultáneamente dentro del mismo recipiente de reacción.

[Ejemplos]

Enseguida, la invención se describe más completamente a continuación por medio de los ejemplos de trabajo, aunque la invención no está limitada por los ejemplos de trabajo.

Ejemplo de Referencia 1: 2-cloro-5-[N-(2-metiltioetil)]aminometilpiridina (Compuesto 23)

2-metiltioetilamina (3.0 g, 33 mmol) se disolvió en 25 mL de dimetilformamida anhidra, después de lo cual 5.3 g (33 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina, 1.6 g de hidruro de sodio al 60% (peso neto, 950 mg; 40 mmol) se adicionaron en este orden, y la agitación a 70°C se llevó a cabo durante 90 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y la reacción se llevó a la terminación al adicionar aproximadamente 30 mL de agua un poco a la vez, después de lo cual la mezcla de reacción se extrajo dos veces con aproximadamente 50 mL de diclorometano. La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó subsecuentemente mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ acetato de etilo $\rightarrow$ diclorometano/metanol = 1:19 $\rightarrow$ diclorometano/metanol = 1:10), para dar 4.6 g del compuesto objetivo (rendimiento, 64%).

Ejemplo de Síntesis 1: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(2-metiltioetil)]aminometilpiridina (Compuesto 1)

Éter dietílico anhidro, 4 mL, se adicionó a 123 mg (1.16 mmol) de bromuro de cianógeno, y la mezcla se enfrió a 0°C. A esto se adicionaron, en orden, 250 mg (1.16 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-metiltioetil)]aminometilpiridina (Ejemplo de Referencia 1) disuelta en 3 mL de éter dietílico anhidro, y 95 mg (1.16 mmol) de acetato de sodio, después de lo cual el sistema se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Enseguida, aproximadamente 10 mL de una solución acuosa al 1% de hidróxido de sodio se adicionó a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante una hora, después de lo cual aproximadamente 20 mL de éter dietílico se adicionó y se llevo a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase de éter dietílico se lavó con, en orden, aproximadamente 10 mL de agua y aproximadamente 10 mL de ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar 209 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 75%).

Ejemplo de Síntesis 2: 2-cloro-5-[N-formil-N-(2-metiltioetil)]aminometilpiridina (Compuesto 29)

Formiato de etilo (10 mL) se adicionó a 132 mg (0.61 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-metiltio)etil]aminometilpiridina (Ejemplo de Referencia 1), y en sistemas se calentó a reflujo durante 3 horas. Una vez que la mezcla de reacción ha regresado a la temperatura ambiente, el solvente se destiló bajo presión reducida, y la purificación se llevo a cabo con la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3 → 1:1), para dar 159 mg del compuesto objetivo (rendimiento 81%).

Ejemplo de Síntesis 3: 2-cloro-5-[N-trifluoroacetil-N-etil]aminometilpiridina (Compuesto 21)

Una solución de 140 mg (0.67 mmol) de anhídrido trifluoroacético disuelto en 5 mL de diclorometano anhídrido se adicionó gota a gota bajo enfriamiento con hielo a una solución de 120 mg (0.70 mmol) de etil-(2-cloro-5-piridilmetil)amina sintetizada por el método descrito en la publicación de solicitud de Patente Norteamericana No. 2009306041 y 101 mg (1 mmol) de trietilamina disuelta en 5 mL de diclorometano anhidro. Después de la adición gota a gota, el sistema se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción se lavó con, en orden, hidróxido de sodio acuoso al 1% enfriado con hielo, agua, ácido clorhídrico al 1%, luego agua, y subsecuentemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se destiló bajo presión reducida, para dar 107 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 78%).

Ejemplo de Síntesis 4: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(2-isopropil)]aminometilpiridina (Compuesto 15)

Acetona (2 mL) y 1 mL de metanol se adicionaron a 50 mg (0.26 mmol) de 2-cloro-5-aminoetilpiridina, 43 mg (0.52 mmol) de acetato de sodio se adicionó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Enseguida, se adicionaron 30 mg (0.78 mmol) de borohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y luego se concentró, después de lo cual se adicionaron acetato de etilo y agua y se llevó a cabo la extracción de líquido/líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró y subsecuentemente se purificó sobre una placa de TLC preparativa, para dar 17 mg de 2-cloro-5-[N-isopropilaminometil]]piridina (rendimiento 36%).

Utilizando 57 mg de la 2-cloro-5-[N-(2-isopropilaminometil)]piridina resultante, se obtuvieron 54 mg del compuesto objetivo (rendimiento 47%) mediante el método descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

Ejemplo de Síntesis 5: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(2-propargil)]aminometilpiridina (Compuesto 42)

2-cloro-5-aminoetilpiridina (1,50 g, 10.6 mmol) se disolvió en 10 mL de dimetilformamida anhidra, luego 486 mg (peso neto, 292 mg; 12.7 mmol) de hidruro de sodio al 60% y 1.25 g (10.6 mmol) de bromuro de propargilo se adicionaron en este orden, y la agitación se llevó a cabo a 70°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente y la reacción se detuvo al adicionar lentamente agua, después de lo cual la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y subsecuentemente se concentró, luego se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 892 mg de 2-cloro-5-[N-(2-propargil)]aminometilpiridina (rendimiento, 47%).

Utilizando 60 mg de la 2-cloro-5-[N-(2-propargil)]aminometilpiridina resultante, 20 mg del compuesto objetivo (rendimiento 30%) se obtuvo por el método descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

Ejemplo de Síntesis 6: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(6-cloro-3-piridilmetil)]aminometilpiridina (Compuesto 17)

6-cloro-3-clorometilpiridina (648 mg, 4 mmol), solución de cianuro de amonio acuosa al 50% (100 mg) y carbonato de potasio (590 mg, 5 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla se calentó al reflujo bajo

calentamiento durante 40 horas. El condensado se filtró mientras está caliente, el filtrado se concentró y el residuo se lavó con éter y agua. La mezcla viscosa se recrystalizó de una cantidad pequeña de metanol, para dar 28 mg del compuesto objetivo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.17 (4H, s), 7.40 (2H, d), 7.68 (2H, dd), 8.31 (2H, d)

IR; 2207 (CN)

MS: m/z = 293 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 7: 2-cloro-[N-ciano-N-(4-clorobencil)]aminometilbenceno (Compuesto 55)

El compuestos objetivo se obtuvo en una cantidad de 450 mg (rendimiento, 15%) a partir de 1.61 g de cloruro de 4-clorobenzilo mediante el mismo método como en el Ejemplo de Síntesis 6.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.10 (2H, s), 7.23 (2H, d), 7.36 (2H, d)

MS: m/z = 291 (M+H)

Ejemplo de Síntesis de 8: N-[1-(6-cloro-3-pirido)etil]-N-cianoetilamino (Compuesto 18)

6-cloro-3-acetilpiridina (1.03 g, 0.38 mmol) y una solución de etilamina-metanol al 30% (1.0 mL) se mezclaron con 8 mL de cloroformo, y la mezcla se sometió a reflujo. Después de 8 horas, 1 mL de solución de etilamina-metanol a 30% se adicionó y la agitación se continuó durante 12 horas a la misma temperatura. El cloroformo se destiló y el residuo se disolvió en 10 mL de metanol, luego se enfrió con hielo. Borohidruro de sodio (1 g) se adicionó un poco a la vez, y el sistema se agitó durante la noche. El metanol se destiló y el residuo se extrajo con acetonitrilo. El extracto luego se concentró bajo presión reducida. La extracción con acetonitrilo y la concentración bajo presión reducida cada una se repitieron otras dos veces, después de lo cual el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua NaOH al 1%, y la fase de cloroformo se secó sobre KOH sólido. El cloroformo se destiló bajo presión reducida, para 790 mg del producto de N-[1-(6-cloro-3-piridil)etil]-N-etilamina crudo (pureza, 80%).

Utilizando 100 mg de la N-[1-(6-cloro-3-piridil)etil]-N-etilamina cruda así obtenida, 55 mg (rendimiento, 60%) de producto objetivo se obtuvo mediante el método descrito en el Ejemplo de Síntesis 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1.25 (3H, t), 1.66 (3H, d), 2.91 (2H, m), 4.14 (1H, q), 7.37 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.30 (1H, d) IR: 2211 (CN), 2206 (CN)

Ejemplo de Síntesis 9: metilcarbonotritioato de etilo de 2-[N-(6-cloro-3-

piridilmetil]cianamida] (Compuesto 6)

t-butilato de potasio (112 mg, 1 mmol) se adicionó a una solución de (6-cloro-3-piridilmetil)-2-imino-1,3-tiazolidina (228 mg, 1 mmol), sintetizada mediante un método descrito en la literatura (*Journal of Medicinal Chemistry*, 42(12), 2227 (1999)), en 15 mL de tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después de lo cual 228 mg (3 mmol) de disulfuro de carbono se adicionó un poco a la vez y la agitación se continuó durante 1 hora. Yoduro de metilo (142 mg, 1 mmol) se adicionó gota a gota y el sistema se agitó durante 2 horas. El sólido insoluble se removió por filtración a través de Celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto objetivo se aisló como un aceite amarillo del residuo viscoso mediante la cromatografía en columna de gel de sílice utilizando acetato de etilo/hexano (relación volumétrica 1:1) como el solvente de revelado. El rendimiento fue de 130 mg (41%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 2.76 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.63 (2H, t) 4.28 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.35 (1H, d) IR: 2211 (CN)

Ejemplo de Síntesis 10: 2-cloro-5-[N-(2-trifluorosulfonyl-N-(2-propinil)]aminometilpiridina (Compuesto 152)

Una cantidad de 104 mg (0.58 mmol) de 2-cloro-5-[N-(2-propinil)]aminometilpiridina obtenida por el método descrito en el Ejemplo de Síntesis 5 se disolvió en 10 mL de diclorometano anhidro, 191 µL (1.16 mmol, 326, mg) de anhidro trifluorosulfónico se adicionó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó al adicionar diclorometano, luego se lavó con, en orden, a una solución de hidróxido de sodio acuosa al 1% y una solución de ácido clorhídrico acuosa al 1%, y subsecuentemente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:8), para dar 55 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 30%).

Ejemplo de Síntesis 11: 2-cloro-5-[N-ciano-N-(ciclopropilmetil)]aminometilpiridina (Compuesto 71)

La N-[(6-cloropiridina-3-il)metil]cianamida (30 mg, 0.18 mL) sintetizada por el método en un ejemplo comparativo se disolvió en 3 mL de dimetilformamida anhidra, 10 mg de hidruro de sodio al 60% (peso neto, 6 mg; 0.26 mmol) se adicionó, la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 20

minutos. Enseguida, 52 μg (0.57 mmol) de (clorometil)ciclopropano y 5 mg de yoduro de potasio se adicionó en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Después de la terminación de la reacción, la reacción se detuvo al adicionar una pequeña cantidad de agua a la mezcla de reacción, y la extracción de líquido-líquido se llevó a cabo con ácido clorhídrico al 1% y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró bajo presión reducida y se purificó en una placa de TLC preparativa (una placa 0.5 mm; revelada con hexano/acetato de etilo = 1:1, para dar 18 mg del compuesto objetivo (rendimiento 45%).

Ejemplo de Síntesis 12: O-etilcarbonoditioato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo (Compuesto 86)

1.2-bis(tosiloxi)etano (8.86 g; 24.0 mmol) se disolvió en 100 mL de dimetilformamida anhidra, después de lo cual 2.00 g (12.0 mmol) de N-[6-cloropiridina-3-il)metil]cianamida sintetizada por el método en un ejemplo comparativo, 500 mg de NaH al 60% (peso neto, 300 mg; 13.2 mmol) y 44 mg de KI se adicionaron en este orden bajo enfriamiento con hielo, y el sistema se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos. Después de la terminación de la reacción, el metanol se adicionó un poco a la vez a 0°C, luego la reacción se retuvo al adicionar agua. Enseguida, se adicionaron acetato de etilo y ácido clorhídrico al 1% al sistema y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico al 1%, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, luego se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:8 $\rightarrow$ 6:4). Cuando las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y se concentraron, la dimetilformamida permaneció en el concentrado. Por consiguiente, una pequeña cantidad de acetato de etilo se adicionó y el concentrado se lavó dos veces con ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida para remover la dimetilformamida, para dar 1.43 g de 4-metilbencensulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo (Compuesto 84). Rendimiento fue 33%.

Acetonitrilo anhidro (3 mL) se adicionó a 45 mg (0.28 mmol) de etil xantano de potasio, una solución de 50 mg (0.14 mmol) de 4-metilbencensulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo sintetizado por el método descrito en lo anterior disuelto en 2 mL de acetonitrilo se adicionó a lo mismo, y la mezcla se agitó a 50°C durante 50 minutos. Después de la terminación de la reacción, la

mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se adicionaron el acetato de etilo y ácido clorhídrico al 1% y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró bajo presión reducida, se purificó sobre una placa de TLC preparativa (una placa de 0.5 mm), extracción de líquido-líquido con hexano/acetato de etilo = 2:3), para dar 23 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 18%).

Ejemplo de Síntesis 13: bencil(etil)carbamoditioato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo (Compuesto 85)

Bencil etil amina (55 mg, 0.41 mmol) se disolvió en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro, 46 mg (0.41 mmol) de t-butilato de potasio se adicionó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Enseguida 49 µg (62 mg, 0.41 mmol) de disulfuro de carbono, 50 mg de 4-metilbencensulfonato de 2-[N-(6-cloro-3-piridilmetil)cianamida]etilo (Compuesto 84) sintetizado por el método del Ejemplo de Síntesis 12 disuelto en 3 mL de tetrahidrofurano anhidro, y 5 mg de yoduro de potasio se adicionaron en este orden, y el sistema se agitó a 40°C durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, una pequeña cantidad de agua se adicionó para detener la reacción, la mezcla de reacción se filtró utilizando Celite, y el filtrado se concentró. El concentrado se purificó mediante la cromatografía y columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3), para dar 41 mg del compuesto objetivo (rendimiento 72%).

Las tablas 6 a 9 enseguida presentan los datos espectrales sobre los compuestos obtenidos en los ejemplos de síntesis 1 a 13 y otros compuestos obtenidos por métodos similares.

En las tablas, los métodos de síntesis son referidos como siguen.

- A: Métodos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo de Síntesis 1 a 5 y 10
- B: Métodos similares a aquellos utilizados en los Ejemplos de Síntesis 6 y 7
- C: Métodos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo de Síntesis 8
- D: Métodos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo de Síntesis 9
- E: Métodos similares a aquellos utilizados en el Ejemplo de Síntesis 11
- F: Métodos similares a aquellos utilizados en los Ejemplos de Síntesis 12 y 13

Tabla 6

Compuesto No.	Método de Síntesis	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR (KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
1	A	2.40 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.35 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	2211 (CN)
2	A	1.32 (3H, t), 2.68 (2H, q), 2.87 (2H, t), 3.34 (2H, t), 4.27 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	2211 (CN)
3	A	0.99 (3H, t), 1.69 (2H, m), 2.65 (2H, t), 2.86 (2H, t), 3.34 (2H, t), 4.27 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	2211 (CN)
4	A	0.97 (3H, t), 1.69 (2H, m), 2.92 (2H, t), 4.19 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	2209 (CN)
5	A	1.96 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.58 (2H, t), 3.11 (2H, t), 4.21 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	2210 (CN)
6	E	2.76 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.63 (2H, t), 4.28 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	2211 (CN), m/z = 318 (M+H)
7	E	1.36 (3H, t), 3.30 (2H, t), 3.36 (2H, q), 3.61 (2H, t), 4.27 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
8	E	1.02 (3H, t), 1.73 (2H, m), 3.30 (2H, t), 3.34 (2H, t), 3.61 (2H, t), 4.27 (2H, s), 7.38 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
9	E	1.37 (3H, t), 2.33 (2H, t), 3.38 (2H, q), 4.42 (2H, s), 7.51 (1H, s)	2213 (CN), m/z = 338 (M+H)
10	E	1.03 (3H, t), 1.75 (2H, q), 3.32 (2H, t), 3.36 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.51 (1H, s)	2214 (CN), m/z = 352 (M+H)
11	A	3.19 (2H, t), 3.38 (3H, s), 3.61 (2H, t), 4.30 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	2212 (CN)
12	A	0.93 (3H, t), 1.39 (2H, m), 1.65 (2H, m), 2.96 (2H, t), 4.19 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	2210 (CN)
13	A	2.83 (3H, s), 4.17 (2H, s), 7.41 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	2208 (CN)
14	A	1.30 (3H, t), 3.03 (2H, q), 4.20 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	2210 (CN)
15	A	1.29 (6H, d), 3.15 (1H, sept), 4.20 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	2210 (CN)
16	A	2.23 (6H, s), 2.54 (2H, t), 3.06 (2H, t), 4.26 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	2211 (CN)
17	B	1.66 (1H, m), 1.82 (2H, m), 2.20 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.17 (1H, m), 4.13 (1H, t), 7.22 (1H, m), 7.68 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.57 (1H, s)	2207 (CN)
18	C	1.24 (3H, t), 1.65 (3H, d), 2.91 (2H, m), 4.13 (1H, q), 7.36 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.30 (1H, d)	2206 (CN)
19	A	1.28 (3H, t), 3.03 (2H, q), 4.32 (2H, s), 7.47 (1H, s)	2213 (CN)
20	A	1.12, 1.17 (3H, t), 2.12, 2.17 (3H, s), 3.29, 3.41 (2H, q), 4.53, 4.55 (2H, s), 7.29, 7.35 (1H, d), 7.41, 7.63 (2H, dd), 8.27 (1H, d)	1635 (C=O)
21	A	1.13, 1.26 (3H, t), 3.36, 3.44 (2H, q), 4.60, 4.61 (2H, s), 7.31, 7.38 (1H, d), 7.54, 7.61 (1H, dd), 8.28, 8.30 (1H, d)	1691 (C=O)
22	A	1.10 (3H, m), 3.25 (2H, m), 3.74 (3H, m), 4.44 (2H, m), 7.29 (1H, m), 7.58 (1H, m), 8.28 (1H, m)	1702 (C=O)
24	A	2.12, 2.13 (3H, s), 2.14, 2.21 (3H, s), 2.62, 2.67 (2H, t), 3.46, 3.54 (2H, t), 4.60, 4.63 (2H, s), 7.30, 7.36 (1H, d), 7.51, 7.63 (1H, dd), 8.27 (1H, d)	m/z = 259 (M+H)
25	A	2.12, 2.13 (3H, s), 2.72 (3H, t), 3.57, 3.58 (3H, t), 4.58, 4.69 (2H, s), 7.07-7.43 (6H, m), 7.68 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
26	A	1.98 (3H, s), 2.44 (2H, t), 3.29 (2H, t), 4.37 (2H, s), 7.33 (1H, d), 7.56 (2H, dd), 7.63 (1H, td), 7.74 (1H, dd), 7.84 (2H, dd), 8.23 (1H, d)	m/z = 357 (M+H)
27	A	2.10 (3H, s), 2.63 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.76 (3H, m), 4.52 (2H, s), 7.30 (1H, m), 7.60 (1H, m), 8.30 (1H, m)	m/z = 275 (M+H)
28	A	2.07 (3H, s), 2.58 (2H, t), 3.01 (3H, s), 3.38 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.36 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 295 (M+H)
29	A	2.09, 2.10 (3H, s), 2.57, 2.61 (2H, t), 3.37, 3.42 (2H, t), 4.52, 4.55 (2H, s), 7.32, 7.37 (1H, d), 7.56, 7.64 (1H, dd), 8.31, 8.32 (1H, d)	m/z = 245 (M+H)
30	A	1.80 (3H, m), 2.60 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.74 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.42 (5H, m), 7.53, 7.68 (1H, dd), 8.16 (1H, d)	m/z = 321 (M+H)
31	A	2.11, 2.13 (3H, s), 2.67 (2H, t), 3.50, 3.58 (2H, t), 4.67, 4.74 (2H, s), 7.34, 7.38 (1H, d), 7.55, 7.62 (1H, dd), 8.30, 8.32 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
33	A	1.33 (6H, t), 2.06 (3H, s), 2.56 (2H, t), 3.09 (2H, m), 4.08 (4H, m), 4.26 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 353 (M+H)
34	A	2.13 (3H, s), 2.90 (2H, t), 3.14 (2H, t), 4.19 (2H, s), 7.44 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 8.47 (1H, d)	m/z = 361 (M+H)
35	A	1.26 (3H, t), 2.98 (2H, q), 4.19 (2H, s), 7.35 (5H, m)	m/z = 161 (M+H)
36	A	1.29 (3H, t), 3.02 (2H, q), 4.22 (2H, s), 7.36 (1H, dd), 7.73 (1H, dd), 8.56 (1H, d), 8.62 (1H, dd)	m/z = 162 (M+H)
37	A	1.27 (3H, t), 3.00 (2H, q), 4.16 (2H, s), 7.27 (2H, d), 7.35 (2H, d)	m/z = 195 (M+H)
39	A	1.12 (3H, t×2), 2.11, 2.18 (3H, s), 3.28, 3.43 (2H, t), 4.51, 4.59 (2H, s), 7.29 (5H, m)	
40	A	1.07 (3H, m), 3.25 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.28 (5H, m)	
41	A	1.25 (3H, t), 2.99 (2H, q), 4.20 (2H, s), 7.11 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.36 (1H, m)	m/z = 167 (M+H)
42	A	2.54 (1H, t), 3.81 (2H, d), 4.30 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.39 (1H, d)	m/z = 206 (M+H)
43	A	3.62 (2H, dd), 4.19 (2H, s), 5.37 (2H, dd×2), 5.85 (1H, tdd), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 208 (M+H)
44	A	4.10 (2H, s), 4.17 (2H, s), 7.33 (6H, m), 7.65 (1H, dd), 8.23 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
45	A	1.32 (3H, t), 3.03 (2H, q), 4.23 (2H, s), 7.53 (1H, m), 7.64 (3H, m)	m/z = 186 (M+H)
46	A	1.32 (3H, t), 3.06 (2H, q), 4.31 (2H, s), 7.75 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 8.68 (1H, d)	m/z = 230 (M+H)
47	A	2.14 (3H, s), 2.78 (2H, t), 3.25 (2H, t), 4.38 (2H, s), 7.76 (1H, d), 7.97 (1H, dd), 8.72 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)

Tabla 7

Compuesto No.	Método de Síntesis	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR (KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
48	A	1.26 (3H, t), 2.56 (2H, m), 2.81 (2H, q), 3.24 (2H, t), 4.38 (2H, s), 7.75 (1H, d), 7.96 (1H, d), 8.71 (1H, s)	m/z = 290 (M+H)
49	A	2.75 (2H, t), 3.05 (2H, t), 3.73 (2H, s), 4.20 (2H, s), 6.18 (1H, d), 6.31 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.31 (1H, d)	m/z = 308 (M+H)
50	A	2.65 (2H, t), 2.99 (2H, t), 3.72 (2H, s), 4.11 (2H, s), 7.30 (6H, m), 7.64 (1H, dd), 8.26 (1H, d)	m/z = 318 (M+H)
51	A	3.44 (2H, m), 3.48 (2H, m), 4.23 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.61 (2H, m), 7.70 (2H, m), 7.91 (2H, m), 8.33 (1H, d)	m/z = 336 (M+H)
52	A	3.12 (2H, td), 3.17 (2H, td), 4.18 (2H, s), 7.31 (6H, m), 7.68 (1H, dd), 8.25 (1H, m)	m/z = 304 (M+H)
53	A	3.43 (2H, t), 4.19 (2H, t), 4.35 (2H, s), 6.88 (2H, d), 7.02 (1H, m), 7.31 (3H, m), 7.72 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 288 (M+H)
54	A	2.01 (3H, s), 3.17 (2H, t), 3.50 (2H, q), 4.24 (2H, s), 5.92 (1H, brs), 7.39 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 253 (M+H)
55	B	4.08 (4H, s), 7.23 (4H, d), 7.36 (4H, d)	m/z = 291 (M+H)
57	E	2.96 (2H, t), 3.20 (2H, t), 4.07 (2H, s), 7.17 (2H, m), 7.29 (4H, m), 7.48 (1H, dd), 8.18 (1H, d)	m/z = 272 (M+H)
58	E	3.43 (2H, t), 4.98 (2H, s), 4.53 (2H, t), 7.33 (1H, d), 7.47 (1H, m), 7.60 (1H, m), 7.71 (1H, dd), 8.03 (2H, m), 8.55 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
59	E	3.98 (2H, s), 4.36 (2H, s), 7.45 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.42 (1H, d)	m/z = 207 (M+H)
61	E	2.11 (3H, s), 3.28 (2H, t), 4.27 (4H, m), 7.40 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
62	E	2.25 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.33 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
68	E	2.21 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 3.08 (2H, m), 3.32 (1H, dd), 4.31 (2H, dd), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	
69	E	2.60 (1H, dd), 2.88 (2H, m), 3.21 (1H, m), 3.49 (1H, dd), 4.31 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.39 (1H, d)	
70	E	2.70 (2H, t), 3.30 (2H, t), 3.73 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	
71	E	0.27 (2H, m), 0/66 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.88 (2H, d), 4.26 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 222 (M+H)
72	A	2.14 (3H, s), 2.77 (2H, t), 3.23 (2H, t), 4.28 (2H, s), 7.87 (1H, d), 8.28 (1H, d)	m/z = 276 (M+H)
73	C	1.69 (3H, d), 2.90 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.23 (1H, q), 7.38 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
74	A	2.15 (3H, s), 2.75 (2H, t), 3.23 (2H, t), 4.24 (2H, s), 7.51 (1H, s)	m/z = 248 (M+H)
75	A	1.27 (3H, t), 2.58 (2H, q), 2.78 (2H, t), 3.21 (2H, t), 4.42 (2H, s), 7.51 (1H, s)	m/z = 262 (M+H)
76	A	2.22 (2H, m), 2.92 (4H, m), 3.63 (1H, m), 4.26 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 254 (M+H)
77	A	1.36 (3H, d), 2.11 (3H, d), 2.62 (1H, dd), 2.79 (1H, dd), 3.15 (1H, m), 4.29 (1H, d), 4.32 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 256 (M+H)
78	A	2.11 (3H, s), 2.75 (2H, t), 3.21 (2H, t), 4.27 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.89 (1H, td), 8.19 (1H, d)	m/z = 226 (M+H)
79	A	2.14 (3H, s), 2.78 (2H, t), 3.23 (2H, t), 4.30 (2H, s), 7.59 (1H, dd), 8.21 (1H, s)	m/z = 260 (M+H)
80	A	1.30 (3H, t), 3.01 (2H, q), 4.21 (2H, s), 7.54 (1H, d), 8.19 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)
81	A	3.60, 3.68, 3.70 (2H, dt×2), 4.60, 4.69 (2H, t×2), 4.77, 4.78 (2H, s×2), 7.33, 7.39 (1H, d×2), 7.55, 7.63 (1H, dd×2), 8.30, 8.33 (1H, d×2)	m/z = 285 (M+H)
82	A	3.30 (2H, dt), 4.31 (2H, s), 4.31-4.73 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 214 (M+H)
83	E	4.18 (2H, s), 4.32 (2H, s), 7.40 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 299 (M+H)
84	E	2.47 (3H, s), 3.31 (2H, t), 4.21 (2H, t), 4.23 (2H, s), 7.37 (3H, m), 7.68 (1H, dd), 7.79 (2H, d), 8.30 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
85	F	1.22 (3H, t×2), 3.36 (2H, t×2), 3.60 (2H, t×2), 3.71 (2H, q), 4.02 (2H, q), 4.28, 4.32 (2H, s×2), 4.94, 5.31 (2H, s×2), 7.32 (6H, m), 7.74 (1H, m), 8.38 (1H, m)	m/z = 405 (M+H)
86	F	1.42 (3H, t), 3.31 (2H, t), 3.38 (2H, t), 4.28 (2H, s), 4.63 (2H, q), 7.38 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 316 (M+H)
88	F	3.25, 3.47 (3H, s×2), 3.36 (2H, t×2), 3.60 (2H, t×2), 4.29, 4.32 (2H, s×2), 4.98, 5.33 (2H, s×2), 7.18-7.37 (6H, m), 7.73 (2H, m), 8.41 (1H, m)	m/z = 391 (M+H)
89	C	1.74 (3H, m), 3.19 (1H, m), 3.37-3.82 (1H, m), 4.31-4.66 (2H, m), 5.33 (1H, m), 7.37 (1H, d×2), 7.57, 7.70 (1H, dd×2), 8.35, 8.38 (1H, d×2)	m/z = 299 (M+H)
90	F	1.39 (6H, d), 3.30-3.40 (4H, m), 5.73 (1H, m), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
91	F	0.92 (3H, t), 1.37 (4H, m), 1.79 (2H, m), 3.31 (2H, t), 3.38 (2H, t), 4.29 (2H, s), 4.57 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 358 (M+H)
92	C	1.70 (3H, d), 3.22 (2H, m), 4.29 (1H, q), 4.64 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 228 (M+H)
93	F	1.00 (3H, t), 1.38 (2H, m), 3.31 (2H, t), 3.38 (2H, t), 4.29 (2H, s), 4.53 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
94	F	0.96 (3H, t), 1.41 (2H, m), 1.80 (2H, m), 3.31 (2H, t), 3.38 (2H, t), 4.28 (2H, s), 4.58 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
95	A	3.68, 3.76 (2H, td×2), 4.78, 4.88 (2H, s×2), 5.85-6.15 (1H, m), 7.52, 7.56 (1H, s×2)	m/z = 309 (M+H)
96	C	1.73 (3H, d), 3.16, 3.49 (2H, m×2), 5.27, 5.37 (1H, q×2), 7.33, 7.40 (1H, d×2), 7.56, 7.70 (1H, d×2), 8.36 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
97	A	3.60, 3.71 (2H, td×2), 4.79 (2H, s), 5.85-6.18 (1H, m), 7.36, 7.40 (1H, d×2), 7.53, 7.60 (1H, dd×2), 8.30, 8.36 (1H, d×2)	m/z = 303 (M+H)

Tabla 8

Compuesto No.	Método de Síntesis	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR (KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
98	F	3.59, 3.87 (2H, td×2), 4.76, 4.85 (2H, s×2), 5.86-6.17 (1H, m), 7.37, 7.41 (1H, d×2), 7.55, 7.62 (1H, d×2), 8.31, 8.32 (1H, s×2)	m/z = 319 (M+H)
99	A	3.59 (2H, m), 5.11 (2H, m), 6.10 (1H, m), 7.37 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.32 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
100	F	2.03 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.09 (2H, t), 4.12 (2H, t), 4.18 (2H, s), 7.38 (3H, m), 7.70 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 8.33 (1H, d)	m/z = 380 (M+H)
101	F	1.43 (3H, t), 2.10 (2H, m), 3.10 (2H, t), 3.20 (2H, t), 4.21 (2H, s), 4.66 (2H, q), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
102	F	1.00 (2H, t), 1.83 (2H, q), 2.11 (2H, q), 3.09 (2H, t), 3.19 (2H, t), 4.21 (2H, s), 4.55 (2H, t), 7.38 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 344 (M+H)
103	F	1.25 (3H, m), 2.12 (2H, m), 3.06, 3.12 (2H, t×2), 3.36, 3.40 (2H, t×2), 3.71, 4.05 (2H, q×2), 4.19, 4.23 (2H, s×2), 4.94, 5.33 (2H, s×2), 7.33 (7H, m), 7.72 (1H, m), 8.33 (1H, m)	m/z = 419 (M+H)
104	A	3.58 (2H, m), 4.67 (2H, m), 5.77-6.07 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	
105	C	1.01, 1.17 (3H, t×2), 1.72 (3H, d×2), 3.02-3.54 (2H, m), 5.28, 5.38 (1H, q×2), 7.34, 7.38 (1H, d×2), 7.57, 7.66 (1H, dd×2), 8.37 (1H, m)	m/z = 281 (M+H)
107	C	1.02 (3H, t), 1.72 (3H, d), 3.28 (2H, m), 5.26 (1H, q), 7.37 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.44 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
108	C	1.70, 1.75 (3H, d×2), 3.16-3.58 (2H, m), 5.30 (1H, q), 5.61-5.96 (1H, m), 7.38, 7.41 (1H, d×2), 7.73 (1H, dd), 8.41, 8.44 (1H, d×2)	m/z = 353 (M+H)
109	C	1.01 (3H, m), 2.03, 2.24 (2H, m×2), 3.32, 3.72 (2H, m×2), 5.03 (1H, q), 5.60-6.20 (1H, m), 7.37, 7.41 (1H, d×2), 7.60, 7.76 (1H, dd×2), 8.39 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
110	C	0.97 (3H, t), 2.04-2.32 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 5.72-6.00 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.72 (1H, m), 8.44 (1H, s)	m/z = 367 (M+H)
111	C	1.02 (3H, m), 2.00-2.30 (2H, m), 3.14-3.38 (2H, m), 4.94-5.12 (1H, m), 7.26-7.34 (1H, m), 7.60-7.76 (1H, m), 8.38 (1H, m)	m/z = 295 (M+H)
112	C	0.98, 1.05 (3H, t), 2.06, 2.24 (2H, m×2), 3.32 (2H, m), 4.90 (1H, q), 7.38 (1H, d), 7.75 (1H, m), 8.45 (1H, s)	m/z = 331 (M+H)
114	C	1.03 (3H, t), 1.78 (3H, d), 3.20-3.45 (2H, m), 5.32 (1H, q), 7.73 (1H, d), 7.98 (1H, d), 8.82 (1H, s)	m/z = 351 (M+H)
115	C	1.03, 1.23 (3H, t×2), 1.78 (3H, d×2), 3.00-3.60 (2H, m), 5.34 (1H, q), 7.69, 7.73 (1H, d×2), 7.80, 7.88 (1H, d×2), 8.70, 8.71 (1H, d×2)	m/z = 315 (M+H)
119	E	3.63 (2H, d), 4.33 (2H, s), 5.38 (2H, m), 5.83 (1H, m), 7.47 (1H, s)	m/z = 214 (M+H)
120	E	2.55 (1H, t), 3.83 (2H, d), 4.46 (2H, s), 7.55 (1H, s)	m/z = 212 (M+H)
121	E	2.86 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.50 (1H, s)	m/z = 188 (M+H)
122	E	0.98 (3H, t), 1.69 (2H, m), 2.95 (2H, t), 4.33 (2H, s), 7.49 (1H, s)	m/z = 216 (M+H)
124	C	0.95 (3H, m), 1.73 (3H, d), 3.47 (2H, m), 5.22 (1H, m), 7.25 (2H, m), 7.71 (1H, td), 8.58 (1H, d)	m/z = 283 (M+H)
128	A	2.50 (1H, t), 4.23 (2H, m), 4.71 (2H, m), 7.41 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.41 (1H, d)	m/z = 313 (M+H)
129	A	3.96 (2H, m), 4.55 (2H, m), 7.44 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.44 (1H, d)	m/z = 314 (M+H)
130	A	1.23 (3H, t×2), 3.49 (2H, q×2), 4.86 (2H, s×2), 7.56 (1H, d×2), 8.58 (1H, s×2), 8.74 (1H, d×2)	m/z = 301 (M+H)
131	A	1.20 (3H, t), 3.42 (2H, m), 4.64 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.96 (1H, dd), 8.70 (1H, d)	m/z = 337 (M+H)
132	C	1.04, 1.16, 1.31 (3H, t×3), 1.70 (3H, d×2), 2.90-3.58 (2H, m), 5.25, 5.40 (1H, q×2), 7.22, 7.34 (2H, d×2), 8.60, 8.65 (2H, d×2)	m/z = 247 (M+H)
133	C	0.97, 1.10 (3H, t×2), 1.73 (3H, d), 3.07-3.52 (2H, m), 5.32, 5.52 (1H, q×2), 7.34 (1H, m), 7.62, 7.70 (1H, d×2), 8.56, 8.60 (1H, d×2)	m/z = 247 (M+H)
134	C	0.92, 1.08 (3H, t×2), 1.71 (3H, d), 3.18-3.58 (2H, m), 5.28, 5.53 (1H, q×2), 7.20-7.36 (2H, m), 7.69 (1H, m), 8.57, 8.62 (1H, d×2)	m/z = 247 (M+H)
135	A	2.94 (3H, s), 4.52 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 289 (M+H)
136	E	2.47 (3H, s), 3.33 (2H, t), 4.22 (2H, t), 4.39 (2H, s), 7.38 (2H, d), 7.48 (1H, s), 7.81 (2H, d)	m/z = 372 (M+H)
137	F	1.43 (3H, t), 3.37 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.67 (2H, q), 7.51 (1H, s)	m/z = 322 (M+H)
138	F	1.26 (3H, t), 3.40 (2H, t×2), 3.60 (2H, t×2), 3.74, 4.06 (2H, q×2), 4.43, 4.48 (2H, s×2), 4.95, 5.30 (2H, s×2), 7.20-7.40 (5H, m), 7.53, 7.56 (1H, s×2)	m/z = 411.0286 (M+H)
139	A	2.70 (3H, s), 2.97 (1H, m), 3.10 (1H, m), 3.51 (2H, m), 4.31 (2H, dd), 7.40 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.40 (1H, d)	m/z = 258 (M+H)
140	A	1.53 (6H, d), 4.24 (1H, m), 4.54 (2H, m), 7.35 (1H, d), 7.81 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
141	A	0.83 (3H, t), 1.22 (2H, m), 1.55 (2H, m), 3.28 (2H, m), 4.61 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.34 (1H, d)	m/z = 331 (M+H)
142	A	3.23 (2H, m), 3.70 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.24-7.83 (7H, m), 8.32 (1H, d)	m/z = 443 (M+H)
143	A	3.70 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.74 (2H, m), 6.81 (2H, m), 7.26 (1H, d), 7.34 (3H, m), 7.75 (1H, d), 8.41 (1H, s)	m/z = 395 (M+H)
144	A	1.16 (3H, t), 3.39 (2H, m), 4.74 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	m/z = 303 (M+H)
145	A	0.84 (3H, t), 1.53 (2H, m), 3.25 (2H, t), 4.55 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.32 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
146	A	3.99 (2H, m), 4.72 (2H, m), 5.22 (1H, dd), 5.36 (1H, dd), 5.71 (1H, m), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.29 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
147	A	4.44 (4H, m), 7.18 (2H, m), 7.25 (1H, d), 7.33 (2H, m), 7.53 (1H, dd), 8.03 (1H, d)	m/z = 365 (M+H)
148	A	1.30 (3H, t), 3.05 (2H, q), 4.21 (2H, s), 7.00 (1H, dd), 7.86 (1H, td), 8.18 (1H, d)	m/z = 180 (M+H)
149	A	1.29 (3H, t), 3.02 (2H, q), 4.18 (2H, s), 7.53 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 8.32 (1H, d)	m/z = 240 (M+H)

Tabla 9

Compuesto No.	Método de Síntesis	¹ H-NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR (KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
150	A	2.15 (6H, s), 3.36 (2H, t), 4.60 (4H, m), 7.38 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 346 (M+H)
151	A	1.04 (3H, t), 3.37 (2H, q), 4.52 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 8.32 (1H, d)	m/z = 401 (M+H)
152	A	2.07 (1H, t), 2.43 (2H, m), 3.48 (2H, t), , 4.69 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
153	A	1.32 (3H, t), 3.06 (2H, q), 4.21 (2H, s), 7.23 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 8.42 (1H, d)	m/z = 196 (M+H)
154	A	1.30 (3H, t), 3.14 (2H, q), 4.31 (2H, s), 7.30 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.72 (1H, dd)	m/z = 196 (M+H)
155	A	3.29 (3H, s), 3.45 (4H, m), 4.68 (2H, m), 7.36 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
157	A	1.17, 1.31 (3H, t×2), 3.48, 3.63 (2H, q×2), 7.52 (1H, d), 7.60 (1H, d)	m/z = 268 (M+H)
158	A	1.30 (3H, t), 3.01 (2H, q), 4.13 (2H, s), 7.23 (2H, s), 7.35 (1H, s)	m/z = 229 (M+H)
159	A	2.58 (2H, m), 3.61 (2H, t), 4.52 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 8.41 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)
160	A	3.75 (3H, s), 3.94 (2H, m), 4.71 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 8.29 (1H, d)	m/z = 347 (M+H)
161	A	4.03 (2H, m), 4.74 (2H, m), 7.40 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.31 (1H, d)	m/z = 333 (M+H)
163	A	4.26 (2H, m), 4.82 (2H, m), 7.63 (1H, s)	m/z = 320 (M+H)
165	A	4.02 (2H, m), 4.84 (2H, m), 7.79 (1H, d), 8.00 (1H, dd), 8.78 (1H, d)	m/z = 348 (M+H)
167	A	4.20 (2H, m), 4.64 (2H, m), 7.58 (1H, dd), 8.27 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
170	C	1.90 (3H, d), 3.83 (1H, d), 4.27 (1H, d), 5.42 (1H, q), 7.43 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 8.47 (1H, d)	m/z = 328 (M+H)
171	C	1.86 (3H, d), 2.28 (1H, t), 3.78 (1H, d), 4.17 (1H, d), 5.34 (1H, q), 7.37 (1H, d), 7.78 (1H, d), 8.47 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
172	A	2.51 (1H, t), 4.25 (2H, m), 4.81 (2H, m), 7.56 (1H, s)	m/z = 319 (M+H)
176	A	1.62 (3H, t), 3.40 (2H, m), 4.03 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.36 (1H, d)	m/z = 335 (M)
177	A	1.12 (3H, t), 3.36 (2H, m), 4.57 (2H, m), 7.38 (5H, m)	
178	A	1.10 (3H, m), 3.31 (2H, m), 3.81 (2H, m), 4.43 (2H, s), 7.38 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 8.33 (1H, d)	m/z = 317 (M+H)
179	A	2.51 (1H, t), 3.97 (4H, m), 4.52 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 8.37 (1H, d)	m/z = 327 (M+H)
180	A	1.14 (3H, t), 3.39 (2H, m), 4.50 (2H, m), 7.26 (2H, m), 7.34 (3H, m)	m/z = 301 (M)
181	A	1.12 (3H, t), 3.36 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.30 (2H, d), 7.36 (2H, d)	m/z = 301 (M)
182	A	1.15 (3H, t), 3.39 (2H, m), 4.50 (2H, m), 7.54 (1H, m), 7.67 (3H, m)	m/z = 292 (M)
183	A	1.16 (2H, t), 3.42 (2H, m), 4.50 (2H, m), 7.54 (2H, d), 8.27 (2H, d)	m/z = 312 (M)
184	A	2.50 (1H, t), 4.00 (2H, m), 4.65 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.38 (1H, m)	m/z = 345 (M)
185	A	1.11 (3H, t), 2.36 (3H, t), 3.34 (2H, m), 4.49 (2H, m), 7.20 (2H, d), 7.24 (2H, d)	m/z = 281 (M)
186	A	1.14 (3H, t), 3.39 (2H, m), 4.62 (2H, m), 7.48 (2H, d), 7.69 (2H, d)	m/z = 292 (M)
187	A	1.11 (3H, t), 3.34 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.88 (2H, d), 7.26 (2H, d)	m/z = 297 (M)
188	A	1.12 (3H, t), 3.36 (2H, m), 4.51 (2H, m), 7.07 (2H, m), 7.33 (2H, m)	m/z = 285 (M)
189	A	1.16 (3H, t), 3.40 (2H, m), 4.50 (2H, m), 7.43 (2H, d), 7.66 (1H, d)	
190	A	1.12 (3H, t), 3.36 (2H, m), 4.56 (2H, m), 7.24 (2H, d), 7.52 (2H, d)	m/z = 345 (M)
191	A	1.12 (3H, t), 2.32 (6H, s), 3.36 (2H, m), 4.51 (2H, m), 6.94 (2H, s), 6.97 (1H, s)	m/z = 295 (M)
192	A	1.17 (3H, t), 3.42 (2H, m), 4.63 (2H, m), 7.62 (1H, m), 7.75 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.22 (1H, d)	m/z = 312 (M)
193	A	1.17 (3H, t), 3.43 (2H, m), 4.62 (2H, m), 7.37 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.74 (1H, d)	m/z = 423 (M)
194	A	1.92 (3H, t), 3.45 (2H, m), 4.60 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.38 (1H, s)	m/z = 390 (M)
195	A	1.19 (3H, t), 3.43 (2H, m), 4.68 (2H, m), 7.81 (2H, s), 7.89 (1H, s)	m/z = 403 (M)
196	E	3.32 (2H, t), 3.63 (2H, t), 3.76 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.27 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.35 (1H, d)	1740 (C=O), 2212 (CN)
198	E	3.32 (2H, t), 3.40 (3H, s), 3.63 (2H, t), 4.28 (2H, s), 5.46 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	2212 (CN)
199	E	2.22 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.63 (2H, t), 4.27 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.36 (1H, d)	2212 (CN)
200	E	2.44 (3H, s), 3.31 (2H, t), 3.62 (2H, t), 4.26 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.30 (2H, d), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, dd), 7.90 (2H, d), 8.34 (1H, d)	1684 (C=O), 2211 (CN)
201	A	1.29 (3H, t), 1.63 (1H, m), 2.13 (1H, m), 2.63 (1H, m), 2.98 (2H, m), 3.08 (2H, m), 3.57 (1H, m), 3.76 (1H, q), 3.87 (2H, m)	2209 (CN)
202	A	1.64 (1H, m), 2.15 (4H, m), 2.75 (2H, t), 3.04 (2H, m), 3.24 (2H, t), 3.69 (1H, dd), 3.76 (1H, q), 3.86 (2H, m)	2207 (CN)
203	A	1.12 (3H, m), 3.25 (2H, m), 4.56 (2H, m), 7.32 (1H, d), 7.75 (1H, m), 8.37 (1H, m)	1632, 1458, 1388
204	A	1.16, 1.24 (3H, t×2), 3.31, 3.45 (2H, q×2), 4.58, 4.66 (2H, s×2), 6.16 (2H, td), 7.31, 7.36 (1H, d×2), 7.56, 7.61 (1H, dd×2), 8.30 (1H, d)	
205	A	1.14 (3H, t), 3.23 (2H, q), 4.48 (2H, s), 5.08 (2Hm brs), 7.29 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 8.27 (1H, s)	
206	A	1.13 (3H, t), 2.83 (3H, s), 3.20 (2H, q), 4.44 (1H, brs), 4.49 (2H, s), 7.27 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 8.27 (1H, s)	
207	A	1.14 (3H, t), 2.84 (6H, s), 3.14 (2H, m), 4.29 (2H, s), 7.25 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.30 (1H, s)	
208	A	1.19 (3H, t), 3.85 (2H, q), 5.06 (2H, s), 7.35 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 8.27 (1H, d)	m/z = 216 (M+H)
211	C	1.70 (3H, d), 2.81 (3H, s), 5.33 (1H, q), 7.38 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.41 (1H, d)	1463, 1380, 1237

Ejemplo de Síntesis 14: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 212)

(1) 2-aminopiridina en una cantidad de 25 g (270 mmol) se disolvió en 200 mL de diclorometano anhidro, 41 mL (30 g, 300 mmol) de trietilamina se

adicionó, y la mezcla se enfrió a 0°C. Enseguida, 38 mL (57 g, 270 mmol) de anhídrido trifluoroacético se adicionó gota a gota durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vació en aproximadamente 100 mL de agua con hielo y se agitó durante 10 minutos. La mezcla luego se transfirió a un embudo de separación y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase orgánica se lavó dos veces con 150 mL de agua, se lavó dos veces con 150 mL de una solución de HCl acuosa al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar 36 g de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 71%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 7.20 (1H, ddd), 7.83 (1H, td), 8.20 (1H, d), 8.35 (1H, d), 10.07 (1H, brs)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 115.3, 115.5 (q), 121.6, 139.1, 147.9, 149.5, 155.3 (q)

MS: m/z = 191 (M+H)

(2) 2-cloro-5-clorometilpiridina en una cantidad de 20 g (126 mmol) se disolvió en 200 mL de acetonitrilo anhidro, luego 24 g (126 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida por el método anterior y 21 g (151 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron y se sometieron a reflujo bajo calentamiento que se llevó a cabo durante 6 horas, seguido por 10 horas de agitación a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se adicionó éter dietílico al concentrado para efectuar la cristalización, y los cristales resultantes se recolectaron por filtración, luego se levaron completamente con éter dietílico y agua. Los cristales así obtenidos se secaron a 60°C y presión reducida durante 1 hora, para dar 26 g del compuesto objetivo (rendimiento, 66%).

¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 5.57 (2H, s), 6.92 (1H, td), 7.31 (1H, d), 7.80 (1H, td), 7.87 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 8.48 (2H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 53.8, 115.5, 117.2 (q), 122.1, 124.7, 130.0, 139.2, 140.0, 142.5, 149.7, 151.8, 158.9, 163.5 (q)

MS: m/z = 316 (M+H)

(3) Análisis de los Cristales por Difracción de Rayos X de Polvo

En el análisis de difracción por rayos X de polvo, la medición se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Aparatos: RINT-2200 (Rigaku Corporation)

Rayos X: Cu-Kα (40 kV, 20 mA)

Intervalo de exploración: 4 a 40°

Ancho de muestreo: 0.02°

Proporción de exploración: 1°/min

Los resultados se dan enseguida (FIG. 1).

Ángulos de difracción (2θ): 8.7°, 14.2°, 17.5°, 18.3°, 19.8°, 22.4°, 30.9°, 35.3°

(4) Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC)

En la calorimetría de exploración diferencial, la medición se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Aparato: DSC-60

Celda de muestra: aluminio

Intervalo de Temperatura: 50 a 250°C (proporción de elevación de temperatura, 10°C/min)

Los resultados se muestran en la FIG. 2.

(5) Además, se obtuvieron cristales similares al utilizar los métodos descritos en (i) a (iv) enseguida (segundo al quinto método de preparación) para llevar a cabo la recristalización. Los cristales resultantes se sometieron al análisis de difracción por rayos X de polvo y la calorimetría de exploración diferencial bajo las mismas condiciones de medición como es indicado en lo anterior.

(i) Segundo Método de Preparación

Aproximadamente 25 mL de hexano y aproximadamente 25 mL de acetato de etilo se adicionaron al Compuesto 212 (700 mg) y la mezcla se calentó a 65°C en un baño de agua caliente, efectuando la disolución completa. La solución se regresó lentamente a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Los cristales que precipitaron se recolectaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de una solución 95:5 de hexano y acetato de etilo. Los cristales lavados se colocaron en un desecador y se secaron durante 2 horas bajo presión reducida, para dar 349 mg de cristales blancos.

Los resultados del análisis de difracción por rayos X del polvo fueron como sigue (FIG. 3).

Ángulo de difracción (2θ): 8.5°, 14.0°, 17.3°, 18.1°, 19.6°, 22.2°, 30.8°, 35.2°

Los resultados del análisis de exploración diferencial se muestran en la FIG. 4.

(ii) Tercer Método de Preparación

Una cantidad de 28 mL de 2-propanol se adicionó al Compuesto 212 (1.0 g) y la mezcla se calentó a 65°C en un baño de agua caliente, efectuando la

disolución completa. La solución se regresó lentamente a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Los cristales que precipitaron y se recolectaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de 2-propanol. Los cristales lavados luego se colocaron en un desecador y se secaron durante 2 horas bajo presión reducida, para dar 695 mg de cristales blancos.

Los resultados del análisis de exploración diferencial se muestran en la FIG. 5.

(iii) Cuarto Método de Preparación

Aproximadamente 30 mL de tolueno se adicionó al Compuesto 212 (700 mg) y la mezcla se calentó a 65°C en un baño de agua caliente, efectuando la disolución completa. La solución se regresó lentamente a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Los cristales que se precipitaron se recolectaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de tolueno. Los cristales lavados luego se colocaron en un desecador y se secaron durante 2 horas bajo presión reducida, para dar 440 mg de cristales blancos.

Los resultados del análisis de difracción de rayos X del polvo fueron como sigue (FIG. 6).

Ángulo de difracción (2 θ): 8.6°, 14.2°, 17.5°, 18.3°, 19.7°, 22.3°, 30.9°, 35.3°

Los resultados del análisis de exploración diferencial se muestran en la FIG. 7.

(iv) Quinto Método de Preparación

Aproximadamente 2 mL de metanol y aproximadamente 2 mL de agua se adicionaron al Compuesto 212 (50 mg) y la mezcla se calentó a 65°C en un baño de agua caliente, efectuando la disolución. La solución se regresó a temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche. Los cristales que precipitaron se recolectaron por filtración para dar 16 mg de cristales blancos.

Los resultados del análisis de exploración diferencial se muestran en la FIG. 8.

Ejemplo de Síntesis 14, Método Alternativo para la Etapa (1)

2-aminopiridina en una cantidad de 1.0 g (10.6 mmol) se disolvió en 10 mL de acetato de etilo, después de lo cual se adicionaron 1.78 mL (1.2 eq) de trietilamina, luego 1.62 mL (1.1 eq) de anhídrido trifluoroacético se adicionó bajo enfriamiento con hielo. La filtración se llevó a cabo subsecuentemente durante 2 horas a temperatura ambiente, luego 10 mL de acetato de etilo y 10 mL de agua se adicionaron, después de lo cual la mezcla se agitó nuevamente y se llevó a

cabo la extracción de líquido-líquido. La fase de acetato de etilo se lavó dos veces con 10 mL de agua, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar 1.56 g de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 77.2%).

Ejemplo de Síntesis 14, Método Alternativo 2 para la Etapa (1)

2-aminopiridina en una cantidad de 0.94 g (10 mmol) se disolvió en 20 mL de tetrahidrofurano (THF), después de lo cual se adicionaron 2.84 g (20 mmol) de trifluoroacetato de etilo y 1.22 g (10 mmol) de dimetilaminopiridina, y el calentamiento a reflujo se llevó a cabo durante 22 horas. El THF se removió por destilación, seguido de la purificación que se llevó a cabo con una columna de gel de sílice (solvente de revelado: 4:1 solución de hexano y acetato de etilo), para dar 0.26 g de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 13.7%).

Ejemplo de Síntesis 14, Método Alternativo

2-cloro-5-clorometilpiridina en una cantidad de 3.00 g (18.6 mmol) se disolvió en 20 mL de dimetilformamida anhidra (DMF), 1.75 g (18.6 mmol) de 2-aminopiridina se adicionó, y la mezcla se agitó a 80°C durante 8 horas y a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la DMF se destiló bajo presión reducida y se adicionó acetonitrilo, después de lo cual se separó el sólido. El sólido se recolectó por filtración, se lavó completamente con acetonitrilo, luego se secó, para dar 2.07 g de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina (rendimiento, 44%).

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ, ppm): 5.65 (2H, s), 6.96 (1H, t), 7.23 (1H, m), 7.57 (1H, d), 7.80 (1H, m), 7.91 (1H, m), 8.28 (1H, m), 8.49 (1H, d), 9.13 (2H, brs)

Una cantidad 50 mg (0.20 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido mediante el método anterior se disolvió en 5 mL de diclorometano anhidro, 122 mg (1.00 mmol) de DMAP y 50 mg (0.24 mmol) de anhídrido trifluoroacético se adicionó en este orden bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico al 1% luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El diclorometano se removió por destilación bajo presión reducida, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 42 mg (rendimiento, 67%). El espectro de NMR estuvo de acuerdo con aquel del producto obtenido por el método descrito en lo anterior.

Ejemplo de Síntesis 15: 2,2-dibromo-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-

iliden]-acetamida (Compuesto 241)

Una cantidad de 200 mg (0.78 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido en el método descrito bajo “Ejemplo de Síntesis 14, Método Alternativo,” 238 mg (1.95 mmol) de DMAP y 224 mg (1.17 mmol) de EDC-HCl se disolvieron en 10 mL de diclorometano anhidro, después de lo cual 101 μ L (202 mg, 1.17 mmol) de ácido dibromoacético se adicionó y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con HCl acuoso al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 50 mg (rendimiento, 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.56 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.78 (1H, td), 7.33 (1H, d), 7.69 (1H, td), 7.76 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.50 (1H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 44.6, 53.1, 113.7, 121.9, 124.8, 130.1, 138.2, 139.7, 141.2, 149.5, 152.0, 159.4, 172.2

Ejemplo de Síntesis 16: N-[1-((6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 227)

2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina en una cantidad de 4.00 g (27.6 mmol) se disolvió en 80 mL de tetracloruro de carbono, después de lo cual 7.37 g (41.4 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo se adicionó y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche con calentamiento. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 3.06 g de 5-(bromometil)-2-cloro-3-fluoropiridina (rendimiento, 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.45 (2H, s), 7.54 (1H, dd), 8.23 (1H, s)

Una cantidad de 50 mg (0.22 mmol) de 5-(bromometil)-2-cloro-3-fluoropiridina obtenida por el método anterior se disolvió en 5 mL de acetonitrilo anhidro, después de lo cual 42 mg (0.22 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida por el método en “Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)” y 36 mg (0.26 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron en este orden y se sometió a reflujo bajo calentamiento que se llevó a cabo durante 7 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró bajo

presión reducida. Éter dietílico se adicionó al concentrado resultante, después de lo cual se separó un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con éter dietílico, luego se secó bajo presión reducida en un desecador, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 29 mg (rendimiento, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.54 (2H, s), 6.89 (1H, td), 7.76 (1H, dd), 7.80 (1H, td), 7.85 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.57 (1H, d)

MS: m/z = 334 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 17: N-[1-((6-fluoropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden)-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 229)

2-fluoro-5-metilpiridina en una cantidad de 500 mg (4.50 mmol) se disolvió en 50 mL de tetracloruro de carbono, después de lo cual 1.20 g (6.76 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo se adicionaron y se sometió a reflujo bajo calentamiento que se llevó a cabo durante 2.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, el solvente se removió mediante destilación bajo presión reducida, y la purificación se llevó a cabo mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 300 mg de 5-bromometil-2-fluoropiridina (rendimiento, 35%).

Una cantidad de 57 mg (0.30 mmol) de 5-bromometil-2-fluoropiridina obtenida del método anterior se disolvió en 10 mL de acetonitrilo anhidro, después de lo cual 57 mg (0.30 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida sintetizada por el método en “Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)” y 69 mg (0.50 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron en este orden y la mezcla se calentó a reflujo bajo calentamiento durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente; la materia insoluble se filtró y el secado se concentró bajo presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ 3:1), para dar 21 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.56 (2H, s), 6.89 (1H, td), 6.94 (1H, d), 7.79 (1H, td), 7.87 (1H, d), 8.03 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.54 (1H, d)

MS: m/z = 300 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 18: N-[1-((6-bromopiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 231)

Una cantidad de 500 mg (2.92 mmol) de 2-bromo-5-metilpiridina se

disolvió en 15 mL de tetracloruro de carbono, después de lo cual 623 mg (3.50 mmol) de N-bromosuccinimida y 10 mg de peróxido de benzoilo se adicionaron y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 19 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, luego se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 19:1), para dar 143 mg de 2-bromo-5-bromometilpiridina (rendimiento, 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.42 (2H, s), 7.47 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 8.38 (1H, d)

Una cantidad de 70 mg (0.28 mmol) de 2-bromo-5-bromometilpiridina obtenida por el método anterior se disolvió en 10 mL de acetonitrilo anhidro, después de lo cual 54 mg (0.28 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida se sintetizaron por el método descrito en “Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)” y 46 mg (0.34 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron en este orden y el calentamiento a reflujo se llevó a cabo bajo calentamiento durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Éter dietílico luego se adicionó a lo mismo, después de lo cual se separó un sólido. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico, luego se secó bajo presión reducida en un desecador, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 81 mg (rendimiento, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.52 (2H, s), 6.88 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.53 (1H, d)

MS: m/z = 360 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 19: 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]acetamida (Compuesto 236)

Una cantidad de 70 mg (0.27 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido por el método descrito en “Ejemplo de Síntesis 14, Método alternativo” se disolvió en 4 mL de diclorometano anhidro, después de lo cual 82 mg (0.67 mmol) de DMAP, 25 mg (0.27 mmol) de ácido cloroacético y 62 mg (0.32 mmol) de EDC-HCl se adicionaron en este orden, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó al adicionar diclorometano, se lavó con agua y HCl acuoso al 1%, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró bajo presión reducida, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 4 mg (rendimiento, 5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.17 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.64 (1H, td), 7.31 (1H, d), 7.60 (1H, td), 7.64 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.32 (1H, d), 8.45 (1H, d)

MS: m/z = 296 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 20: N-[1-(1-(6-cloropiridin-3-il)etil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 237)

Una cantidad de 44 mg (0.23 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida por el método en “Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)” se disolvió en 8 mL de acetonitrilo anhidro, después de lo cual 72 mg (0.23 mmol) de 4-metilbencensulfonato de 1-(6-cloropiridin-3-il)etilo sintetizado por el método descrito en *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67(5), 980-988 (2003) y 38 mg de carbonato de potasio se adicionaron, y el sometimiento a reflujo bajo calentamiento se llevó a cabo durante 100 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 24 mg (rendimiento, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 1.89 (3H, d), 6.89 (1H, td), 7.08 (1H, q), 7.32 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.76 (2H, m), 8.44 (1H, d), 8.50 (1H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 19.2, 55.1, 115.1, 117.4 (q), 122.0, 124.8, 133.7, 135.2, 138.4, 141.4, 148.6, 151.9, 159.1, 163.9 (q)

MS: m/z = 330 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 21: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida (Compuesto 238)

2-aminopiridina en una cantidad de 400 mg (4.26 mmol) se disolvió en 10 mL de diclorometano anhidro, después de lo cual 322 μL (490 mg, 5.11 mmol) de ácido difluoroacético, 982 mg (5.10 mmol) de EDC-HCl y 622 mg (5.11 mmol) de DMAP se adicionaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 61 horas. Después de la terminación de la solución, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos veces con HCl acuosa al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida, para dar 102 mg de 2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 14%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 6.03 (1H, t), 7.15 (1H, m), 7.78 (1H, td), 8.20 (1H, d), 8.34 (1H, dd), 8.72 (1H, brs)

Una cantidad de 100 mg (0.58 mmol) de 2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida por el método anterior se disolvió en 10 mL de acetonitrilo anhidro, luego 94 mg (0.58 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 5 mL de acetonitrilo anhidro se adicionó, después de lo cual 84 mg (0.63 mmol) de carbonato de potasio se adicionó, y el sometimiento a reflujo bajo calentamiento se llevó durante 140 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Éter se adicionó al concentrado, después de lo cual se separó el sólido. El sólido se recolectó por filtración y se secó completamente, para dar 63 mg de del compuesto objetivo (rendimiento, 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.52 (2H, s), 5.90 (1H, t), 6.79 (1H, td), 7.33 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 8.50 (1H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , δ , ppm): 53.0, 111.0 (t), 115.2, 120.7, 124.7, 131.7, 140.6, 141.6, 143.2, 150.4, 150.9, 158.3, 169.4 (t)

MS: m/z = 298 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 22: 2-cloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2-difluoroacetamida (Compuesto 239)

2-aminopiridina en una cantidad de 200 mg (2.13 mmol) se disolvió en 5 mL de diclorometano, después de lo cual 491 mg (2.55 mmol) de EDC-HCl, 311 mg (2.55 mmol) de DMAP y 187 μL (2.23 mmol, 290 mg) de ácido clorodifluoroacético se adicionaron en este orden y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, para dar 105 mg de 2-cloro-2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida (rendimiento, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 7.19 (1H, dd), 7.82 (1H, m), 8.18 (1H, d), 8.36 (1H, d), 9.35 (1H, brs)

Una cantidad de 53 mg (0.33 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 6 mL de acetonitrilo anhidro se adicionó a 68 mg (0.33 mmol) de 2-cloro-2,2-difluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida sintetizada por el método anterior, después de lo cual 50 mg (0.36 mmol) de carbonato de potasio se adicionó y se sometió a reflujo bajo calentamiento que se llevó a cabo durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente luego se concentró bajo presión reducida. Éter dietílico se

adicionó al concentrado, después de lo cual se separó un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se secó, para dar el compuesto objetivo en la cantidad de 49 mg (rendimiento, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.56 (2H, s), 6.92 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.91 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 53.8, 115.2, 120.1 (t), 122.1, 124.8, 139.0, 140.0, 142.3, 150.0, 151.9, 159.1, 159.1, 165.8 (t)

MS: m/z = 332 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 23: 2,2,2-tricloro-N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]acetamida

(Compuesto 235)

Una cantidad de 70 mg (0.27 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido por el método en “Ejemplo de Síntesis 14, Método alternativo” se disolvió en 4 mL de diclorometano anhidro, después de lo cual 94 μL (0.68 mmol, 68 mg) de trietilamina y 33 μg (0.27 mmol, 49 mg) de cloruro de tricloroacetilo se adicionaron en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, el agua se adicionó, deteniendo la reacción, y la extracción de líquido-líquido se llevó a cabo con diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó una vez con agua y dos veces con ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Éter dietílico se adicionó al concentrado, después de lo cual se separó un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se secó, para dar el compuesto objetivo con una cantidad de 61 mg (rendimiento, 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.59 (2H, s), 6.86 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.78 (1H, td), 7.91 (2H, m), 8.43 (1H, d), 8.50 (1H, d)

MS: m/z = 364 (M+H)

Ejemplo de Síntesis 24: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,3,3,3-pentafluoropropanamida (Compuesto 242)

2-aminopiridina (300 mg, 3.19 mmol) se disolvió en 15 mL de diclorometano anhidro, después de lo cual 919 mg (4.78 mmol) de EDC-HCl, 583 mg (4.78 mmol) de DMAP y 397 μL (628 mg, 3.83 mmol) de ácido pentafluoropropiónico se adicionó en este orden y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó una vez con agua y dos

veces con ácido clorhídrico al 1%, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, para dar 85 mg de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)propanamida (rendimiento, 11%).

A 77 mg (0.32 mmol) de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)propanamida obtenida por el método anterior se adicionaron 52 mg (0.32 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina disuelta en 8 mL de acetonitrilo anhidro y 49 mg (0.35 mmol) de carbonato de potasio, después de lo cual la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 11 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:3), para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 12 mg (rendimiento, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.56 (2H, s), 6.90 (1H, td), 7.32 (1H, d), 7.79 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.56 (1H, d)

MS: m/z = 366 ($\text{M}+\text{H}$)

Ejemplo de Síntesis 25: N-[1-((2-cloropirimidin-5-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]-2,2,2-trifluoroacetamida (Compuesto 243)

2-cloro-5-metilpirimidina (1.04 g, 8.13 mmol) se disolvió en 30 mL de tetracloruro de carbono, 1.73 g (9.75 mmol) de N-bromosuccinimida y 20 mg de peróxido de benzoilo se adicionaron, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para dar 641 mg de 5-bromometil-2-cloropiridina (rendimiento, 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 4.42 (2H, s), 8.66 (2H, s)

Una cantidad de 104 mg (0.50 mmol) de 5-bromometil-2-cloropiridina obtenida por el método anterior se disolvió en 6 mL de acetonitrilo anhidro, después de lo cual 96 mg (0.50 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2(1H)-iliden)acetamida obtenida por el método en “Ejemplo de Síntesis 14, Etapa (1)” y 76 mg (0.55 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 1 hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida.

Se adicionó éter dietílico al concentrado, después de lo cual se separó un sólido. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con éter dietílico, luego se colocó en un desecador y se secó bajo presión reducida, para dar el compuesto objetivo en una cantidad de 92 mg (rendimiento, 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.54 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.83 (2H, m)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 60.0, 115.6, 117.1 (q), 122.1, 127.5, 139.2, 142.9, 158.8, 160.3 (2C), 161.4, 163.8 (q)

MS: $m/z = 317$ (M+H)

Los datos espectrales para los compuestos obtenidos por los métodos similares a aquellos en los Ejemplo de Síntesis 14 a 25 se muestran en las Tablas 10 y 11.

Tabla 10

No.	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR(KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
212	5.57 (2H, s), 6.92 (1H, td), 7.31 (1H, d), 7.80 (1H, td), 7.87 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 8.48 (2H, m)	m/z = 316 (M+H)
213	5.61 (2H, s), 6.93 (1H, dd), 7.68 (1H, s), 7.83 (1H, td), 7.97 (1H, d), 8.53 (1H, d)	m/z = 322 (M+H)
214	3.74 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.45 (1H, td), 7.29 (1H, d), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, dd), 8.12 (1H, dd), 8.40 (1H, d)	m/z = 278 (M+H)
215	5.53 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 7.87 (1H, dd), 7.94 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.55 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
216	5.54 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.70 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.88 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 8.64 (1H, m)	m/z = 334 (M+H)
217	5.49 (2H, s), 6.85 (1H, dd), 7.35 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 8.44 (1H, d), 8.62 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
218	5.56 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.84 (1H, d), 8.58 (1H, d)	m/z = 356 (M+H)
219	5.60 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.72 (1H, td), 7.86 (1H, m), 8.67 (1H, m)	m/z = 340 (M+H)
220	5.58 (2H, s), 6.90 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.90 (1H, d), 8.61 (1H, s)	m/z = 356 (M+H)
221	2.31 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.34 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.77 (2H, m), 8.42 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
222	2.40 (3H, s), 5.49 (2H, s), 6.70 (1H, dd), 7.32 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 8.37 (1H, s), 8.43 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
223	2.29 (3H, s), 5.52 (2H, s), 7.32 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.65 (1H, dd), 7.88 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
224	5.58 (2H, s), 6.81 (1H, m), 7.37 (4H, m), 7.77 (2H, m), 8.50 (1H, d)	m/z = 281 (M+H)
225	5.52 (2H, s), 6.85 (1H, m), 7.30 (2H, d), 7.36 (2H, d), 7.75 (1H, td), 7.84 (1H, d), 8.47 (1H, d)	m/z = 315 (M+H)
226	5.57 (2H, s), 6.86 (1H, m), 7.26-7.35 (2H, m), 7.78 (1H, td), 7.86 (1H, m), 8.63 (2H, m), 8.67 (1H, d)	m/z = 282 (M+H)
227	5.54 (2H, s), 6.89 (1H, td), 7.76 (1H, dd), 7.80 (1H, td), 7.85 (1H, d), 8.29 (1H, d), 8.57 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
228	5.62 (2H, s), 6.90 (1H, t), 7.69 (1H, d), 7.81 (1H, t), 7.88 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.78 (1H, s)	m/z = 350 (M+H)
229	5.56 (2H, s), 6.89 (1H, td), 6.94 (1H, d), 7.79 (1H, td), 7.87 (1H, d), 8.03 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.54 (1H, d)	m/z = 300 (M+H)
230	5.49 (2H, s), 6.89 (1H, t), 7.79-7.90 (2H, m), 8.04 (1H, d), 8.37 (1H, d), 8.56 (1H, m)	m/z = 350 (M+H)
231	5.52 (2H, s), 6.88 (1H, t), 7.48 (1H, d), 7.78 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.53 (1H, d)	m/z = 360 (M+H)
232	5.52 (2H, s), 6.71 (1H, m), 7.35 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.94 (1H, m), 8.33 (1H, dd), 8.44 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
233	5.53 (2H, s), 6.74 (1H, m), 7.33 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 8.07 (1H, m), 8.29 (1H, dd), 8.45 (1H, d)	m/z = 334 (M+H)
234	5.54 (2H, s), 6.02 (1H, s), 6.77 (1H, t), 7.32 (1H, m), 7.69 (1H, m), 7.77 (1H, d), 7.89 (1H, m), 8.42 (1H, m), 8.49 (1H, s)	m/z = 330 (M+H)

Tabla 11

No.	¹ NMR (CDCl ₃ , δ, ppm)	IR (KBr, ν, cm ⁻¹) o MS
235	5.59 (2H, s), 6.86 (1H, t), 7.32 (1H, d), 7.78 (1H, td), 7.91 (2H, m), 8.43 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 364 (M+H)
236	4.17 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.64 (1H, td), 7.31 (1H, d), 7.60 (1H, td), 7.64 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.32 (1H, d), 8.45 (1H, d)	m/z = 296 (M+H)
237	1.89 (3H, d), 6.89 (1H, td), 7.08 (1H, q), 7.32 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.76 (2H, m), 8.44 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 330 (M+H)
238	5.52 (2H, s), 5.90 (1H, t), 6.79 (1H, td), 7.33 (1H, d), 7.71 (1H, m), 7.77 (1H, dd), 7.85 (1H, dd), 8.45 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 298 (M+H)
239	5.56 (2H, s), 6.92 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.82 (1H, m), 7.91 (1H, dd), 8.02 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.48 (1H, d)	m/z = 332 (M+H)
240	5.53 (1H, d), 5.58 (1H, d), 6.06 (1H, s), 6.76 (1H, td), 7.32 (1H, d), 7.69 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.90 (1H, dd), 8.40 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 374 (M+H)
241	5.56 (2H, s), 5.99 (1H, s), 6.78 (1H, td), 7.33 (1H, d), 7.69 (1H, td), 7.76 (1H, dd), 7.93 (1H, dd), 8.39 (1H, d), 8.50 (1H, d)	m/z = 418 (M+H)
242	5.56 (2H, s), 6.90 (1H, td), 7.32 (1H, d), 7.79 (2H, m), 7.84 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.56 (1H, d)	m/z = 366 (M+H)
243	5.54 (2H, s), 6.98 (1H, m), 7.87 (1H, m), 8.18 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.83 (2H, m)	m/z = 317 (M+H)
244	4.17 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.63 (1H, td), 7.31 (1H, d), 7.60 (1H, td), 7.65 (1H, dd), 7.80 (1H, dd), 8.32 (1H, d), 8.47 (1H, d)	

Ejemplo Comparativo 1: N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida (JP 2003-26661 A, Compuesto 1)

Bromuro de cianógeno (220 mg, 2.09 mmol) se disolvió en 10 mL de cloroformo anhidro, y la solución se enfrió a 0°C. A esto se adicionó gota a gota una solución de 500 mg (3.49 mmol) de 2-cloro-5-aminometilpiridina disuelta en 10 mL de cloroformo anhidro, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, luego el agua se adicionó y la extracción de líquido-líquido se llevó a cabo, después de lo cual la fase de cloroformo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1), para dar 122 mg (rendimiento, 35%) del compuesto objetivo.

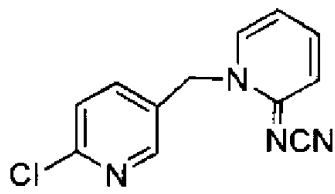
¹H-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 4.21 (2H, s), 5.74 (1H, brs), 7.36 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.30 (1H, d)

¹³C-NMR (CDCl₃, δ, ppm): 46.5, 116.1, 124.8, 131.5, 138.9, 148.9, 151.4

MS: m/z = 166 (M-H)

Ejemplo Comparativo 2: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(1H)-iliden]cianamida (Documento de Patente 6, Compuesto 20)

[Fórmula Química 26]

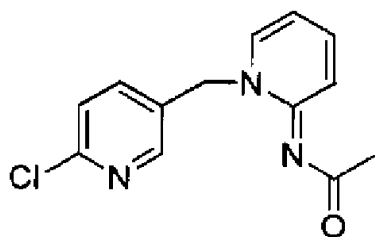


Una cantidad de 128 mg (0.58 mmol) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenida por el método alternativo descrito en el Ejemplo de Síntesis 14 se disolvió en 5 mL de dimetilformamida anhidra, NaH (como una dispersión al 60% en aceite) se adicionó en una cantidad de 40 mg (peso neto, 24 mg; 1.04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Enseguida, 60 mg (0.57 mmol) de bromuro de cianógeno se adicionó, y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, el agua y acetato de etilo se adicionaron a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó sobre una placa de TLC (una placa de 0.5 mm, revelada con acetato de etilo al 100%) para dar 14 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 5.28 (2H, s), 6.55 (1H, m), 7.33 (2H, m), 7.56 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 8.40 (1H, d)

Ejemplo Comparativo 3: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)piridin-2(2H)-iliden]acetamida (Documento de Patente 4, Compuesto 2)

[Fórmula Química 27]



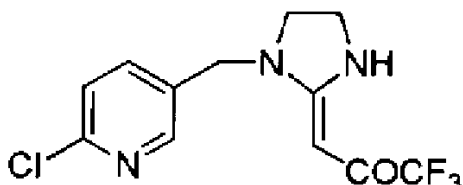
Diclorometano anhidro (20 mL) se adicionó a 118 mg (0.46 mmol) de clorhidrato de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]piridin-2(1H)-imina obtenido por el método alternativo descrito en el Ejemplo de Síntesis 14, después de lo cual 159 μL (1.16 mmol, 116 mg) de trietilamina y 33 μL de cloruro de acetilo se adicionaron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se detuvo al hacer reaccionar agua a la mezcla de reacción, y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido con cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, luego se concentró. Con la adición de hexano a la misma, asentó un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se lavó, luego se secó completamente, para dar el 21 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 2.21 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, m), 7.32 (1H, d), 7.48 (2H, m), 7.75 (1H, d), 8.10 (1H, dd), 8.45 (1H, dd)

MS: m/z = 262 ($\text{M}+\text{H}$)

Ejemplo Comparativo 4: 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-iliden]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (Documento de Patente 5, Ejemplo 4)

[Fórmula Química 28]



Dimetilformamida anhidra (15 mL) se adicionó a 1.30 g (33.9 mmol, 780 mg) de NaH (como una dispersión a 60% en aceite) y la mezcla se enfrió a 0°C . A este se adicionó gota a gota 1.52 mL (1.90 g, 17.0 mmol) de 1,1,1-trifluoroacetona, y la agitación se llevó a cabo a 0°C durante 10 minutos. A esto se adicionó 7.0 mL (110 mmol, 8.35 g) de disulfuro de carbono y la agitación se llevó a cabo a 50°C durante 1 hora. Enseguida, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C , 2.1 mL (34.0 mmol, 4.81 g) de yoduro de metilo se adicionó, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vació en agua con hielo y la agitación se llevó a cabo hasta que el hielo completamente se fundió. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante la cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95:5), y las fracciones que contienen el compuesto objetivo se recolectaron y se concentraron bajo presión reducida. Hexano se adicionó a lo mismo, después de lo cual asentó un sólido. El sólido se recolectó por filtración y se lavó con hexano, luego se secó completamente, para dar 460 mg (rendimiento, 13%) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metiltio)-3-buten-2-ona.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 2.56 (3H, s), 2.58 (2H, s), 6.25 (1H, s)

Enseguida, 20 mL de etilendiamina se adicionaron a 2.0 g (12.4 mmol) de 2-cloro-5-clorometilpiridina, y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida, después de lo cual se adicionó acetonitrilo y la materia insoluble se removió por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2.45 g (rendimiento, 100%) de N-((6-cloropiridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina.

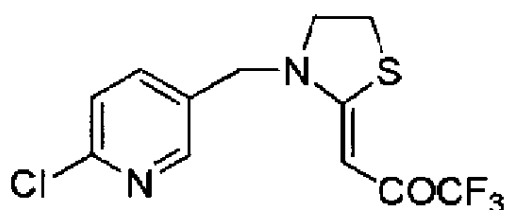
Una solución de 77 mg (0.42 mmol) de la N-((6-cloropiridin-3-il)metil)etano-1,2-diamina obtenida por el método anterior en 8 mL de acetonitrilo anhidro se adicionó a 60 mg (0.28 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metiltio)-3-buten-2-ona obtenida por el método anterior y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 40 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida, después de lo cual acetato de etilo y agua se adicionaron, y se llevó a cabo la extracción de líquido-líquido. La fase orgánica se lavó con sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró bajo presión reducida, y el concentrado se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1), para dar 59 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ , ppm): 3.49 (2H, t), 3.78 (2H, t), 4.40 (2H, s), 5.13 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.56 (1H, dd), 8.31 (1H, d), 9.34 (1H, brs)

$m/z = 306$ (M+H)

Ejemplo Comparativo 5: 3-[3-((6-cloropiridina-3-il)metil)thiazolidin-2-ilideno]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (Documento de Patente 5, Ejemplo 3)

[Fórmula Química 29]



Una solución de 36 mg (0.46 mmol) de aminoetanotiol disuelto en 10 mL de etanol se adicionó a 100 mg (0.46 mmol) de 1,1,1-trifluoro-4,4-bis(metiltio)-3-buten-2-ona obtenida por el método descrito en el Ejemplo Comparativo 4, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 6 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la terminación de la reacción, el etanol se destiló bajo presión reducida, después de lo cual el condensado se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con agua. El producto lavado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró bajo presión reducida, para dar 73 mg (rendimiento, 81%) de 1,1,1-trifluoro-3-(thiazolidin-2-ilideno) propan-2-

ona.

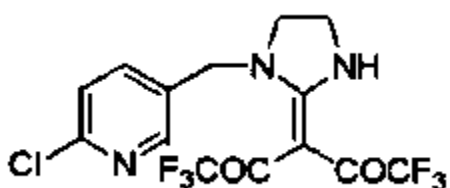
^1N -RMN (CDC13, δ , ppm): 3.35 (2H, m), 4.02 (2H, m), 5.61 (1H, s), 10.40 (1H, brs),

2-cloro-5-clorometilpiridina (80 mg, 0.50 mmol) disuelto en 8 ml de acetonitrilo anhidro, y carbonato de potasio (69 mg, 0.50 mmol) se adicionaron a 65 mg (0.33 mmol) de 1,1,1-trifluoro-3-(tiaolidin-2-ilideno)-propan-2-ona obtenida por el método anterior, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se removió por filtración, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó mediante la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1 $\rightarrow$ 1:3), para dar 53 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 50%).

^1H -RMN (CDC13, δ , ppm): 3.20 (2H, t), 3.73 (2H, t), 4.61 (2H, s), 5.80 (1H, s), 7.36 (1H, d), 7.53 (1H, dd), 8.31 (1H, d) MS: m/z = 323 (M+H)

Ejemplo Comparativo 6: 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ilideno]-1,1,1,5,5,5-hexafluoropentan-2,4-diona (Documento de Patente 5, Ejemplo 5)

[Fórmula Química 30]



Una cantidad de 31 mg (0.10 mmol) de la 3-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ilideno]-1,1,1-trifluoropropan-2-ona obtenida por el método descrito en el Ejemplo Comparativo 4 se disolvió en 2 ml de diclorometano anhidro, luego 20 μL (0.25 mmol, 20 mg) de piridina y 28 μL (0.20 mmol, 42 mg) de anhídrido trifluoroacético se adicionaron en este orden, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El progreso de la reacción se verificó mediante la cromatografía en capa fina, después de lo cual se encontró que hay algo de material de partida restante en el sistema. Como resultado, otros 84 μL (0.60 mmol, 62 mg) de anhídrido trifluoroacético se adicionaron, y la agitación se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, luego se purificó sobre una placa de TLC (una placa de 0.5 mm, revelada con hexano/etilo

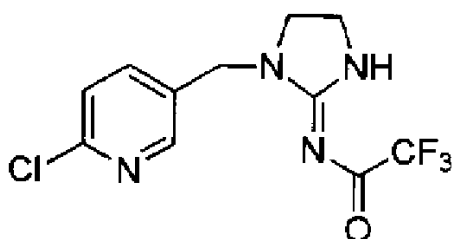
= 2:8), dada 30 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 75%).

^1H -RMN (CD_3OD , δ , ppm): 3.87 (4H, m), 4.51 (2H, s), 7.50 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 8.35 (1H, d)

MS: m/z = 402 (M+H)

Ejemplo Comparativo 7: N-[1-((6-cloropiridin-3-il)metil)imidazolidin-2-ilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida (Documento de Patente 5, Ejemplo 7)

[Fórmula Química 31]



Cloruro de ácido metanosulfónico de dimetilcarbonimidoditioato (4.25 g, 18.2 mmol) se disolvió en 30 ml de piridina, 3.80 mL (5.73 g, 27.3 mmol) de anhídrido trifluoroacético se adicionó gota a gota, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se sometió a extracción de líquido-líquido utilizando diclorometano y agua. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se concentró, para dar 5.36 g de (2,2,2-trifluoroacetil)carbonimidoditioato de dimetilo (rendimiento, 100%).

N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-etano-1,2-diamina (4.61 g, 24.9 mmol) se sintetizó por el método descrito en el Ejemplo Comparativo 4. Este se disolvió en 40 mL de acetonitrilo anhidro, 4.60 g (21.3 mmol) del (2,2,2-tricloroacetil)carbonimidoditioato de dimetilo obtenido por el método anterior se adicionó, y la mezcla resultante se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 90 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a la temperatura ambiente, después de lo cual el disolvente se destiló bajo presión reducida. El sólido que se asentó se recolectó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo, para dar 2.17 g del compuesto objetivo (rendimiento, 33%).

^1H -RMN (CDCl_3 , δ , ppm): 3.50 (2H, m), 3.76 (2H, m), 4.60 (2H, s), 7.34 (1H, d), 7.70 (1H, dd), 8.33 (1H, d)

Punto de fusión: 168 a 170°C

Clc1ccc(cc1)CN2CCSC2=NC(=O)C(F)(F)F

Dimetilformamida (2 mL) y tetrahidrofurano (18 mL) se adicionaron a 162 mg (0.82 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-(tiazolidin-2-ilideno)acetamida obtenida por el método descrito en lo anterior, después de lo cual 198 mg de 2-cloro-5-clorometilpiridina y 150 mg (1.09 mmol) de carbonato de potasio se adicionaron, y la mezcla se sometió a reflujo bajo calentamiento durante 20 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se regresó a temperatura ambiente, la materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El concentrado se purificó en una placa de TLC (dos placas de 0.5 mm, reveladas con acetato de etilo a 100%), para dar 230 mg del compuesto objetivo (rendimiento, 87%).

Punto de fusión: 96°C

[FÓRMULACIONES DE EJEMPLOS]

Ejemplo de Formulación 1: Gránulos

Compuesto 1 5% en peso

Bentonita	40% en peso
Talco	10% en peso
Arcilla	43% en peso
Ligninsulfonato de calcio	2% en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se adicionó agua y la mezcla se amasó completamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar los gránulos.

Ejemplo de Formulación 2: Gránulos

Compuesto 212	2% en peso
Sanx P-252	5% en peso
Aglutinante	1.5% en peso
Mejorador de granulación	0.5% en peso
Arcilla	91% en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se adicionó agua y la mezcla se amasó completamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos.

Ejemplo de Formulación 3: Polvo Humectable

Compuesto 3	30% en peso
Arcilla	50% en peso
Carbono blanco	2% en peso
Tierra de diatomeas	13% en peso
Ligninsulfonato de calcio	4% en peso
Lauril sulfato de sodio	1% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente y se molieron, para dar un polvo humectable.

Ejemplo de Formulación 4: Gránulos Dispersables en Agua

Compuesto 212	30% en peso
Arcilla	60% en peso
Dextrina	5% en peso
Copolímero de alquilo-ácido maleico	4% en peso
Lauril sulfato de sodio	1% en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se adicionó agua y la mezcla se amasó completamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos dispersables en agua.

Ejemplo de Formulación 5: Concentrado Fluible

Compuesto 8	25% en peso
Sulfato de éter poliestiril fenílico POE	5% en peso
Propilenglicol	6% en peso
Bentonita	1% en peso
Goma de xantano, solución acuosa al 1%	3% en peso
PRONAL EX-300 (Toho Chemical Industry Co., Ltd.)	0.05% en peso
ADDAC 827 (KI Chemical Industry Co., Ltd.)	0.02% en peso
Agua	adicionada a 100% en peso

Las cantidades completas de los ingredientes anteriores, excluyendo la solución acuosa de 1% de goma de xantano y una cantidad adecuada de agua, se premezclaron, luego se molieron en un molino de molienda húmeda. La solución acuosa al 1% de goma de xantano y el agua restante luego se adicionaron a la cantidad total de 100% en peso, para dar una concentración fluible.

Ejemplo de Formulación 6: Concentrado Emulsificable

Compuesto 1	15% en peso
N,N-dimetilformamida	20% en peso
Solvesso 150 (Exxon Mobil Yugen Kaisha)	55% en peso
Éter arílico de polioxietilen alquilo	10% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente y se disolvieron, para dar un concentrado emulsificable.

Ejemplo de Formulación 7: Formulación de Polvo Fino

Compuesto 14	2% en peso
Arcilla	60% en peso
Talco	37% en peso
Estearato de calcio	1% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo fino.

Ejemplo de Formulación 8: Formulación de Polvo Fino de Bajo Desplazamiento

Compuesto 1	2% en peso
Arcilla de bajo desplazamiento	94.5% en peso
Carbono Blanco	2% en peso
Estearato de calcio	1% en peso
Parafina líquida ligera	0.5% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo fino.

Ejemplo de Formulación 9: Gránulos Finos F

Compuesto 3	2% en peso
Portador	94% en peso
Carbono Blanco	2% en peso
Hisol SAS-296	2% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de polvo fino.

Ejemplo de Formulación 10: Formulación líquida para goteo

Compuesto 1	10% en peso
Alcohol bencílico	74.9% en peso
Carbonato de propileno	15% en peso
BHT	0.1% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación de goteo licuada.

Ejemplo de Formulación 11: Formulación líquida para goteo

Compuesto 212	48% en peso
Etanol	52% en peso

Los ingredientes anteriores se mezclaron uniformemente, para dar una formulación para goteo licuada.

Además, un ejemplo de una formulación mezclada que contiene tanto un compuesto en la presente invención como otro agente de control de plagas se proporcionan enseguida.

Ejemplo de Formulación 12: Gránulos

Compuesto 212	2% en peso
Propenazol	24% en peso
Aglutinante	3.0% en peso
Mejorador de granulación	0.5% en peso
Arcilla	70.5% en peso

Los ingredientes anteriores se molieron uniformemente y se mezclaron, después de lo cual se adicionó agua y la mezcla se amasó completamente. El material amasado se granuló y se secó, para dar gránulos.

[EJEMPLOS DE PRUEBA]

Pruebas de aplicación foliar

Ejemplo de Prueba 1-1: Prueba de Control de Polilla de Dorso de Rombo

Discos de hoja de 5.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de col cultivadas en macetas, y estas se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hojas tratadas se secaron al aire, después de lo cual se liberaron larvas de segunda crisálida sobre los discos. Los discos de hoja y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de oscuridad de 8 horas). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicaciones.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 500 ppm, los Compuestos 9, 10, 49, 196, 211, 81, 82, 89, 92, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 114, 128, 131, 140, 141, 144, 145, 146, 152, 165, 167, 170, 171, 172, 176, 179, 180, 181, 183, 184, 186, 188, 189, 190, 193, 194, 212, 219, 226, 227, 229, 230, 234, 235, 237, 239, 240, 241, 242 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 1-2: Prueba de Control de la Polilla de Dorso de Rombo

Discos de hojas de 5.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de col cultivadas en macetas, y estas se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual larvas de segunda crisálidas se liberaron sobre los discos. Los discos de hojas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberadas, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 81, 89, 92, 107, 111, 112, 114, 128, 152, 171, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 194, 211, 212, 213, 215, 216, 218, 219, 227, 229, 230, 231, 234, 235,

237, 238, 239, 242 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 2: Prueba de Control del Gusano Cortador Común

Discos de hojas de 5.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de col cultivadas en macetas, y estos se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene 0.05% de Tween 20). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las larvas de tercera crisálidas se liberaron sobre los discos. Los discos de hojas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 500 ppm, los Compuestos 46, 202, 68, 82, 89, 92, 96, 104, 108, 128, 140, 176, 184, 189, 190, 193, 212, 219, 227, 229, 230 y 239 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 3-1: Prueba Control del Áfido de Algodón

Discos de hojas de 2.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estos se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las larvas de primera crisálida se liberaron sobre los discos. Los discos de hojas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 500 ppm los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 18, 20, 21, 22, 25, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 50, 52, 58, 61, 68, 69, 71, 72, 73, 76, 77,

79, 81, 82, 83, 85, 88, 89, 92, 96, 100, 101, 102, 103, 104, 119, 122, 131, 132, 135, 139, 165, 167, 170, 179, 182, 183, 184, 186, 189, 192, 193, 194, 196, 199, 200, 202, 208, 210, 211, 212, 219, 221, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 233, 234, 235, 237, 239 y 243 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

En contraste, cuando el Compuesto 1 (N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]cianamida) en el Documento de Patente 1 (Publicación de Solicitud de Patente Japonesa No 2003-26661) se probó mediante el mismo método, la mortalidad del áfido de algodón de la aplicación foliar en 500 ppm fue 65%.

Ejemplo de Prueba 3-2: Prueba de Control del Áfido de Algodón

Discos de hojas de 2.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estas se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron al aire, después de lo cual las larvas de primera crisálida se liberaron sobre los discos. Los discos de hojas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 245, 18, 21, 34, 43, 49, 50, 71, 76, 83, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 102, 105, 113, 128, 131, 137, 138, 139, 140, 141, 145, 149, 152, 157, 163, 183, 186, 196, 199, 200, 204, 208, 212, 213, 214, 215, 216, 219, 222, 223, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 y 244 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 3-3: Prueba de Control de Áfido de Algodón

Discos de hojas de 2.0 cm en diámetro se cortaron de plantas de pepino cultivadas en macetas, y estos se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las larvas de primera crisálida se liberaron

sobre los discos. Los discos de hojas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 20 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 14, 18, 21, 82, 86, 88, 89, 90, 91, 94, 95, 128, 137, 138, 157, 199, 200, 212, 213, 214, 219, 226, 227, 229, 230, 231, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243 y 244 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 4: Prueba de Control del Áfido de Durazno Verde

Discos de hojas de 2.8 cm en diámetro se cortaron de plantas de col cultivadas en macetas, y cuatro áfidos adultos se liberaron sobre cada disco. Un día después, los adultos se removieron, y el número de larvas de primera crisálida que se han depositado sobre cada disco de hoja se ajustó a 10. En seguida, los discos de hojas se sometieron a parásitos por estas larvas de primera crisálida que se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las cubiertas se colocaron sobre las cajas Petri y los discos de hojas y larvas se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 212 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 5: Prueba de Control de la Langosta Café Pequeña

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al

0.05%). Las plántulas tratadas se secaron con aire, después de lo cual las larvas de segunda crisálida se liberaron sobre las plántulas. Las plántulas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberado, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 212, 213, 215, 216, 227, 229 y 230 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 6: Prueba de Control de la Langosta de Arroz Café

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Las plántulas tratadas se secaron con aire, después de lo cual las larvas de segunda crisálida se liberaron sobre las plántulas. Las plántulas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Seis días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7 y 8 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 7: Prueba de Control de la Langosta de Arroz de Dorso Blanco

Las plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron en la aplicación foliar de soluciones de los compuestos de inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Las plántulas tratadas se secaron con aire, después de lo cual las larvas de segunda crisálida se liberaron sobre las plántulas. Las plántulas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Cuatro días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se

calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, el Compuesto 1 exhibió una actividad insecticida que tiene por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 8: Prueba de Control de Saltamontes de Arroz Verde

Las plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron a la aplicación foliar de soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparadas a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Las plántulas tratadas se secaron con aire, después de lo cual las larvas segunda crisálida se liberaron sobre las plántulas. Las plántulas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Cuatro días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 1 y 212 exhibieron actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 9: Prueba de Control de la Mosca Blanca de Invernadero

Moscas blancas de invernadero adultas se liberaron sobre plantas de pepino cultivadas en macetas, y se dejaron poner los huevos durante la noche. Un día después del inicio de la oviposición, los adultos se removieron, y las plantas y los huevos se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después del final de la oviposición, los discos de hoja de 2.0 cm de diámetro se cortaron de las plantas de pepino y, después de confirmar la oviposición sobre los mismos, los discos de hojas se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Después del rociado, los discos de hoja tratados se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Catorce días después del rociado, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente

fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = [(número de huevos ovipositados - número de insectos vivos)/número de huevos ovipositados] x 100

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 100 ppm, los Compuestos 212, 229 y 230 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Con la aplicación foliar en 20 ppm, el Compuesto 213 exhibió una alta actividad insecticida que tiene por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 10-1: Prueba de Control de Trips de Flor del Occidente

En discos de hojas de 2.8 cm en diámetro se cortaron de plantas de frijol cultivadas en macetas, y estos se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las larvas de primera crisálida se liberaron sobre los discos. Los discos de hoja y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos replicas.

Mortalidad (%) = [número de insectos muertos/(número de insectos vivos + número de insectos muertos)] x 100

A partir de estos resultados, con la aplicación foliar de 500 ppm, los compuestos 49, 50, 85, 86, 90, 91, 93, 94, 104, 107, 108, 114, 128, 131, 135, 137, 140, 141, 144, 145, 146, 147, 152, 167, 170, 171, 172, 176, 181, 182, 183, 184, 186, 189, 190, 193, 196, 199, 200, 208, 211, 212, 222, 226, 227, 229, 230, 231, 237, 240, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad. Con aplicación foliar de 200 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 10-2: Prueba de Control de Trips de Flor Occidental

Discos de hoja de 2.8 cm en diámetro se cortaron de plantas de frijol cultivadas en macetas, y estos se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los discos de hoja tratados se secaron con aire, después de lo cual las larvas de primera crisálida se liberaron sobre los

discos. Los discos de hoja y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (periodo de 16 horas de luz, periodo de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esto fue una prueba de dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 100 ppm los Compuestos 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 90, 91, 104, 128, 137, 186, 193, 212, 213, 216 y 238 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 11: Prueba de Control de la Chinche de Hoja de Arroz

Retoños de plántulas de trigo de cuatro días después del sembrado se sumergieron durante 30 segundos en soluciones de los compuestos inventivos a una concentración determinada, preparada 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Las plántulas tratadas se secaron con aire, luego cada una se colocó en un cilindro de vidrio y las larvas de chinche de hoja de arroz de segunda crisálida se liberaron dentro del mismo cilindro de vidrio. Después de la liberación de los insectos, el trigo se tapó y se mantuvo en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, periodo de oscuridad de 8 horas). Con el fin de suministrar agua a la planta de trigo durante la prueba, la planta se dejó captar agua desde abajo del cilindro de vidrio. Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 50 ppm los Compuestos 132, 141, 144, 183, 184, 189, 190, 192, 193, 194, 212, 227, 229, 230, 231, 233, 236, 239, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 12: Prueba de Control de la Chinche Verde de Alas Café

Manzanas jóvenes que se han recolectado en el campo se rociaron con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración predeterminada preparada a 50% de acetona/agua (que contiene Tween 20 al 0.05%). Los frutos tratados se secaron con aire, se colocaron en el vaso de plástico y dos chinches

verdes de alas café adultas se liberaron en cada vaso. Después de la liberación de los insectos, las frutas y los insectos se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Seis días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

A partir de estos resultados, con aplicación foliar de 50 ppm, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida que tiene por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 13: Prueba de Control del Escarabajo de Hoja de Arroz

Los compuestos inventivos preparados a una concentración predeterminada en acetona se aplicaron localmente en una cantidad de 1 µl (por insecto) a los dorsos de los escarabajos adultos recolectados en el campo utilizando una microjeringa. Después del tratamiento químico, los escarabajos se transfirieron a plántulas de arroz, con cinco escarabajos que son colocados en cada planta, y las plántulas y escarabajos se mantuvieron en cámaras de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Cuarenta y ocho horas después del tratamiento, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula.

$$\text{Mortalidad (\%)} = \left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$$

A partir de estos resultados en una dosificación de 0.5 µg/insecto, los Compuestos 1, 8 y 212 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 14: Prueba de Control de la Mosca Doméstica

Los compuestos inventivos preparados a una concentración predeterminada en acetona se aplicaron en una cantidad de 1 µL (por insecto) a los dorsos de moscas hembras adultas criadas en interiores. Después del tratamiento químico, las moscas se transfirieron a vasos de plástico, con cinco moscas que son colocadas en cada vaso, y mantenidas en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Veinticuatro horas después del tratamiento, el estado de inactividad entre las moscas se observó, y la tasa de inactividad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Tasa de inactividad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos inactivos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos inactivos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, en una dosificación de 2 µg/insecto, los Compuestos 33, 212, 213, 214 y 216 exhibieron altos efectos insecticidas que tienen una tasa de inactivación de por lo menos 80%.

Prueba de Tratamiento en Inmersión de Raíz

Ejemplo de Prueba 15: Prueba de Control de Langosta Café Pequeña

Raíces de plántula de trigo 48 horas después del sembrado se trataron con soluciones de todos los compuestos inventivos en una concentración determinada preparada al 10% de acetona/agua. Después de dejar que las raíces absorban la sustancia química durante 72 horas, diez larvas de langosta café pequeña de segunda crisálida se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas tratadas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Cuatro días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, en una dosificación de 20 µg/plántula, los Compuestos 212, 213, 215, 216, 222, 223, 226, 227, 228, 230, 231, 233, 234, 235, 237, 212, 213, 214, 215, 216, 222, 223, 227, 228, 229, 231, 233, 234, 235, 237, 238, 239, 240 y 241 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Prueba de Tratamiento de Empapamiento del Suelo

Ejemplo de Prueba 16: Prueba de Control de Langosta Café Pequeña

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron al tratamiento de empapamiento de suelo con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración determinada preparada a 10% de acetona/agua. Tres días después del tratamiento, diez larvas de langosta café pequeñas de segunda crisálida se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas tratadas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos replicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, el número de dosificación de 0.05 mg/plántula, los Compuestos 212, 227, 229, 231, 233, 237, 238, 239, 242 y 243 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad, y en una dosificación de 0.005 mg/plántula, el Compuesto 212 exhibió alta actividad insecticida que tienen 95% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 17: Prueba de Control de la Langosta de Arroz de Dorso Blanco

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron al tratamiento de empapamiento del suelo con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración determinada preparada al 10% de acetona/agua. Tres días después del tratamiento, diez larvas de langosta de arroz de dorso blanco de segunda crisálida se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas tratadas y las larvas luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

A partir de estos resultados, el número de dosificación de 0.05 mg/plántula, los Compuestos 212, 227, 229 y 231 exhibieron altas actividades insecticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Ejemplo de Prueba 18: Prueba de Control del Gorgojo de Agua de Arroz

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron al tratamiento de empapamiento del suelo con soluciones de los compuestos inventivos a una concentración determinada preparada al 10% de acetona/agua. Dos días después del tratamiento, cinco gorgojos de agua de arroz adultos se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas y los insectos luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

número de insectos muertos)] $\times 100$

A partir de estos resultados, en una dosificación de 0.1 mg/plántula, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

Efectos sobre Plagas que tienen una Baja Susceptibilidad a los Insecticidas

Ejemplo de Prueba 19: Prueba de Control de la Langosta de Arroz Café

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron a tratamiento de empapamiento de suelo con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada al 10% de acetona/agua. Tres días después del tratamiento, diez larvas de langostas de arroz café de segunda crisálida que tiene una baja susceptibilidad insecticida se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas en los insectos luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados, los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = [número de insectos muertos/(número de insectos vivos + número de insectos muertos)] $\times 100$

Las plagas utilizadas en esta prueba fueron insectos que se han creados en el interior por generaciones sucesivas durante un período largo de tiempo (línea susceptible) e insectos que se han creado en el interior para generaciones sucesivas después de ser recolectados (I) en 2007 dentro de Kumamoto Prefecture y (II) en 2005 dentro de Fukuoka Prefecture (líneas recolectadas en campo).

Como un resultado, el Compuesto 212 exhibió una mortalidad de 100% en todas las líneas de tratamiento en una dosificación de 0.05 mg/plántula, y exhibió una mortalidad de por lo menos 90% en todas las líneas en una dosificación de 0.005 mg/plántula. En contraste, cuando se aplicó a una dosificación de 0.05 mg/plántula, imidacloprid exhibió una mortalidad de 100% en la línea susceptible y mortalidades de 40% en (I) y 60% en (II).

A partir de estos resultados, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida contra la langosta de arroz café que tiene una baja susceptibilidad a imidacloprid.

Ejemplo de Prueba 20: Prueba de Control de la Langosta Café Pequeña

Plántulas de arroz cultivadas en macetas se sometieron al

tratamiento de empapamiento de suelo con soluciones de los compuestos inventivos en una concentración predeterminada preparada al 10% de acetona/agua. Tres días después del tratamiento, diez larvas de langostas cafés pequeñas de segunda crisálida que tiene una baja susceptibilidad insecticida se liberaron sobre cada plántula. Las plántulas y los insectos luego se mantuvieron en una cámara de incubación a 25°C (período de 16 horas de luz, período de 8 horas de oscuridad). Tres días después de liberados los números de insectos vivos y muertos se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. La prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de insectos muertos}}{\text{número de insectos vivos} + \text{número de insectos muertos}} \right] \times 100$

Las pruebas utilizadas en esta prueba fueron insectos que se han creado en el interior por generaciones sucesivas durante un período largo de tiempo (línea susceptible) e insectos que se han creado en el interior por generaciones sucesivas después de ser recolectados en 2006 dentro de Kumamoto Prefecture (línea recolectada en el campo).

Como un resultado, el Compuesto 212 exhibió una mortalidad de 100% sobre ambas líneas en una dosificación de 0.01 mg/plántula, y exhibió una mortalidad de por lo menos 90% sobre ambas líneas en una dosificación de 0.005 mg/plántula. En contraste, cuando se aplicó una dosificación de 0.01 mg/plántula, imidacloprid exhibió una mortalidad de 100% en la línea susceptible y una mortalidad of 50% en la línea recolectada en el campo. Cuando se aplicó una dosificación de 0.01 mg/plántula, fipronilo exhibió una mortalidad de 100% en la línea susceptible y una mortalidad de 70% en la línea recolectada en el campo.

A partir de estos resultados, el Compuesto 212 exhibió una alta actividad insecticida contra las langostas cafés pequeñas que tienen una baja susceptibilidad a imidacloprid y fipronilo.

Ejemplo de Prueba 21: Pruebas Metabólicas In Vitro del Compuesto 212 e Imidacloprid Utilizando Extracto de Enzima Crudo de Mosca Doméstica

Como se mencionó en Pest Management Science, 59(3), 347-352 (2003) y the Journal of Pesticide Science, 29(2), 110-116 (2004), imidacloprid se sabe que es inactivado al incurrir en el metabolismo oxidante, que se cree que es un mecanismo de adquirir Resistencia a este agente. El siguiente experimento se llevó a cabo para confirmar los efectos en plagas que han adquirido tal resistencia.

Una cantidad de 10 ml de una solución amortiguadora de fosfato de

potasio (pH 7.4, que contiene EDTA a 1 mM) se adicionó a las moscas domésticas adultas (0.645 g), y las moscas se homogenizaron completamente en un Physcotron (Nitti-On Medical y Physical Instruments Manufacturing Co.). El material homogéneo luego se centrifugó a 10,000 g durante 15 minutos. El sobrenadante resultante se centrifugó adicionalmente a 100,000 g durante 60 minutos, para dar un precipitado. El precipitado se disolvió en 1 mL de un amortiguador de fosfato de potasio, y la solución resultante se utilizó como el extracto de enzima cruda. Las operaciones de extracción de enzima todas se llevaron a cabo en hielo o a 4°C.

Los reactivos se mezclaron en las siguientes proporciones dentro de un tubo de 1.5 mL, y las reacciones se efectuaron en 25°C durante 40 horas. Después de la reacción, 1 mL de acetona se adicionó y la mezcla se agitó, después de lo cual el precipitado que se formó se centrifugó a 12,000 rpm durante 5 minutos. La acetona sobrenadante se destiló, y el precipitado se inyectó en un cromatógrafo de líquido-espectrómetro de masas (LC/MS) y el análisis se llevó a cabo.

Extracto de enzima cruda anterior: 300 µL

Solución DMSO del compuesto: 5 µL

Solución ácido fosfórico glucosa 6: 5 µL

Solución de NADP⁺: 5 µL

Solución de deshidrogenasa de ácido fosfórico de glucosa 6: 5 µL

Solución amortiguadora de fosfato de potasio (pH 7.4, que contiene EDTA a 1 mM): 180 µL

<Condiciones del Análisis>

Columna: Capcell Pak C18MG

Composición de la Fase Móvil:

0 a 3 minutos: 85% de agua, 5% de acetonitrilo, 10% de solución de ácido fórmico acuosa (0.1% v/v)

3 a 30 minutos: 85 → 25% de agua, 5 → 65% de acetonitrilo, solución de ácido fórmico acuoso al 10% (0.1% v/v)

30.1 a 36 minutos: 90% de acetonitrilo, solución de ácido fórmico acuoso al 10% (0.1% v/v)

Temperatura de la columna: 40°C

Gasto de flujo: 0.35 mL/min

Cantidad inyectada: 100 µL

Longitud de onda UV: Compuesto 212: 325 nm

Imidacloprid: 300 nm

Como resultado, la suma de los porcentajes de área de superficie para los metabolitos fue 0.08% en el caso del Compuesto No. 212 y 2.55% en el caso de imidacloprid, indicando que la cantidad de metabolitos del Compuesto No. 212 fue menor que la cantidad de metabolitos de imidacloprid. Los resultados anteriores sugieren que el Compuesto 212 puede controlar de manera efectiva las plagas aun resistentes con imidacloprid metabólicamente desactivado.

Efectos del Control sobre Plagas Parasíticas de Animales

Ejemplo de Prueba 21: Prueba de Control de Garrapata (*Haemaphysalis longicornis*)

Frasquitos de vidrio que tienen una capacidad de 4 mL cada uno se llenaron con 30 µL de una solución de acetona que contiene 200 ppm o 10 ppm de los compuestos respectivos. Estos frasquitos llenos se colocaron en una agitadora y se secaron con aire mientras que son girados, para de esta manera formar películas secas de los compuestos en las paredes interiores de los frasquitos. Después de que los frasquitos se han secado ruante por lo menos 24 horas, diez garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) en etapa de larva se liberaron en cada frasquito, después de lo cual se taparon los frasquitos. Los frasquitos luego se dejaron en reposo en una cámara de incubación a 25°C, 85% de humedad y oscuridad completa. Un día después liberados, los números de garrapatas vivas y muertas se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula. Esta prueba se llevó a cabo como dos réplicas.

Mortalidad (%) = $\left[\frac{\text{número de garrapatas muertas}}{\text{número de garrapatas vivas} + \text{número de garrapatas muertas}} \right] \times 100$

Como un resultado, en una dosificación de 200 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 18, 19, 20, 21, 39, 41, 42, 43, 45, 49, 50, 53, 58, 61, 72, 86, 88, 89, 91, 92, 93, 94, 96, 97, 101, 102, 105, 107, 108, 109, 111, 112, 114, 115, 119, 120, 130, 131, 132, 135, 137, 138, 165, 196, 199, 200, 204, 212, 213 y 214 exhibieron efectos garrapaticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

En una dosificación de 10 ppm, los Compuestos 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 18, 19, 42, 43, 58, 88, 91, 93, 94, 165, 196, 208, 212, 213 y 214 exhibieron efecto garrapaticidas que tienen por lo menos 80% de mortalidad.

En pruebas similares, la mortalidad del tratamiento con 10 ppm de imidacloprid fue 4%.

Ejemplo de Prueba 22: Prueba de Control de Garrapata (*Haemaphysalis longicornis*) sobre la Superficie Corporal del Ratón

El pelaje ventral se rasuró de un área que tiene un diámetro de aproximadamente 2 cm en ratones (ICR, machos de 5 semanas de edad) y un tubo cónico de poliestireno de 15 mL cortado a una longitud de aproximadamente 1.5 cm se unió al área afeitada utilizando pegamento instantáneo.

Una cantidad de 20 µL de una dilución de 1,000 veces del agente de control de plagas preparadas de la misma manera como en el Ejemplo de Formulación 11 se adicionó gota a gota sobre la superficie corporal de los ratones dentro del tubo adjunto. Después de que la solución se dejó secar completamente, diez o más garrapatas (*Haemaphysalis longicornis*) en etapa de larva se liberaron en el tubo, que luego se tapó. Tres días después de liberadas, los números de garrapatas vivas y muertas se contaron, y la mortalidad se calculó de la siguiente fórmula.

Inhibición de alimentación de sangre (%) = $100 - \left[\frac{\text{número de garrapatas alimentadas}}{\text{número de garrapatas vivas} + \text{número de garrapatas muertas}} \right] \times 100$

Como un resultado, el Compuesto 212 enseguida exhibió una inhibición de alimentación de sangre de 91%.

Ejemplo de Prueba 23: Efectos sobre el Gusano del Corazón Canino

Las actividades de los compuestos se evaluaron basadas en los cambios en la motilidad de las microfilarias en el gusano de corazón canino. Los compuestos respectivos se disolvieron en un medio de cultivo de líquido RPMI1640 a una concentración de 3.13 ppm, después de lo cual aproximadamente 20 microfilarias del gusano de corazón canino se colocaron en cada fluido de cultivo y se cultivaron a 37°C. La motilidad de las microfilarias del gusano del corazón canino se observó durante 48 horas después del inicio del cultivo, y las actividades de los compuestos se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios.

Criterio A: Por lo menos dos tercios de los gusanos del corazón murieron

B: Sustancialmente todos los gusanos del corazón se afectaron de alguna manera, o por lo menos un tercio murió

C: Nada de influencia, o menos de un tercio de los gusanos del corazón murió

Como un resultado, en una dosificación de 3.13 ppm, los

Compuestos 1, 2, 6, 7, 8, 9 y 10 tuvieron un efecto microfilaricida en o más alto que el nivel B.

Los efectos microfilaricidas de los Compuestos Nos. 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 y 243, que son compuestos especialmente preferidos de acuerdo con la invención, se resumen en la Tabla 12.

Efectos Insecticidas (mortalidad) en varias plagas																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
com pu es No.		Larvas de segunda crisálida de polilla de dorso de rombo			Larvas de primera crisálida de áfido de algodón común			Larvas de primera crisálida de trips de flor de Occidente			Larvas de segunda crisálida de langostas cafés pequeñas													Larvas de segunda crisá- lida de lan- gostas de arroz o 4 DDA de café			Mos cas Do mes ti cas A dul tas																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																															

Además, los efectos contra las plagas que tienen una baja susceptibilidad a insecticidas por los Compuestos Nos. 212, 227, 229, 231, 237, 238, 239, 242 y 243, que son compuestos especialmente preferidos de acuerdo con la invención, se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13

	Langosta café pequeña (empapamiento del suelo de arroz)				Langosta de arroz café, Kumamoto baja susceptibilidad (empapamiento del suelo del arroz)	
	0.05 mg/macet a	0.01 mg/macet a	0.005 mg/macet a	0.002 mg/macet a	0.05 mg/mac eta	0.005 mg/mac eta
212	100	100	95	85	100	90
227	90	100	75			
229	100	100	30			
231	100	100	70			
237	100	75				
238	100	100	33			
239	100	80	30			
242	100					
243	100					
Ejemplo Comparativo 2 (Documento de Patente 6, Compuesto 20)	20					
Ejemplo Comparativo 3 (Documento de Patente 4, Compuesto 2)	10					
Ejemplo Comparativo 4 (Documento de Patente 5, Ejemplo 4)	100	20			45	
Ejemplo Comparativo 5 (Documento de Patente 5, Ejemplo 3)	95	15			25	
Ejemplo Comparativo 6 (Documento de Patente 5, Ejemplo 5)	100	20			25	
Ejemplo Comparativo 7 (Documento de Patente 5, Ejemplo 7)	63	5			20	
Ejemplo Comparativo 8 (Documento de Patente 5, Ejemplo 6)	20					

[Campo de Aplicación Industrial]

Los derivados de amina de la presente invención tienen excelentes efectos insecticidas contra la polilla de dorso de rombo, el gusano cortador común, el áfido de algodón, la langosta café pequeña, la langosta de arroz café, el saltamontes de arroz verde, la garrapata de cuerpo duro *Haemaphysalis longicornis*, y muchas otras plagas. También, son capaces de exhibir fuertes efectos aun contra insectos que tienen una baja susceptibilidad al insecticida, particularmente las langostas delfácidas. Por otra parte, son efectivos en tratar el suelo y el medio de cultivo de plantas y, debido a que son capaces de mitigar las

oportunidades de exposición del trabajador a las sustancias químicas, se puede utilizar de manera segura para controlar plagas. Por lo tanto, la presente invención es capaz de ser altamente benéfica en el campo de control de plagas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a derivados de amina cada uno representado por la fórmula química (I) (en donde Ar representa un grupo fenilo o los similares; R_1 representa un átomo de hidrógeno o los similares; R_2 representa un grupo alquilcarbonilo de C_{1-6} o los similares; R_3 representa un grupo alquileo de C_{1-8} o los similares; y R_4 representa un átomo de hidrógeno o los similares) y un agente de control de organismos nocivos que comprende por lo menos uno de los derivados. Se encuentra que el derivado de amina tiene una excelente actividad para el uso como un agente de control de plagas agrícolas y hortícolas.