



Organización y
Digitalización CSA Ltda

102

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-82047

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

SULFOXIMINAS DE (6-HALOALQUILPIRIDIN-3-IL) ALQUILO N-SUSTITUIDAS
INSECTICIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

S

71. SOLICITANTE

DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO

INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

**No. 08-082047- -00000-0000**Fecha: 2008-08-06 16:34:59 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

10 Sept. 2007

SOLICITUD DE:

1

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

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **DOW AGROSCIENCES LLC**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América.Dirección: 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268,
Estados Unidos de AméricaDomicilio: Indianapolis, Indiana 46268,
Estados Unidos de América**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Michael, R. LOSO** ✓
11439 Sutton Place Drive,
Carmel, Indiana 46032,
Estados Unidos de América3. **Jim, X. HUANG** ✓
1538 Old Mill Circle,
Carmel, Indiana 46032,
Estados Unidos de América5. **Yuanming, ZHU**
13209 Aquamarine Drive,
Carmel, Indiana 46033,
Estados Unidos de América7. **Vidyadhar, B. HEGDE**
2532 Royal Boulevard,
Carmel, Indiana 46032,
Estados Unidos de América2. **Benjamin, M. NUGENT** ✓
5325 Michael Court,
Brownsburg, Indiana 46112,
Estados Unidos de América4. **Richard, B. ROGERS** ✓
250 Saint Anthony Street,
Mobile, Alabama 36603,
Estados Unidos de América6. **James, M. RENGA**
5801 North Central Avenue,
Indianapolis, Indiana 46220,
Estados Unidos de América8. **Joseph, J. DEMARK**
14269 Chariots Whisper Drive,
Westfield, Indiana 46074
Estados Unidos de América

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2007/003781Fecha: 9 de febrero de 2007Publicación Internacional No. WO 2007/095229 A3Fecha: 23 de agosto de 2007

6

Título (54)**SULFOXIMINAS DE (6-HALOALQUILPIRIDIN-3-IL)ALQUILO N- SUSTITUIDAS**
INSECTICIDAS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 213/026

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	<u>US</u> <u>US</u>	<u>10 de febrero de 2006</u> <u>7 de agosto de 2006</u>	<u>60/772,108</u> <u>60/836,044</u>

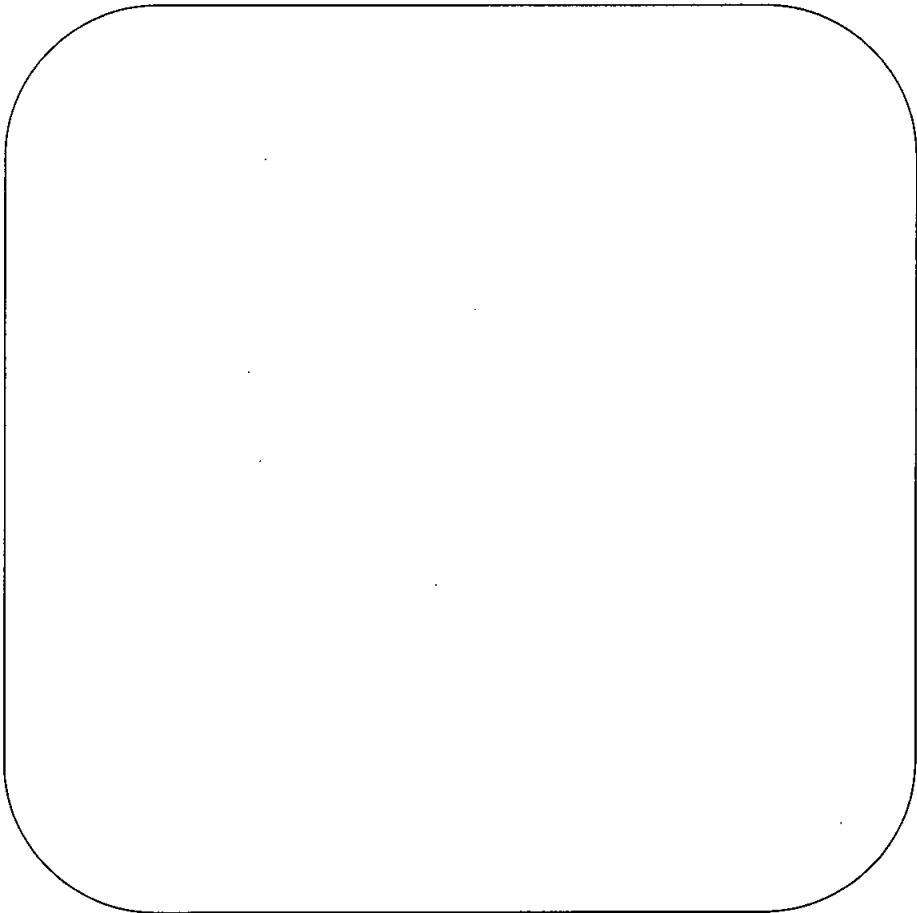
9 **Comprobante de pago No.:** 8-60,423 **Fecha:** 28 de julio de 2008

10 **Anexos:**

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

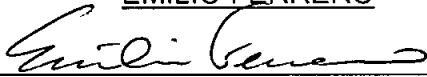
FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/095229 A3

Descripción:

Páginas 73 en el idioma original

Páginas 83 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

Documento de Traspaso, Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales registradas o pendientes de registro, licencias.

Assignment with Representation and Power- of- Attorney with notarial authentication and Apostille of granted or pending patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

DOCUMENTO DE TRASPASO,
REPRESENTACION Y PODERASSIGNMENT WITH REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEYYo, (nosotros), abajo firmado (s) ZENECA INC.I (we), the undersigned ZENECA INC.domiciliado (s) en 1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, E.U.A.of 1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, U.S.A.aquí llamado (s) CEDENTE(s), propietario(s) de la(s) marca
(s) en Colombiahereinafter the ASSIGNOR(s) owner of the trademark

como sigue:

in Colombia as follows:TROPHY, Reg. 122.558, clase 5;TROPHY, Reg. 122.558, class 5;declara(n) por el presente instrumento que cede(n) la(s) dicha (s)
marcadeclares by this document that assigns the mentioned
trademarka DOW AGROSCIENCES LLCto DOW AGROSCIENCES LLCsociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de Américaa corporation organized and existent under the laws of State of
Delaware, United States of Americadomiciliada en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, E.U.A.and domiciled in 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, U.S.A.

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

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

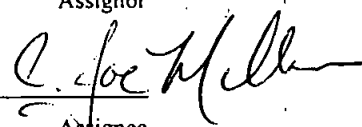
[Signature]
(Authorised Signatory)

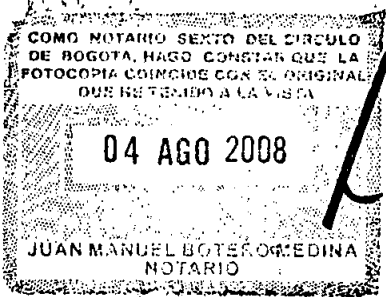
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados; para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con éstos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys-at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy Nov. 27, 2001
en Indianapolis, Indiana 46268 U.S.A.

Given and signed this 7/11/01
in Bucknell

	ZENECA INC.	
Cedente		Assignor
	DOW AGROSCIENCES LLC	
Cesionario		Assignee
	C. Joe Miller, Attorney-in-Fact	



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 7 días del mes de Noviembre
de 2001 ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de Diana Jane Collins
compareció(eron) personalmente _____

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

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 7 de Noviembre de 2001
Compareció(eron) ante mí
Diana Jane Collins

quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada ZENECA INC.

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos: *
ARTICULOS DE CONSTITUCION PRESENTADOS CON
EL SECRETARIO DE ESTADO EL 22 ABRIL, 1971.

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que ZENECA INC.

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes de l Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es
1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, E.U.A.

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

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) Collins

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

Ciudad Blackwell

Estado Inglaterra

Hoy 7 de Noviembre de 2001

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-182 (MINUTA 12.1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 7th day of November
2001 before me, a Notary Public or Attesting Official of
DIANA JANE COLLINS
personally appeared _____

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 7th day of November 2001
appeared before me
DIANA JANE COLLINS

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named
ZENECA INC.

I certify:

1. That I have seen the following documents: *

Certificate of Incorporation which was
filed with the Delaware Secretary of State
on April 22, 1971

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That ZENECA INC.

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is
1800 Concord Pike,
Wilmington, Delaware 19897, U.S.A.

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

2.4. That Mr.(Messrs.) COLLINS

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Blackwell

State England

This 7th day of November 2001

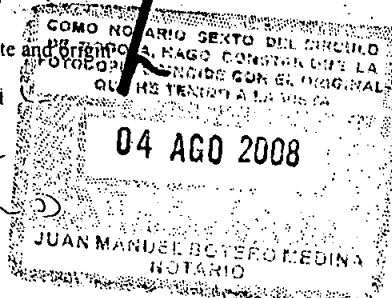
Notary Public or Attesting Official

Documents must be identified with date and origin

Notary Public

Blackwell

England



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:

This public document

2. has been signed by

3. acting in the capacity of

4. bears the seal/stamp of

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by A Brooker
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

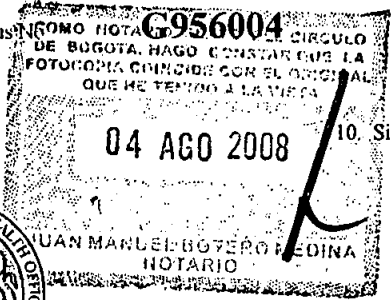
6. the/le 12 November 2001

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garbrah



[Handwritten signature]

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Sue Anne Gilroy
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Kathryn A. Broshous*
3. acting in the capacity of Circuit Court Clerk In & For *Marion County*
4. and bears the seal/stamp of Circuit Court Clerk In & For the State of Indiana

Certified

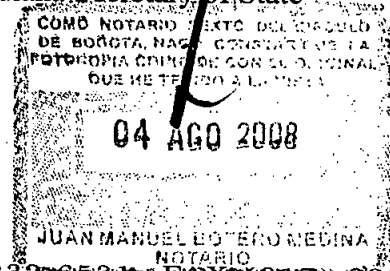
5. at Indianapolis, Indiana
6. the *Twenty-ninth Day of November, 2001*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2001- 10429
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Sue Anne Gilroy

Sue Anne Gilroy
Indiana Secretary of State



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de 200__ ante mí, Notario Público o Funcionario Autorizado
de _____
compareció(eron) personalmente _____

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

Notario Público o Funcionario Autorizado --Notary Public or Attesting Official

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy 27 de Noviembre de 2001
Compareció(eron) ante mí
C. Joe Miller

quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este
documento en representación de la Sociedad/compañía
denominada DOW AGROSCIENCES LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:*
- CERTIFICACION DE CONSTITUCION, 1 JULIO, 1997,
CERTIFICADO DE MODIFICACION, 1 OCTUBRE, 1997
RESOLUCION DE LA JUNTA, 23 OCTUBRE, 1991,
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO, 1997
2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que DOW AGROSCIENCES LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente
de acuerdo con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es _____
9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, E.U.A.

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

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) _____

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

Ciudad Indianapolis

Estado Indiana 46268 EEU

Hoy 27 Nov. de 200/1

Notario Público o Funcionario Autorizado -- Notary Public or Attesting Official

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen

© CAVELIER ABOGADOS
WPP0DE01-182 (MINUTA 12.1.2.6 USA)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this _____ day of _____
200__ before me, a Notary Public or Attesting Official of _____
personally appeared _____

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

Notary Public or Attesting Official

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 27 day of November 2001
appeared before me
C. Joe Miller

who(m) I know personally and who(m) signed this document as
representative(s) of the Corporation/Company named _____
DOW AGROSCIENCES LLC

I certify:

1. That I have seen the following documents:*
- Certificate of formation, dated July 1, 1997
Certificate of amendment, dated October 1, 1997
Board resolution, dated October 23, 1991
Board written consent, dated July 1, 1997
2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That DOW AGROSCIENCES LLC

is a Corporation/Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of State of Delaware,
United States of America

2.2. That the domicile of said Corporation/Company is _____
9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, U.S.A.

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

2.4. That Mr.(Messrs.) _____

is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis

State Indiana 46268 U.S.A.

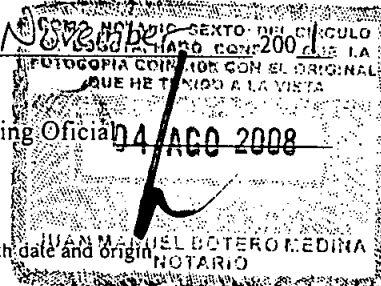
This 27 day of November 2001

Notary Public or Attesting Official

* Documents must be identified with date and origin

Kathryn A. Broshous
KATHRYN A. BROSHOUS
NOTARY PUBLIC
STATE OF INDIANA

My Commission Expires: July 31, 2008
Residing in Marion County

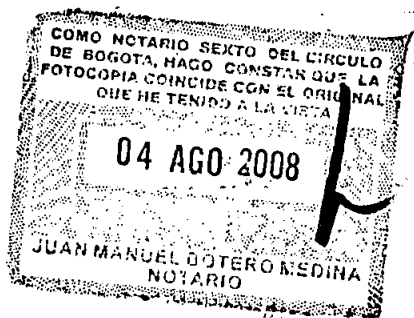


APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country:
This public document
2. has been signed by
3. acting in the capacity of
4. bears the seal/stamp of

Certified

5. at 6. the
7. by
8. No.
9. Seal/stamp 10. Signature
.....



TRADUCCIÓN OFICIAL 135/2001 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL APROBADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE LA REPÚBLICA DE COLOMBIA Y MEDIANTE EL CUAL ZENECA INC., EMPRESA DOMICILIADA EN 1800 CONCORD PIKE, WILMINGTON, DELAWARE 19897, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, AQUÍ LLAMADO EL CEDENTE, PROPIETARIO EN COLOMBIA DE LA MARCA SIGUIENTE : TROPHY, REG 122.558, CLASE 5 DECLARA POR EL PRESENTE QUE CEDE DICHA MARCA A DOW AGROSCIENCES LLC, EMPRESA CONSTITUIDA Y EXISTENTE BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, DOMICILIADA EN 9330 ZIONSVILLE ROAD, INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA, AQUI LLAMADA LA CESIONARIA, QUE POR EL PRESENTE ACEPTA DICHO TRASPASO Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832. EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 27 DE NOVIEMBRE DE 2001 EN INDIANAPOLIS, 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

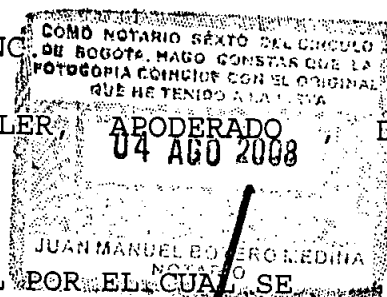
FIRMADO: CEDENTE, FIRMA ILEGIBLE, ZENECA INC.

FIRMADO: CESIONARIO, FIRMA: C. JOE MILLER,

AGROSCIENCES LLC.

CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA LA COMPARECENCIA DE DIANA JANE COLLINS, PARA FIRMAR

ESTE DOCUMENTO EN REPRESENTACIÓN DE ZENECA INC, ASÍ COMO LA EXISTENCIA LEGAL DE DICHA FIRMA Y SU DOMICILIO Y LA CAPACIDAD DE DIANA J COLLINS PARA OTORGAR ESTE PODER. BLACKWELL, INGLATERRA, 7 DE NOVIEMBRE DE 2001.



SELLO REALZADO FIJADO SOBRE PLÁSTICO DE COLOR ROJO EN FORMA DE ESTRELLA, EN CUYO CENTRO HAY UNA LEYENDA QUE REZA: NOTARIO PÚBLICO Y UN NOMBRE ILEGIBLE.

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por A. BROOKER

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO PÚBLICO

4. lleva el sello de dicho NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICADO

5. en LONDRES

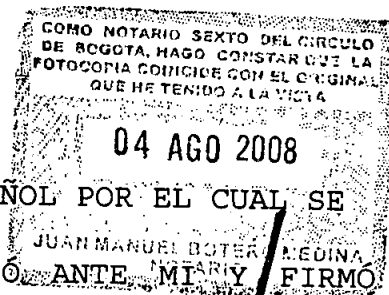
6. el 12 de noviembre de 2001

7. por el Secretario de estado principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Comunidad

8. Número G956004 ✓

9. Sello: Oficina extranjera y de la comunidad. Londres

10. Firma: J. Garbrah.



CERTIFICADO NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL POR EL CUAL SE CERTIFICA QUE C. JOE MILLER COMPARECIÓ ANTE MI Y FIRMÓ ESTE DOCUMENTO EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE DE LA EMPRESA LLAMADA DOW AGROSCIENCES LLC; QUE LA FIRMA DOW AGROSCIENCES LLC ES UNA EMPRESA LEGALMENTE CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE ACUERDO CON LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, ESTADOS UNIDOS Y SU DOMICILIO. ADEMÁS SE CERTIFICA QUE C. JOE MILLER ESTÁ AUTORIZADO PARA OTORGAR ESTE PODER. INDIANAPOLIS, INDIANA 46268, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, 27 DE NOVIEMBRE DE 2001.

Firmado: Kathryn A. Broshous, notario público, estado de Indiana.
Mi cargo vence el 31 de julio de 2008. Residente en el condado
Marion.

SECRETARIA DE ESTADO, ESTADO DE INDIANA

SUE ANNE GILROY, SECRETARIA DE ESTADO

THE STATE HOUSE, INDIANAPOLIS, INDIANA 46204, (317) 232-6531. FAX
(317) 233-3283

APOSTILLA:

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por KATHRYN A. BROSHOUS

3. quien actúa en su calidad de SECRETARIA DE LA CORTE DEL
CIRCUITO PARA EL CONDADO DE MARION

4. lleva el sello de SECRETARIA DE LA CORTE DEL CIRCUITO PARA
EL ESTADO DE INDIANA

CERTIFICADO

5. en Indianapolis, Indiana

6. el 29 de noviembre de 2001

7. por el Secretario de estado de Indiana 2008

8. Número A2001-10429 ✓

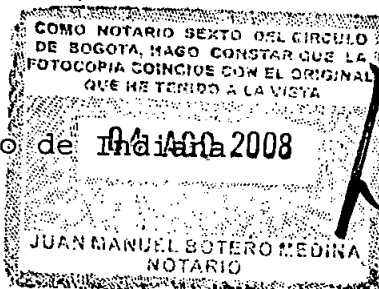
9. Sello realzado fijado sobre papel dorado brillante en forma
de estrella en cuyo centro se lee: Sello del estado de
Indiana, 1816 y donde hay también un paisaje rural

Firma: Sue Anne Gilroy, secretario de estado de Indiana

COLO-10975-704-001-8

WPCL002G ID 2934

Bogotá, 17 de diciembre de 2001



Eduardo Calado N.
Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - INGLIS
Reg. 541 Febrero de 1977

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LAS ANTERIORES FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Pablo Menendez Barajas

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 18 DIC. 2001



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 DEC 18 A 11:42

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Calderon
365020
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 AGO 2001

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

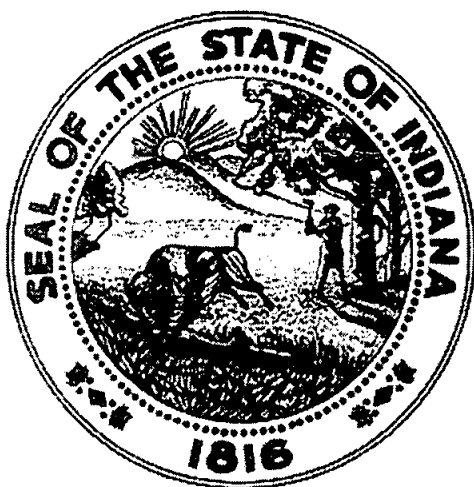
APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

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

CERTIFIED

5. at Indianapolis, Indiana
6. this the *Fifteenth* day of *July*, 2008
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2008 - 13128
9. Seal/Stamp:
10. Signature:



Todd Rokita

Todd Rokita
Indiana Secretary of State

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

TRUE COPY

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME,

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

Signed this 10th day of July, 2008

Melanie S. Bradley
Melanie S. Bradley

NOTARIAL CERTIFICATE

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

On this 10th day of July, 2008 personally appeared before me,

Melanie S. Bradley

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

SEAL

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

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

This Assignment 110 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 110 number and R/Date.
FORM 110 (R 5/97)

INDIVIDUAL ASSIGNMENT AND INVENTOR'S DECLARATION

(with Priority Rights)

I/we verily believe I am/we are the original, first and sole/joint inventor(s) of the subject matter which is embraced by and for which a patent is sought on the invention entitled: **INSECTICIDAL N-SUBSTITUTED (6-HALOOALKYLPYRIDIN-3-YL)-ALKYL SULFOXIMINES**

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

Dow AgroSciences LLC
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268-1054

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

Priority Number	Filing Date	Filing Country
60/772,108	February 10, 2006	United States of America
60/836,044	August 7, 2006	United States of America

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

Application Number	Filing Date	Filing Country
11/704,842	February 9, 2007	United States of America

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

Subscribed and Declared by me/us:

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 12th day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007
Signature: Michael R. Loso
Full Name: Michael R. Loso
Residence: 11439 Sutton Place Drive
Carmel, Indiana 46032
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 12th day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007
Signature: Benjamin M. Nugent
Full Name: Benjamin M. Nugent
Residence: 5325 Michael Court
Brownsburg, Indiana 46112
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 9th day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007
Signature: Jim X. Huang
Full Name: Jim X. Huang
Residence: 1538 Old Mill Circle
Carmel, Indiana 46032
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Mobile, Alabama
this 27 day of February, 20 07
Effective as of February 9, 2007
Signature: Richard B. Rogers
Full Name: Richard B. Rogers
Residence: 250 Saint Anthony Street
Mobile, Alabama 36603
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: (retired from) Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

(X) Additional names and signatures are attached.

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 12 day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007

Signature: [Signature]
Full Name: Yuanming Zhu
Residence: 13209 Aquamarine Drive
Carmel, Indiana 46033
Country: United States of America
Citizenship: People's Republic of China
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 9th day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007

Signature: [Signature]
Full Name: James M. Renga
Residence: 5801 North Central Avenue
Indianapolis, Indiana 46220
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 13 day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007

Signature: [Signature]
Full Name: Vidyadhar B. Hegde
Residence: 2532 Royal Boulevard
Carmel, Indiana 46032
Country: United States of America
Citizenship: India
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: Indianapolis, Indiana United States of America
this 12th day of March, 20 07
Effective as of February 9, 2007

Signature: [Signature]
Full Name: Joseph J. DeMark
Residence: 14269 Chariots Whisper Drive
Westfield, Indiana 46074
Country: United States of America
Citizenship: United States of America
P.O. Address: Same as residence
Employed By: Dow AgroSciences LLC
Of Country: United States of America

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

At: _____
this _____ day of _____, 20 _____

Signature: _____
Full Name: _____
Residence: _____

Country: _____
Citizenship: _____
P.O. Address: Same as residence
Employed By: _____
Of Country: _____

[illegible]

FORM 220

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 12th day of March, 2007, personally appeared before me,
Michael R. Loso

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

SEAL

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

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 12th day of March, 2007, personally appeared before me,
Benjamin M. Nugent

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

SEAL

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

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 9th day of March, 2007, personally appeared before me,
Jim X. Huang

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

SEAL

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

This Assignment 222 is in the ENGLISH language and has the same meaning in other languages with the same 222 number and R/Date

FORM 222

Docket Ref. 64,710A

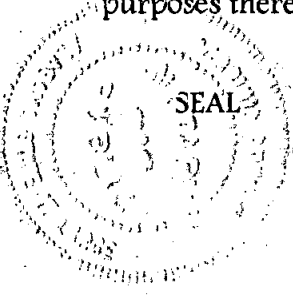
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF Alabama) SS
County/Parish of Mobile)

On this 27th day of February, 2007, personally appeared

Richard B. Rogers

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



Notary Public: Virginia Durran
State/County: Alameda
My Commission Expires: 1-1-11

EXPIRES: July 30, 2008

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 12th day of March, 2007, personally appeared before me,
 Yuanming Zhu

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

SEAL

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

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 9th day of March, 2007, personally appeared before me,
 James M. Renga

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

SEAL

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

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

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

On this 13th day of March, 2007, personally appeared before me,
 Vidyadhar B. Hegde

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

SEAL

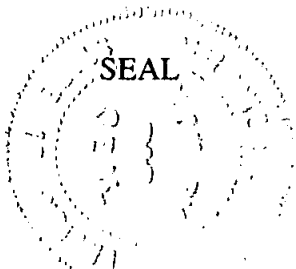
Melanie S. Bradley
 MELANIE S. BRADLEY
 NOTARY PUBLIC, MARION COUNTY, INDIANA
 MY COMMISSION EXPIRES NOVEMBER 2, 2012

NOTARIAL CERTIFICATE (Individual)

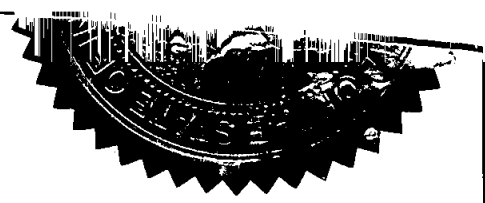
UNITED STATES OF AMERICA)
STATE OF INDIANA) SS
County/Parish of Marion)

On this 12th day of March, 20 07, personally appeared before me,
Joseph J. DeMark

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



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



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

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

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

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

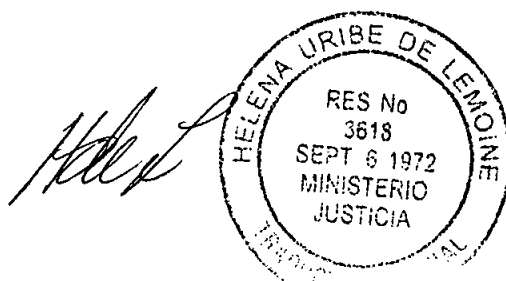
**SULFOXIMINAS DE (6-HALODQUILPIRIDIN-3 – IL) ALQUILO N-SUSTITUIDOS
INSECTICIDAS**

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

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

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

Prioridad No.	Fecha de Radicación	Pais de Radicación
60/772.108	10 de Febrero de 2006	Estados Unidos de América
60/836.044	7 de Agosto de 2006	Estados Unidos de América



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

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

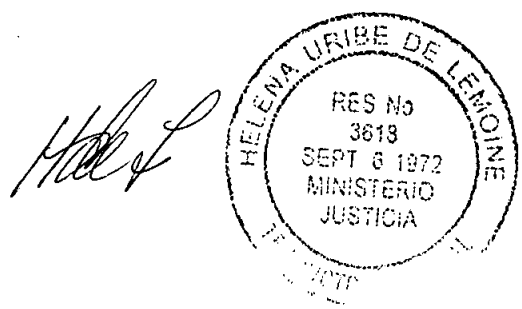
No. de Solicitud.	Fecha de Radicación	País de Radicación
11/704.842	9 de Febrero de 2007	Estados Unidos de América

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

SUSCRITO Y DECLARADO POR NOSOTROS:

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 12 de Marzo de 2007
 Efectiva el 9 de Febrero de 2007
 Firmado: MICHAEL R.LOSO
 Nombre: MICHAEL R. LOSO
 Residencia : 11439 Sutton Place Drive
 Carmel, Indiana 46032
 País: Estados Unidos de América
 Ciudadano de: Estados Unidos de América
 Código postal Igual a la residencia
 Empleado de: Dow AgroSciences LLC
 País: Estados Unidos de América



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 12 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: BENJAMIN M.NUGENT

Nombre: BENJAMIN M. NUGENT

Residencia : 5325 Michael Court
Brownsburg, Indiana 46112

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 9 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: JIM X. HUANG

Nombre: JIM X. HUANG

Residencia : 1538 Old Mill Circle
Carmel, Indiana 46032

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Mobile, Alabama

Este día 27 de Febrero de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: RICHARD B. ROGERS

Nombre: RICHARD B. ROGERS

Residencia : 250 Saint Anthony Street
Mobile, Alabama 36603

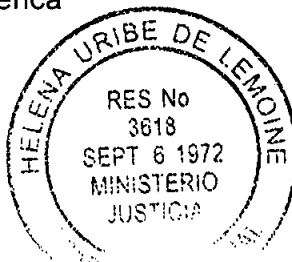
País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: (retirado de) Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 12 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: YUANMING ZHU

Nombre: YUANMING ZHU

Residencia : 13209 Aquamarine Drive
Carmel, Indiana 46033

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: República Popular de China

Código postal Igual a la residencia

Empelado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 9 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: JAMES M. RENG

Nombre: JAMES M. RENG

Residencia : 5801 North central Avenue
Indianapolis, Indiana 46220

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empelado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 13 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: VIDYADHAR B. HEGDE

Nombre: VIDYADHAR B. HEGDE

Residencia : 2532 Royal Boulevard
Carmel, Indiana 46032

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: India

Código postal Igual a la residencia

Empelado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América




TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

En: Indianápolis, Indiana, Estados Unidos de América

Este día 12 de Marzo de 2007

Efectiva el 9 de Febrero de 2007

Firmado: JOSEPH J. DEMARK

Nombre: JOSEPH J. DEMARK

Residencia : 14269 Chariots Whisper Drive
Westfield, Indiana 46074

País: Estados Unidos de América

Ciudadano de: Estados Unidos de América

Código postal Igual a la residencia

Empleado de: Dow AgroSciences LLC

País: Estados Unidos de América

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 12 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **MICHAEL L. ROSO** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 12 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **BENJAMIN M. NUGENT** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 9 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **JIM X. HUANG** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE ALABAMA - CONDADO DE MOBILE

A los 21 días del mes de Febrero de 2007 personalmente compareció ante mí **RICHARD B. ROGERS** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

FIRMADO: **VIRGINIA DUNNAN**, NOTARIO PUBLICO, ESTADO DE ALABAMA, ,
CONDADO DE MOBILE, CON COMISION HASTA EL 30 DE JULIO DE 2008.
HAY SELLO DEL NOTARIO.

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 12 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **YUANMING ZHU** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 9 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **JAMES M. RENGA** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 13 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **VIDYADHAR B. HEGDE** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

CERTIFICADO NOTARIAL
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
ESTADO DE INDIANA - CONDADO DE MARION

A los 12 días del mes de Marzo de 2007 personalmente compareció ante mí **JOSEPH J. DEMARK** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-..

Dow AgroSciences LLC Caso NO. 64710A CO

COPIA VERDADERA

A TODOS A QUIENES LOS PRESENTES LLEGUEN

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

Firmado este día 10 DE JULIO DE 2008

FIRMADO: MELANIE S. BRADLEY

CERTIFICADO NOTARIAL

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

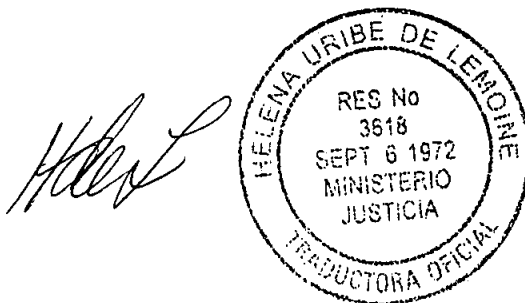
ESTADO DE INDIANA

CONDADO DE MARION

A los 10 días del mes de Julio de 2008 personalmente compareció ante mí **MELANIE S. BRADLEY** a quien conozco o se identificó ante mí como la persona que ejecutó el anterior documento y reconoció que el mismo es su acto libre para los usos y fines allí expresados.

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

HAY SELLO DEL NOTARIO.



TRADUCCION OFICIAL NO.722/2008-...

ESTADO DE INDIANA
DESPACHO DEL SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAIS: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

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

CERTIFICADO

5. EN: INDIANAPOLIS, INDIANA.
6. EL: 15 DE JULIO DE 2008
7. POR: EL SECRETARIO DEL ESTADO DE INDIANA
8. BAJO EL NO: **A2008 – 13128**
9. SELLO: ESTADO DE INDIANA
10. FIRMADO: TODD ROKITA. SECRETARIO DEL ESTADO DE INDIANA

LA TRADUCTORA OFICIAL

Helena Uribe de Lemoine

HELENA URIBE DE LEMOINE



MINISTERIO DE JUSTICIA
SECRETARIA DE ESTADO
DE INDIANA
700 AGO - A 11:58
JOS DE LEGISLACIONES
DUGO D.C.
801345
Helena de Uribe
RESPONSABILIDAD
DEL TEND
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEND

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 August 2007 (23.08.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/095229 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 213/26 (2006.01)

(74) Agent: **MIXAN, Craig, E.**; Dow AgroSciences LLC,
9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/003781

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 9 February 2007 (09.02.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/772,108 10 February 2006 (10.02.2006) US
60/836,044 7 August 2006 (07.08.2006) US

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

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

(72) Inventors: **LOSO, Michael, R.**; 11439 Sutton Place Drive, Carmel, IN 46032 (US). **NUGENT, Benjamin, M.**; 5325 Michael Court, Brownsburg, IN 46112 (US). **HUANG, Jim, X.**; 1538 Old Mill Circle, Carmel, IN 46032 (US). **ROGERS, Richard, B.**; 250 Saint Anthony Street, Mobile, AL 36603 (US). **ZHU, Yuanming**; 13209 Aquamarine Drive, Carmel, IN 46033 (US). **RENGA, James, M.**; 5801 North Central Avenue, Indianapolis, IN 46220 (US). **HEGDE, Vidyadhar, B.**; 2532 Royal Boulevard, Carmel, IN 46032 (US). **DEMARK, Joseph, J.**; 14269 Chariots Whisper Drive, Westfield, IN 46074 (US).

Published:

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

(88) Date of publication of the international search report:
22 November 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **INSECTICIDAL N-SUBSTITUTED (6-HALOALKYLPYRIDIN-3-YL)ALKYL SULFOXIMINES**

(57) Abstract: *N*-Substituted (6-haloalkylpyridin-3-yl)alkyl sulfoximines are effective at controlling insects.

WO 2007/095229 A3

31

INSECTICIDAL *N*-SUBSTITUTED (6-HALOALKYLPYRIDIN-3-YL)ALKYL
SULFOXIMINES

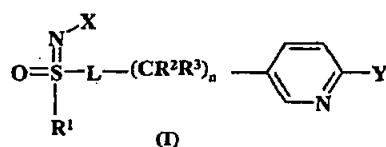
This application claims the benefit of United States Provisional
Applications Serial Number 60/772,108 filed on February 10, 2006 and
5 60/836,044 filed on August 7, 2006.

The present invention concerns novel *N*-substituted (6-haloalkylpyridin-3-
yl)alkyl sulfoximines and their use in controlling insects and certain other
invertebrates, particularly aphids and other sucking insects. This invention also
includes new synthetic procedures for preparing the compounds, pesticide
10 compositions containing the compounds, and methods of controlling insects using
the compounds.

There is an acute need for new insecticides. Insects are developing
resistance to the insecticides in current use. At least 400 species of arthropods are
resistant to one or more insecticides. The development of resistance to some of
15 the older insecticides, such as DDT, the carbamates, and the organophosphates, is
well known. But resistance has even developed to some of the newer pyrethroid
insecticides. Therefore a need exists for new insecticides, and particularly for
compounds that have new or atypical modes of action.

U.S. Patent Application Publication 2005/0228027 A1 describes certain
20 sulfoximine compounds including some containing (6-alkylpyridin-3-yl)alkyl
groups and their use in controlling insects. It has now been discovered that (6-
haloalkylpyridin-3-yl)alkyl sulfoximines have greatly improved activity.

This invention concerns compounds useful for the control of insects,
especially useful for the control of aphids and other sucking insects. More
25 specifically, the invention concerns compounds of the formula (I)



wherein

X represents NO₂, CN or COOR⁴;

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

R¹ represents (C₁-C₄) alkyl;

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

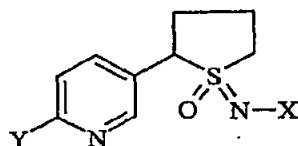
n is an integer from 0-3;

10 Y represents (C₁-C₄) haloalkyl; and

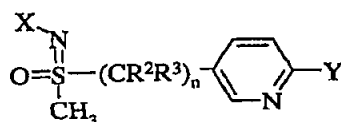
R⁴ represents (C₁-C₃) alkyl.

Preferred compounds of formula (I) include the following classes:

- (1) Compounds of formula (I) wherein X is NO₂ or CN, most preferably CN.
- 15 (2) Compounds of formula (I) wherein Y is CF₃.
- (3) Compounds of formula (I) wherein R² and R³ independently represent hydrogen, methyl or ethyl.
- (4) Compounds of formula (I) wherein R¹, S and L taken together form a saturated 5-membered ring, and n is 0, i.e., having the structure



(5) Compounds of formula (I) wherein R^1 represents CH_3 and L represents a single bond, i.e., having the structure



5 wherein $n=1-3$, most preferably $n=1$.

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

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

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

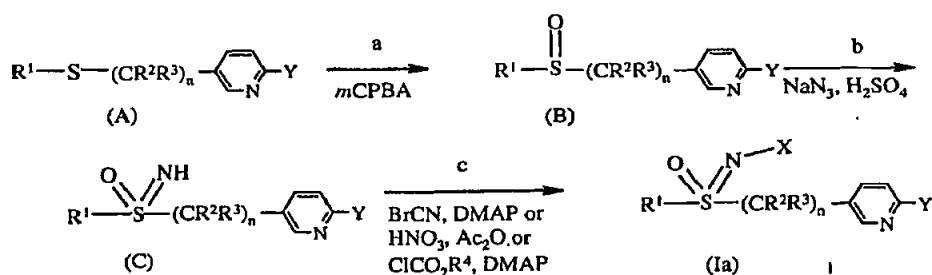
15 Unless specifically limited otherwise, the term alkyl (including derivative terms such as alkoxy), as used herein, include straight chain, branched chain, and cyclic groups. Thus, typical alkyl groups are methyl, ethyl, 1-methylethyl, propyl, 1,1-dimethylethyl, and cyclopropyl. The term haloalkyl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

34

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

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

Scheme A



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

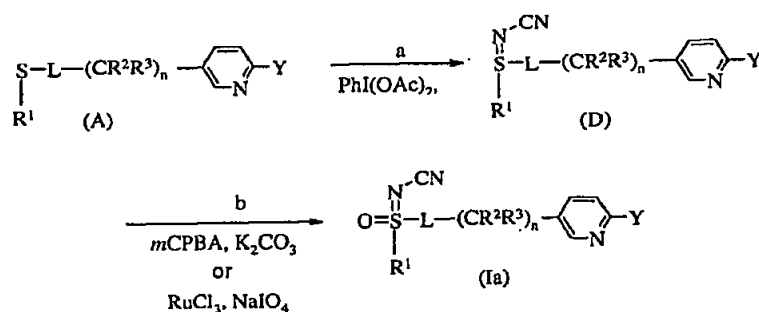
In step *b* of Scheme A, sulfoxide (B) is iminated with sodium azide in the presence of concentrated sulfuric acid in an aprotic solvent under heating to

provide sulfoximine of formula (C). In most cases, chloroform is the preferred solvent for this reaction.

In step *c* of Scheme A, the nitrogen of sulfoximine (C) can be either cyanated with cyanogen bromide in the presence of a base, or nitrated with nitric acid in the presence of acetic anhydride under mildly elevated temperature, or carboxylated with alkyl (R⁴) chloroformate in the presence of base such as 4-dimethylaminopyridine (DMAP) to provide *N*-substituted sulfoximine (Ia). Base is required for efficient cyanation and carboxylation and the preferred base is DMAP, whereas sulfuric acid is used as catalyst for efficient nitration reaction.

The compounds of formula (Ia), wherein X represents CN and R¹, R², R³, R⁴ and Y are as previously defined, can be prepared by the mild and efficient method illustrated in Scheme B.

Scheme B



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

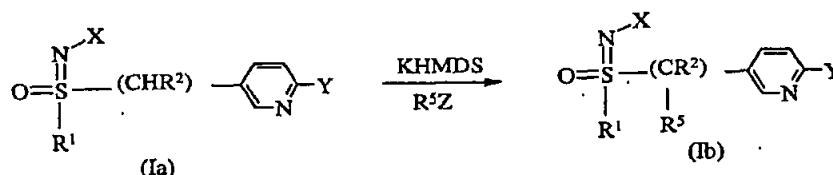
In step *b* of Scheme B, the sulfilimine (D) is oxidized with *m*CPBA. A base such as potassium carbonate is employed to neutralize the acidity of *m*CPBA.

Protic polar solvents such as ethanol and water are used to increase the solubility of the sulfilimine starting material and the base employed. The sulfilimine (D) can also be oxidized with aqueous sodium or potassium periodinate solution in the presence of catalyst ruthenium trichloride hydrate or similar catalyst. The organic solvent for this catalysis can be polar aprotic solvent such as CH₂Cl₂, chloroform, or acetonitrile.

The α -carbon of the *N*-substituted sulfoximine of formula (Ia), i.e., $n=1$, $R^3 = H$ in the (CR²R³) group adjacent to the *N*-substituted sulfoximine function can be further alkylated or halogenated (R⁵) in the presence of a base such as potassium hexamethyldisilamide (KHMDs) to give *N*-substituted sulfoximines of formula (Ib), wherein R¹, R², R³, R⁴, X, L and Y are as previously defined and Z is an appropriate leaving group, as illustrated in Scheme C. The preferred leaving groups are iodide (R⁵ = alkyl), benzenesulfonimide (R⁵ = F), tetrachloroethene (R⁵ = Cl), and tetrafluoroethene (R⁵ = Br).

15

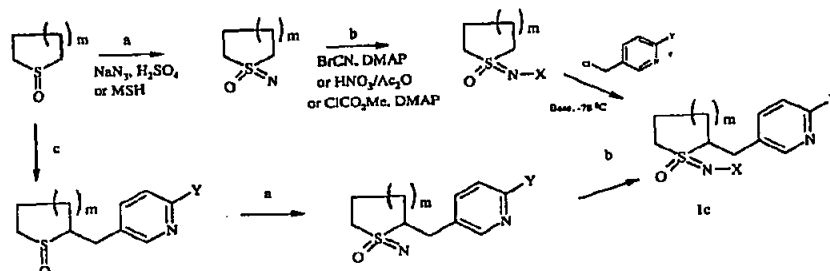
Scheme C



Sulfoximine compounds of formula (Ic) wherein R¹, S and L taken together form a saturated 4-, 5- or 6-membered ring and $n=1$ can be prepared by the methods illustrated in Scheme D wherein X and Y are as previously defined and m is 0, 1, or 2.

37

Scheme D



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

In step *b* of Scheme D, similar to step *c* of Scheme A, the nitrogen of sulfoximine can be either cyanated with cyanogen bromide, or nitrated with nitric acid followed by treatment with acetic anhydride under refluxing conditions, or carboxylated with methyl chloroformate in the presence of base such as DMAP to provide *N*-substitued cyclic sulfoximine. Base is required for efficient cyanation and carboxylation and the preferred base is DMAP, whereas sulfuric acid is used as catalyst for efficient nitration reaction.

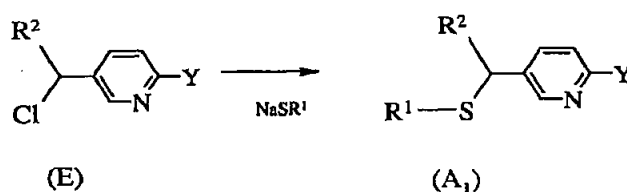
In step *c* of Scheme D, the α -carbon of *N*-substitued sulfoximine can be alkylated with a heteroaromatic methyl halide in the presence of a base such as KHMDS or butyl lithium (BuLi) to give the desired *N*-substitued sulfoximines. The preferred halide can be bromide, chloride or iodide.

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

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

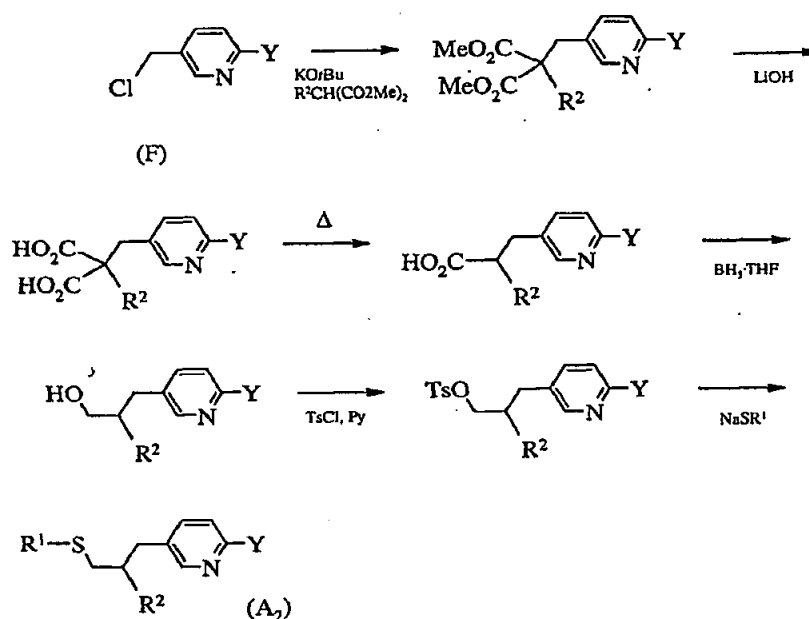
In Scheme E, the sulfide of formula (A₁), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=1, and R³ = H, can be prepared from the chloride of formula (E) by nucleophilic substitution with the sodium salt of an alkyl thiol.

Scheme E



In Scheme F, the sulfide of formula (A₂), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=3, and R³ = H, can be prepared from the chloride of formula (F) by reacting with a 2-mono substituted methyl malonate in the presence of base such as potassium *tert*-butoxide to provide 2,2-disubstituted malonate, hydrolysis under basic conditions to form a diacid, decarboxylation of the diacid by heating to give a monoacid, reduction of the monoacid with borane-tetrahydrofuran complex to provide an alcohol, tosylation of the alcohol with toluenesulfonyl chloride (tosyl chloride) in the presence of a base like pyridine to give a tosylate and replacement of the tosylate with the sodium salt of the desired thiol.

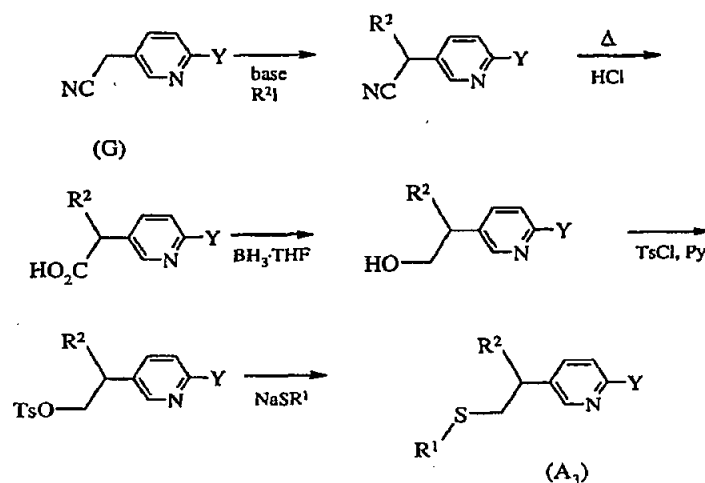
Scheme F



- In Scheme G, the sulfide of formula (A₃), wherein R¹, R² and Y are as previously defined, n=2, and R³ = H, can be prepared from the nitrile of formula (G) by deprotonation with a strong base and alkylation with an alkyl iodide to give
- 5 (G) by deprotonation with a strong base and alkylation with an alkyl iodide to give α-alkylated nitrile, hydrolysis of the α-alkylated nitrile in the presence of a strong acid like HCl to give an acid, reduction of the acid with borane-tetrahydrofuran complex to provide an alcohol, tosylation of the alcohol with tosyl chloride in the presence of a base like pyridine to give a tosylate and replacement of the tosylate
- 10 with the sodium salt of the desired thiol.

40

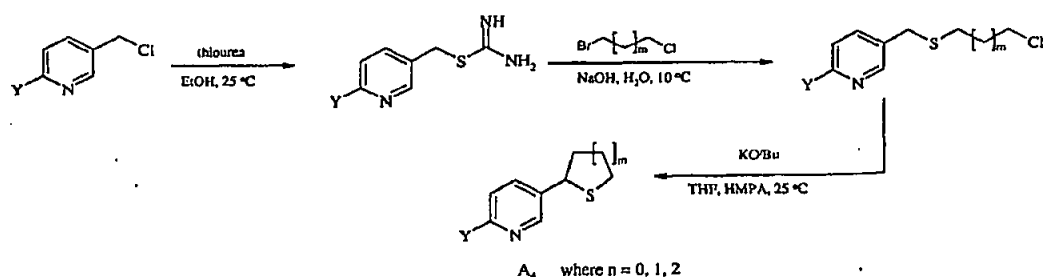
Scheme G



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

10

Scheme H

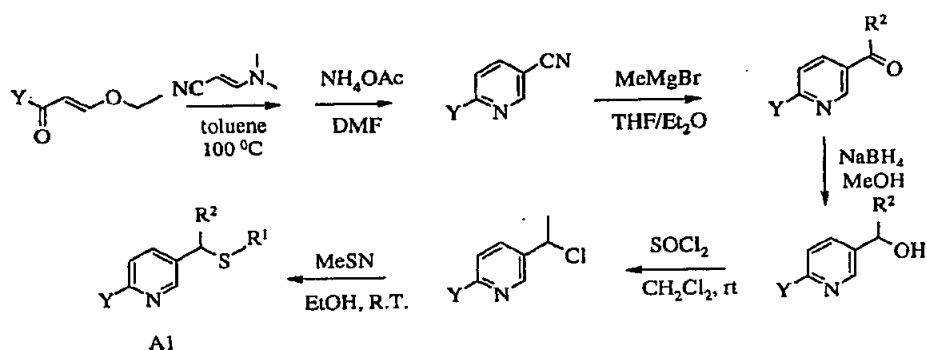


Sulfides of formula (A₁), wherein R¹, R² = CH₃, Y as previously defined, and R³ = H, can be prepared alternatively via methods illustrated in Scheme I.

41

- Accordingly, the appropriate enone is coupled with dimethyl-aminoacrylonitrile and cyclized with ammonium acetate in DMF to yield the corresponding 6-substituted nicotinonitrile. Treatment with methylmagnesium bromide, reduction with sodium borohydride, chlorination with thionyl chloride, and nucleophilic substitution with the sodium salt of an alkyl thiol provide desired sulfides (A₁).

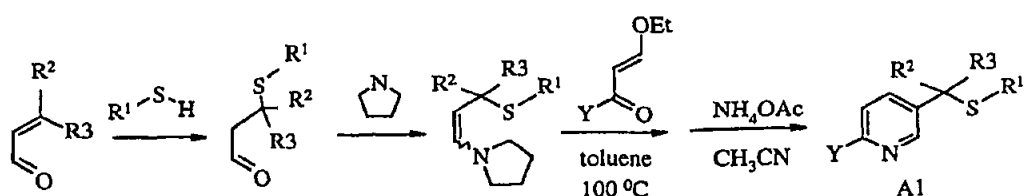
Scheme I



- Sulfides of formula (A₁), wherein R¹ = methyl or ethyl, R² and R³ independently represent hydrogen, methyl or ethyl, and Y is as previously defined can be prepared via a variation of Scheme I, depicted in Scheme J, wherein enamines, formed from the addition of an amine, e.g., pyrrolidine, with the Michael adduct of certain sulfides with appropriately substituted α,β -unsaturated aldehydes, are coupled with substituted enones and cyclized with ammonium acetate in acetonitrile to yield the desired sulfides (A₁).

15

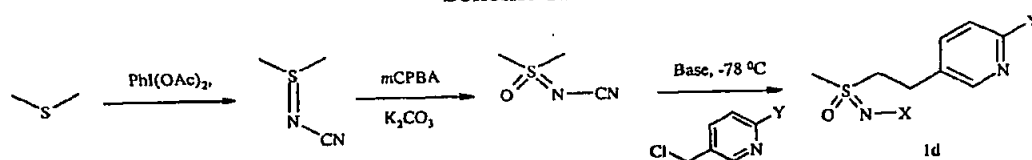
Scheme J



Sulfoximine compounds of the formula (Id) wherein n = 2, R¹ and R² are hydrogen, L is a single bond, and X and Y are as previously defined can be

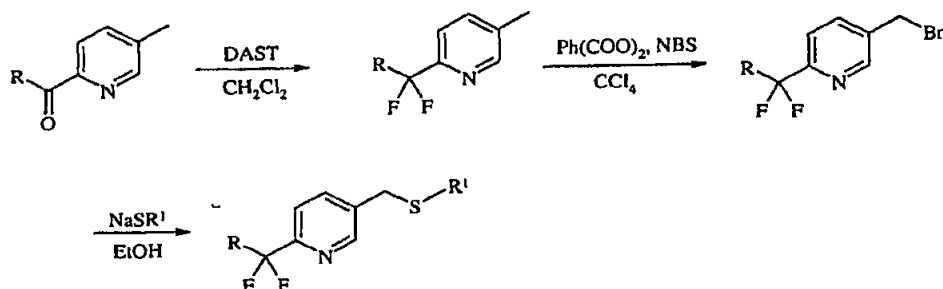
prepared by the method illustrated in Scheme K. Dimethylsulfide is oxidized with iodobenzene diacetate in the presence of cyanamide at 0 °C to give the corresponding sulfilimine. The reaction can be carried out in a polar aprotic solvent like CH₂Cl₂ or THF. The sulfilimine is then oxidized with *m*CPBA. A base such as potassium carbonate is employed to neutralize the acidity of *m*CPBA. Protic polar solvents such as ethanol and water are used to increase the solubility of the sulfilimine starting material and the base employed. The α-carbon of the *N*-substituted sulfoximine can be alkylated with a heteroaromatic methyl halide in the presence of a base such as KHMDS or butyl lithium (BuLi) to give the desired *N*-substituted sulfoximine. The preferred halide can be bromide, chloride or iodide.

Scheme K

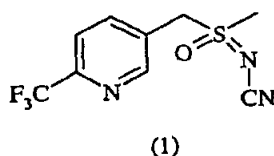


In Scheme L, sulfides of formula (A₁), wherein Y is a fluoroalkyl group, R¹ is as previously defined, and n=1 can be prepared from the 6- acylpyridine or 6-formyl pyridine by reaction with diethylaminosulfur trifluoride (DAST). Subsequent halogenation of the 3-methyl group with NBS followed by nucleophilic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

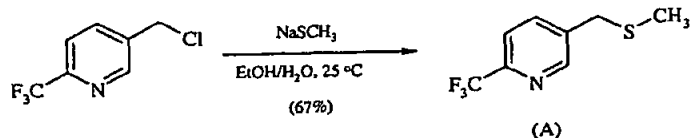
Scheme L

Examples

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



(A)

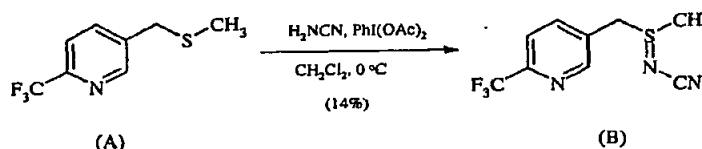


- To a solution of 3-chloromethyl-6-(trifluoromethyl)pyridine (5.1 g, 26
 10 mmol) in dimethyl sulfoxide (DMSO; 20 mL) was added in one portion sodium
 thiomethoxide (1.8 g, 26 mmol). A violent exothermic reaction was observed
 which resulted in the reaction turning dark. The reaction was stirred for 1 hr, then
 additional sodium thiomethoxide (0.91 g, 13 mmol) was added slowly. The
 reaction was stirred overnight, after which it was poured into H_2O and several
 15 drops of conc. HCl were added. The mixture was extracted with Et_2O (3 x 50 mL)
 and the organic layers combined, washed with brine, dried over MgSO_4 and
 concentrated. The crude product was purified by chromatography (Prep 500, 10

44

percent acetone/hexanes) to furnish the sulfide (A) as a pale yellow oil (3.6 g, 67 percent). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H); GC-MS: mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 207. Found 207.

(B)

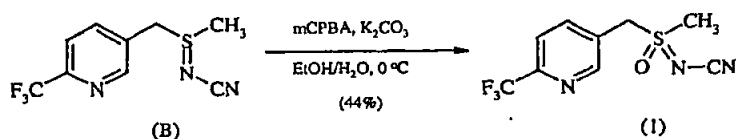


5

To a solution of sulfide (A) (3.5 g, 17 mmol) and cyanamide (1.4 mg, 34 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL) at 0 °C was added iodobenzenediacetate (11.0 g, 34 mmol) all at once. The reaction was stirred for 30 min, then allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 (50 mL) and washed with H_2O . The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4 x 50 mL), and the combined CH_2Cl_2 and ethyl acetate layers dried over MgSO_4 and concentrated. The crude product was triturated with hexanes and purified by chromatography (chromatotron, 60 percent acetone/hexanes) to furnish the sulfilimine (B) as a yellow gum (0.60 g, 14 percent). IR (film) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 2.9 (s, 3H); LC-MS (ESI): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.04. Found 248.

15

(C)



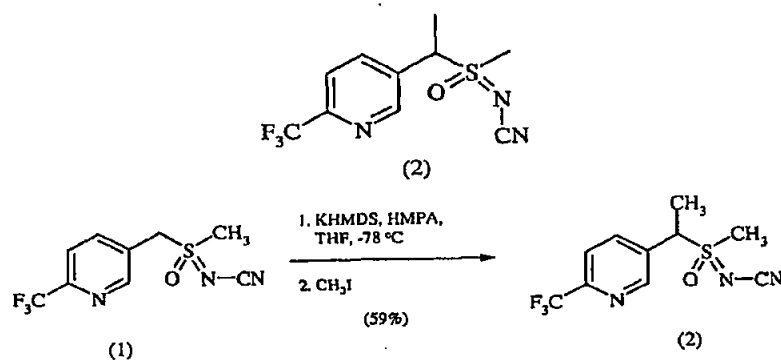
To a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (mCPBA; 80 percent, 1.0 g, 4.9 mmol) in EtOH (10 mL) at 0 °C was added a solution of K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol)

20

45

in H₂O (7 mL). The solution was stirred for 20 min, then a solution of sulfilimine (B) (0.60 g, 2.4 mmol) in EtOH (20 mL) was added all at once. The reaction was stirred at 0 °C for 30 min, then allowed to warm to room temperature over the course of 1 hr. The reaction was then quenched with aq. sodium bisulfite and the mixture was concentrated to remove ethanol. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers dried over MgSO₄ and concentrated. The crude product was purified by chromatography (chromatotron, 50 percent acetone/hexanes) to furnish the sulfoximine (1) as an off-white solid (0.28 g, 44 percent). Mp = 135-137 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₉H₉F₃N₃OS [M+H]⁺ 264.04. Found 263.92.

Example II. Preparation of [1-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (2).



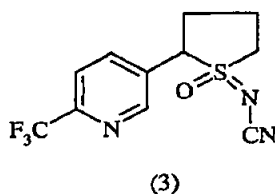
15

To a solution of sulfoximine (1) (50 mg, 0.19 mmol) and hexamethylphosphoramide (HMPA; 17 μL, 0.10 mmol) in tetrahydrofuran (THF; 2 mL) at -78 °C was added potassium hexamethyldisilazane (KHMDS; 0.5 M in toluene, 420 μL, 0.21 mmol) dropwise. The solution was stirred at -78 °C for an additional 20 min, after which iodomethane (13 μL, 0.21 mmol) was added. The reaction was allowed to warm to room temperature over the course of 1 hr, after which it was quenched with satd. aq. NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The

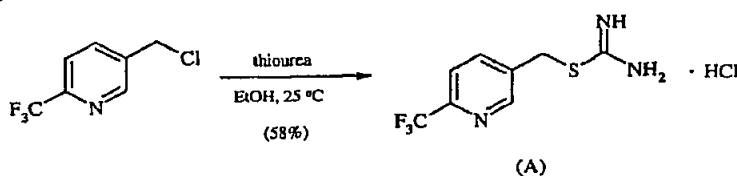
20

organic layer was dried over Na_2SO_4 , concentrated, and the crude product purified by chromatography (chromatotron, 70 percent acetone/ CH_2Cl_2) to furnish the sulfoximine (2) as a 2:1 mixture of diastereomers (colorless oil; 31 mg, 59 percent). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (major diastereomer) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); (minor diastereomer) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.06. Found 278.05.

Example III. Preparation of 2-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)-1-oxido-tetrahydro-1H-1 λ^4 -thien-1-ylidenecyanamide (3)

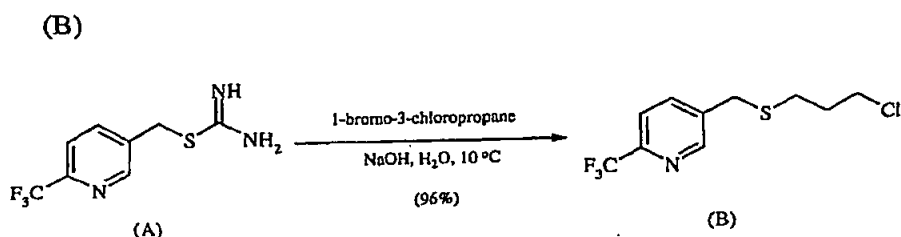


(A)

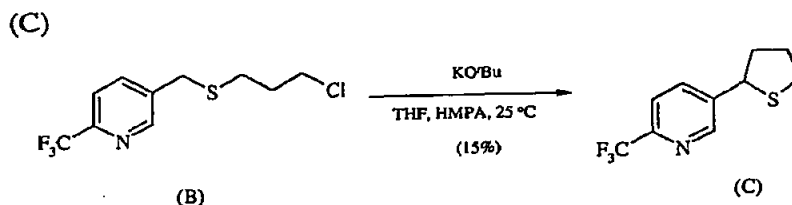


To a suspension of thiourea (1.2 g, 16 mmol) in EtOH (25 mL) was added a solution of 3-chloromethyl-6-(trifluoromethyl)pyridine in EtOH (10 mL). The suspension was stirred at room temperature for 2 days, during which a white precipitate formed. The precipitate was filtered to give the desired amidine hydrochloride as a white solid (2.4 g, 58 percent). Mp = 186-188 °C. No further attempt was made to purify the product. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.9 (bs, 4H), 8.4 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.2 (s, 2H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.05. Found 236.01.

47



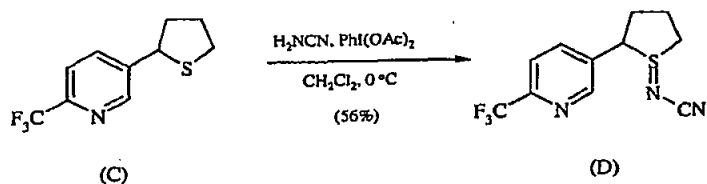
To a solution of amidine hydrochloride (A) (1.8 g, 6.8 mmol) in H₂O (12 mL) at 10 °C was added 10 N NaOH (0.68 mL, 6.8 mmol), which resulted in the formation of a white precipitate. The suspension was heated at 100 °C for 30 min, then cooled back down to 10 °C. Additional 10 N NaOH (0.68 mL, 6.8 mmol) was then added, followed by 1-bromo-3-chloropropane (0.67 mL, 6.8 mmol) all at once. The reaction was stirred at room temperature overnight, then extracted with CH₂Cl₂. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish the sulfide (B) as a colorless oil (1.7 g, 96 percent). No further attempt was made to purify the product. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.8 (s, 2H), 3.6 (t, 2H), 2.6 (t, 2H), 2.0 (quint, 2H).



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

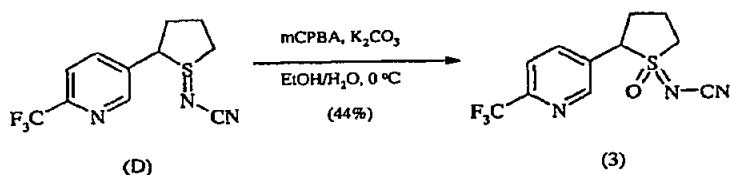
1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 4.6 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1-1.9 (m, 2H).

(D)



- 5 To a solution of sulfide (C) (230 mg, 0.99 mmol) and cyanamide (83 mg, 2.0 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) at 0 °C was added iodobenzenediacetate (350 mg, 1.1 mmol) all at once. The reaction was stirred for 3 hr, then concentrated and the crude product purified by chromatography (chromatotron, 50 percent acetone/hexanes) to furnish the sulfilimine (D) as an orange oil (150 mg, mixture of diastereomers, 56 percent). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.8 (dd, 1H), 3.5 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.3 (m, 1H).
- 10

(E)

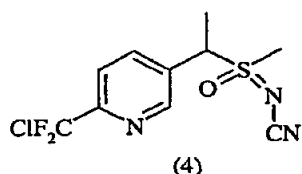


- 15 To a solution of mCPBA (80 percent, 180 mg, 0.82 mmol) in EtOH (3 mL) at 0 °C was added a solution of K_2CO_3 (230 mg, 1.7 mmol) in H_2O (1.5 mL). The solution was stirred for 20 min, then a solution of sulfilimine (D) (150 mg, 0.55 mmol) in EtOH (2 mL) was added all at once. The reaction was stirred at 0 °C for 45 min, after which the solvent was decanted into a separate flask and
- 20 concentrated to give a white solid. The solid was slurried in CHCl_3 , filtered, and concentrated to furnish pure sulfoximine (3) as a colorless oil (72 mg, 44 percent).

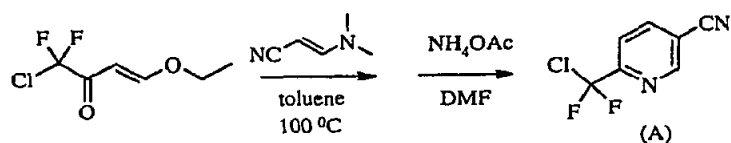
49

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (1.5:1 mixture of diastereomers) 8.8 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.7 (q, 1H), 4.6 (q, 1H), 4.0-3.4 (m, s, 4H), 3.0-2.4 (m, 8 H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.06. Found 289.99.

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



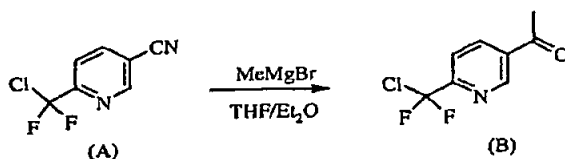
(A)



(3E)-1-Chloro-4-ethoxy-1,1-difluorobut-3-en-2-one (7.36 g, 40 mmol) was dissolved in dry toluene (40 mL) and treated with 3-dimethylaminoacrylonitrile (4.61 g, 48 mmol) at room temperature. The solution was heated at 100 °C for 3.5 hr. The solvent was then removed under reduced pressure and the remaining mixture was re-dissolved in DMF (20 mL), treated with ammonium acetate (4.62 g, 60 mmol) and stirred at room temperature overnight. Water was added to the reaction mixture and the resulting mixture was extracted with ether- CH_2CH_2 (1 : 2, v/v) twice. The combined organic layer was washed with brine, dried, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel to give 3.1 g of 6-[chloro(difluoro)methyl]nicotinonitrile (A) as light colored oil in 41 percent yield. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_7\text{H}_3\text{ClF}_2\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$ 188. Found 188.

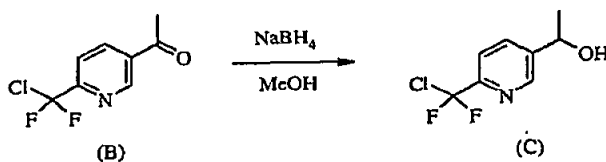
50

(B)



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

(C)

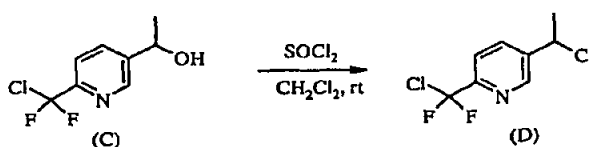


To a solution of 1-[6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl]ethanone (B) (0.85 g, 4.14 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (0.16 g, 4.14 mmol). The mixture was stirred for 30 min and 2 M HCl aqueous solution was added until pH reached 7. Solvent was removed under reduced pressure and the

51

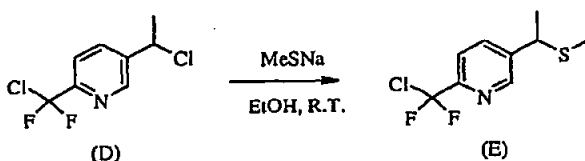
remaining mixture was extracted with CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and dried *in vacuo* to give 0.798 g of analytically pure 1-[6-[chloro(difluoro)methyl]-pyridin-3-yl]ethanol (C) on GC-MS as a light yellow oil in 93 percent yield. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 207. Found 207.

(D)



To a solution of 1-[6-[chloro(difluoro)methyl]-pyridin-3-yl]ethanol (0.78 g, 3.77 mmol) in CH_2Cl_2 (40 mL) was added thionyl chloride (0.54 mL, 7.54 mmol) dropwise at room temperature. After 1 hr, the reaction was quenched slowly with saturated NaHCO_3 aqueous solution and the two phases were separated. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and dried in vacuum to give 0.83 g of the crude 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-(1-chloroethyl)pyridine (D) as brown oil in 98 percent yield, which was directly used for the next step reaction. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 225. Found 225.

(E)



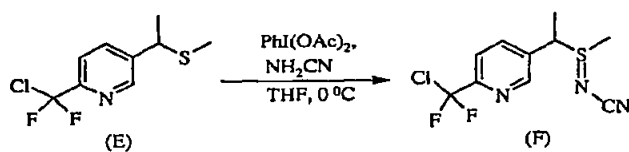
To a solution of 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-(1-chloroethyl)pyridine (D) (0.81 g, 3.6 mmol) in ethanol (10 mL) was added sodium thiomethoxide (0.52 g, 7.4 mmol) under stirring in one portion at 0 °C. After 10 min, the mixture was

52

allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent ethanol was then removed under reduced pressure and the residue was re-taken into ether/ CH_2Cl_2 and brine. The two phases were separated and the organic layer was extracted with CH_2Cl_2 one more time. The combined organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, purified on silica gel using 5 percent ethyl acetate in hexane to give 0.348 g of the 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-[1-(methylthio)ethyl]pyridine (E) in 40 percent yield GC-MS: mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 237. Found 237.

(F)

10



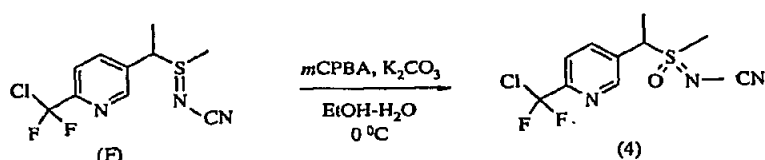
15

20

To a stirred solution of 2-[chloro(difluoro)methyl]-5-[1-(methylthio)ethyl]pyridine (E) (0.32 g, 1.35 mmol) and cyanamide (0.058 g, 1.35 mmol) in THF (7 mL) was added iodobenzene diacetate (0.44 g, 1.35 mmol) in one portion at 0 °C and the resulting mixture was stirred at this temperature for 1 hr and then at room temperature for 2 hr. The solvent was then removed under reduced pressure and the resulting mixture was dissolved in CH_2Cl_2 , washed with half-saturated brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and purified on silica gel using 50 percent acetone in hexane to give 0.175 g of (1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (F) as light-yellow oil in 48 percent yield. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (d, J = 6.9 Hz, 3H); LC-MS: mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 278. Found 278.

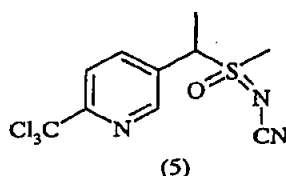
53

(G)

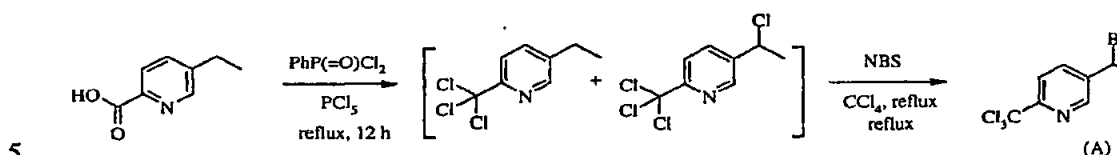


- To a stirred solution of (1-{6-[chloro(difluoro)methyl]pyridin-3-yl}ethyl)-(methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (F) (0.16 g, 0.6 mmol) in ethanol (10 mL) was added 20 percent potassium carbonate aqueous solution (1.24 g, 1.8 mmol) at 0 °C under stirring. After 10 min stirring, 80 percent mCPBA (0.19 g, ca 0.9 mmol) was added to the mixture, which was stirred at 0 °C for 2 hr after which the reaction was quenched with a spatula of solid sodium thiosulfate. Most of the solvent ethanol was removed under reduced pressure and an aqueous saturated NaHCO₃-brine (1 : 1, v/v) solution was added and the mixture extracted with chloroform three times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified on silica gel using 35-50 percent acetone in hexane as eluent to give 0.092 g of the product (1-{6-[chloro(difluoro)-methyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (4) as colorless oil in 57 percent yield. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.16 and 3.11 (2 s, 3H, a mixture of two diastereomeric α -CH₃ groups between the sulfoximine and the pyridine tail), 2.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); LC-MS: mass calcd for C₁₀H₁₀ClF₂N₃OS [M-1]⁺ 292. Found 292.

Example V. Preparation of [1-(6-trichloromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (5).



(A)



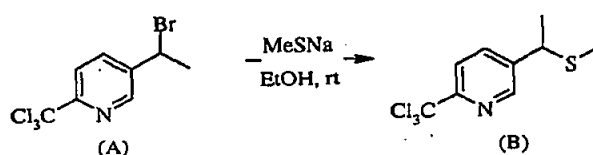
A mixture of 5-ethylpyridine-2-carboxylic acid (1.98 g, 13 mmol), phenylphosphonic dichloride (2.8 g, 14.3 mmol), phosphorus pentachloride (7.7 g, 32 mmol) was stirred and slowly heated. Once a clear yellow liquid was formed, the mixture was heated to reflux overnight. After cooling, the volatiles were removed under reduced pressure. The residue was carefully poured into saturated sodium carbonate aqueous solution cooled in an ice-water bath. The aqueous phase was then extracted with CH_2Cl_2 two times. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated, and partially purified on silica gel eluted with 10 percent EtOAc in hexane to give 2.7 g of crude product containing both 5-ethyl-2-(trichloromethyl)pyridine and 5-(1-chloro-ethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine in an approximate 3:1 ratio (GC data, masses calcd for $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ and $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 223 and 257 respectively. Found 223 and 257 respectively).

A mixture of the above-mentioned crude product (2.6 g) in carbon tetrachloride (100 mL) was then treated with 80 percent of *N*-bromosuccinimide (1.9 g, 11 mmol) and benzoylperoxide (0.66 g, 0.275 mmol) and then refluxed

TS

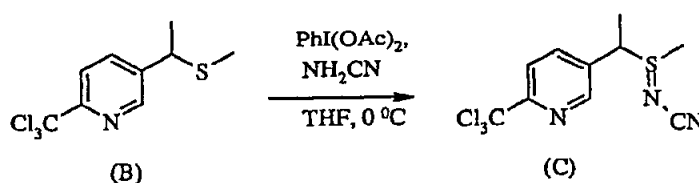
overnight. The solid was filtered off, the filtrate concentrated and the resulting residue purified on silica gel using 4 percent EtOAc in hexane to give 1.0 g of the desired product 5-(1-bromoethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine (A) as a yellow solid. The combined yield for the two steps was 25 percent. GC-MS: mass calcd for $C_8H_7BrCl_3N$ $[M-1-Cl]^+$ 266. Found 266.

(B)



A solution of 5-(1-bromoethyl)-2-(trichloromethyl)pyridine (A) (0.95 g, 3.14 mmol) in ethanol (15 mL) was treated with sodium thiomethoxide (0.44 g, 6.29 mmol) portionwise at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent ethanol was then removed under a reduced pressure and the residue was re-taken into CH_2Cl_2 and brine. The two phases were separated and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, concentrated. The residue was purified on silica gel using 5 percent EtOAc in hexane to give 0.57 g of the partially pure 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-(trichloromethyl)pyridine (B) in 67 percent crude yield. GC-MS: mass calcd for $C_9H_{10}Cl_3NS$ $[M]^+$ 269. Found 269.

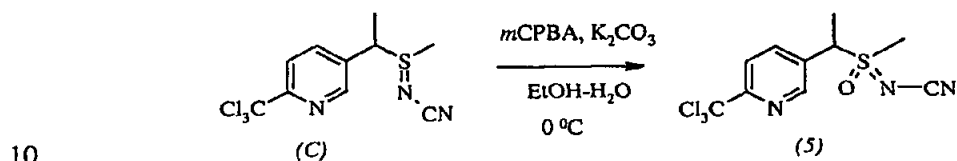
(C)



To a stirred solution of 5-[1-(methylthio)ethyl]-2-(trichloromethyl)pyridine (B) (0.55 g, 2.3 mmol) and cyanamide (0.097 g, 2.3 mmol) in THF (7

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

(D)



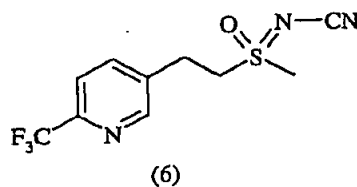
To a stirred solution of (1E)-methyl { 1-[6-(trichloromethyl)pyridin-3-yl]ethyl }-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (C) (0.20 g, 0.65 mmol) in ethanol (15 mL) was added 20 percent aqueous potassium carbonate solution (1.3 mL) at 0 °C, followed by addition of 80 percent mCPBA. The resulting mixture was stirred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

15

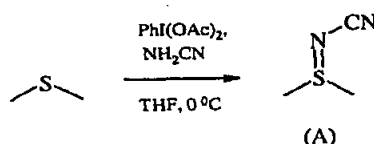
20

57

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



(A)

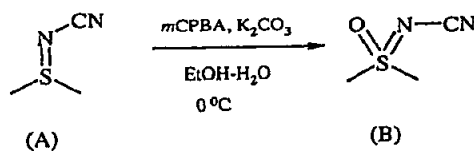


5

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

10

(B)

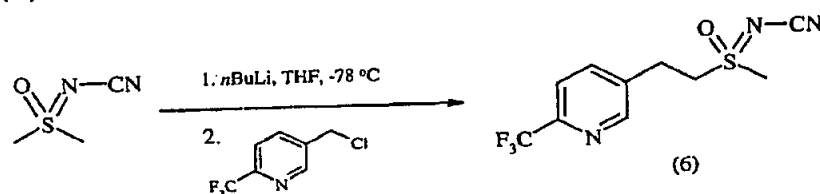


15

To a solution mCPBA (80 percent, 25.3 g, 147 mmol) in EtOH (450 mL) at 0 °C was added solution of K₂CO₃ (40.6 g, 294 mmol) in H₂O (340 mL). After 20 min, sulfilimine (10.0 g, 98 mmol) in EtOH (150 mL) was added all at once. The suspension was stirred at 0 °C for 90 min, after which the crude reaction

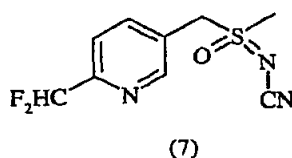
mixture was concentrated to remove EtOH, then extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic layers were washed with satd aq NaHCO₃ soln (3x), dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish sulfoximine (B) as a yellow solid = 1.310 g (10 percent). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.4 (s, 6H); GC-MS: mass calcd for C₃H₆N₂OS [M]⁺, 118. Found 118.

(C)

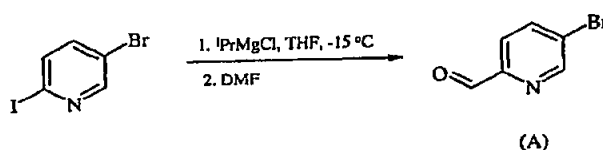


To a solution of sulfoximine (100 mg, 0.85 mmol) in THF (2 mL) at -78 °C was added *n*BuLi (2.5 M, 340 μL, 0.85 mmol) dropwise. The solution was let solution stir for 20 min, then 5-(chloromethyl)-2-trifluoromethyl pyridine (170 mg, 0.85 mmol) was added. The solution was let solution stir at -78 °C for additional 2 h, then quenched with satd aq ammonium chloride and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate, concentrated and purified by flash chromatography (40 percent EtOAc/ 80 percent hexanes) to furnish [2-(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene-cyanamide (6) as a yellow solid = 14.5 mg (6 percent); mp = 83-87 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.69 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 3.58-3.79 (m, 2H), 3.38-3.46 (m, 2H), 3.30 (s, 3H); LC-MS (ELSD): mass calcd for C₁₀H₁₁F₃N₃OS [M+H]⁺, 278. Found 278.

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



(A)

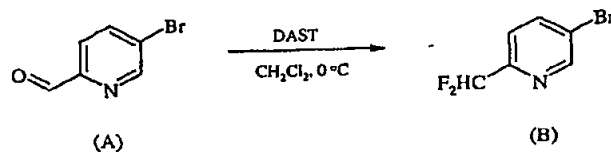


5

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

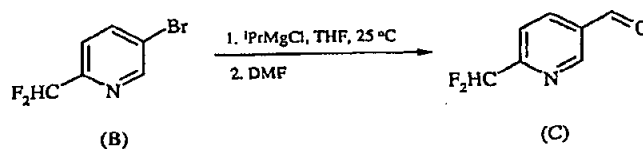
20

(B)



To a cooled solution of 5-bromopyridine-2-carbaldehyde (A) (7.0 g, 38 mmol) in CH_2Cl_2 (300 mL) at -78°C was added diethylaminosulfur trifluoride (DAST, 10.8 mL, 83 mmol). The reaction was allowed to warm to room temperature over the course of 6 h, then it was quenched slowly with H_2O , washed with saturated aqueous NaHCO_3 and dried over Na_2SO_4 . Concentration and purification by silica gel plug (CH_2Cl_2 eluent) furnished 5-bromo-2-difluoromethylpyridine (B) as brown crystals (5.3 g, 67 percent). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H).

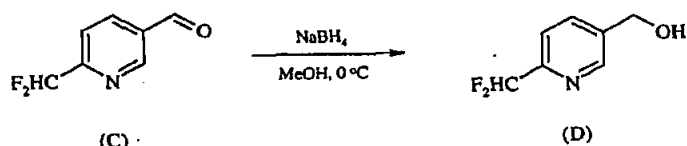
(C)



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

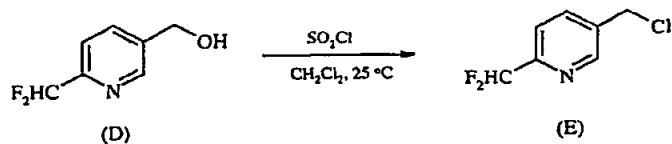
61

(D)



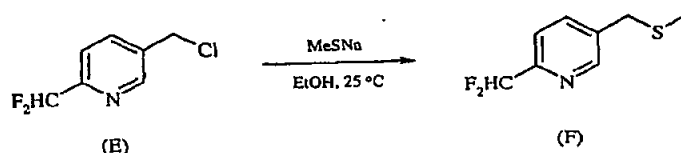
To a solution of 6-difluoromethylpyridine-3-carbaldehyde (C) (500 mg, 3.2 mmol) in MeOH (10 mL) at 0 °C was added NaBH₄ (60 mg, 1.6 mmol). The reaction was allowed to stir for 30 min, then 2M HCl was added until pH 2 was reached. The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic layers dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish (6-difluoromethylpyridin-3-yl)methanol (D) as an orange oil (420 mg, 82 percent) which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.8 (s, 2H).

(E)



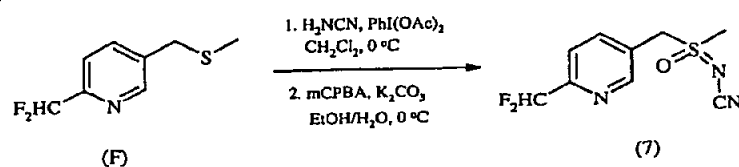
To a solution of (6-difluoromethylpyridin-3-yl)methanol (D) (450 mg, 2.8 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) at room temperature was SOCl₂ (230 μL, 3.1 mmol). The reaction was allowed to stir for 1 h, then the reaction was quenched slowly with saturated aqueous NaHCO₃. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish the The resulting solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic layers dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish 5-chloromethyl-2-difluoromethylpyridine (E) as a reddish brown oil (490 mg, 98 percent) which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.6 (s, 2H).

(F)



To a solution of sodium thiomethoxide (240 mg, 3.3 mmol) in EtOH (10 ml) at room temperature was added a solution of 5-chloromethyl-2-difluoromethylpyridine (E) (490 mg, 2.8 mmol) in EtOH (3 mL). The reaction was allowed to stir for 9 h, then the reaction was concentrated, taken up in Et₂O, and washed with H₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and concentrated to furnish 2-difluoromethyl-5-methylthiomethylpyridine (F) as an orange oil (422 mg, 81 percent) which was used in the next step without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H).

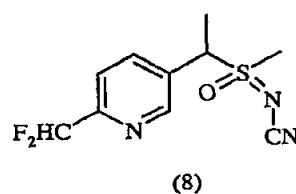
(G)



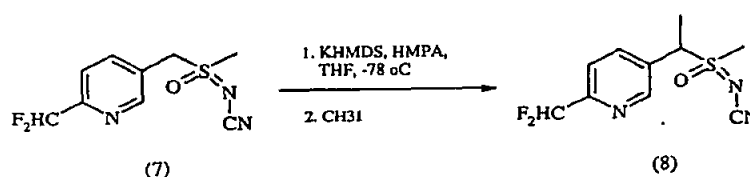
[(6-Difluoromethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (7) was synthesized from 2-difluoromethyl-5-methylthiomethylpyridine (F) in two steps as described in Examples I-B and I-C. Isolated as a white solid (51 percent yield). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H),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

63

Example VIII. Preparation of [1-(6-difluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (8)



(A)



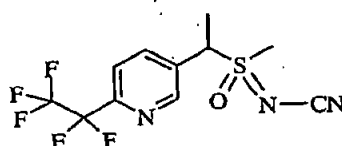
5

[1-(6-difluoromethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (8) was synthesized from [(6-difluoromethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (7) in one step as described in Example II. Isolated as a colorless oil (74 percent yield) and a 1:1 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mixture of two diastereomers) 8.7 (s, 2H), 8.0 (d, 2H), 7.8 (d, 2H), 6.7 (t, 2H), 4.6 (q, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.0 (d, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260. Found 260.

10

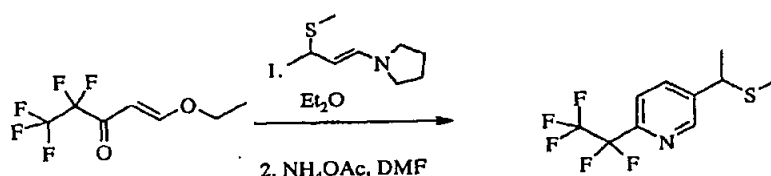
64

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



(9)

(A)



(A)

5

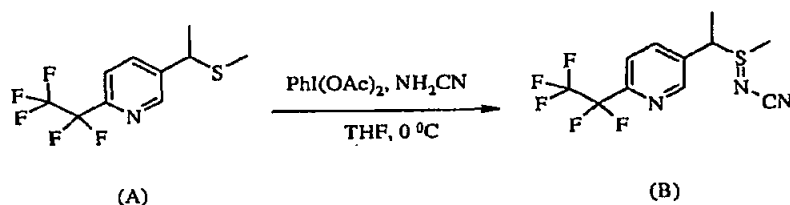
(E)-1-Ethoxy-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-one (1.09 g, 5 mmol) in anhydrous ethyl ether (5 mL) was treated with 1-((E)-3-methylthiobut-1-enyl)pyrrolidine (0.85 g, 5 mmol) in 2 mL dry ether at -15 °C over a period of 5 min and the reaction was continued for 20 min. Then the temperature was allowed to rise to room temperature and the reaction continued for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue re-dissolved in anhydrous DMF (5 mL). Ammonium acetate (0.58 g, 7.5 mmol) was added and the mixture stirred at room temperature over a weekend. Water was added and mixture extracted with ether three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, concentrated, and purified on silica gel eluted with 8 percent EtOAc in hexane (v/v) to give 0.16 g of the desired 5-(1-methylthioethyl)-2-pentafluoroethylpyridine (A) as brownish colored oil in 12 percent yield. GC-MS: mass calcd for C₁₀H₁₁F₅N₃S [M]⁺ 271. Found 271.

10

15

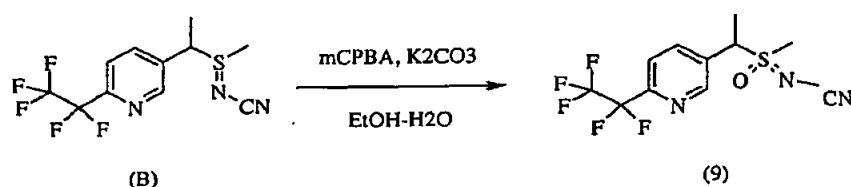
65

(B)



To a stirred solution of the 5-(1-methylthioethyl)-2-pentafluoroethylpyridine (A) (0.16 g, 0.6 mmol) and cyanamide (0.025 g, 0.6 mmol) in THF (3 mL) cooled to 0 °C was added iodobenzene diacetate (0.19 g, 0.6 mmol) in one portion and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 2 h and then at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the resulting mixture was suspended in brine-saturated NaHCO₃ (9:1), which was then extracted with CH₂Cl₂-EtOAc (1:1, v/v) two times. The combined organic layer was dried over Na₂SO₄, filtered, concentrated, and dried to give 0.16 g of (1-{6-[pentafluoroethyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (B) as a brownish oil in 85 percent yield. LC-MS: mass calcd for C₁₁H₁₀F₅N₃S [M]⁺ 311.28. Found [M-1]⁺ 309.84

(C)



15

To a stirred solution of the 80 percent 3-chloroperoxybenzoic acid (0.17 g, ca 0.8 mmol) in ethanol (3 mL) cooled to 0 °C was added 20 percent aqueous potassium carbonate (1.0 mL, 1.5 mmol) and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min. Then (1-{6-[pentafluoroethyl]pyridin-3-yl}ethyl)(methyl)-λ⁴-sulfanylidene cyanamide (B) was added at once and the mixture was stirred at 0 °C for 1 h. The reaction was quenched with a small spatula of solid sodium

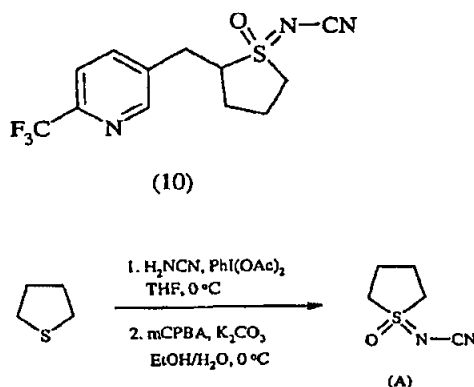
20

thiosulfate. Most of the solvent was evaporated and brine solution was added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 three times. The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated and the residue was purified on silica gel using 10 percent acetone in CH_2Cl_2 (v/v) to give 0.089 g of [1-(6-pentafluoroethylpyridin-3-yl)ethyl](methyl)-oxido- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (9) as a white solid in 54 percent yield. LC-MS: mass calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 327.28. Found $[\text{M}-1]^+$ 325.83.

Example X. Preparation of 2-[(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)methyl]-1-oxidotetrahydro-1H- λ^4 -thien-1-ylidenecyanamide (10)

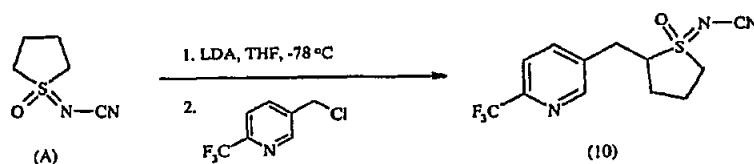
10

(A)



1-Oxidotetrahydro-1H- λ^4 -thien-1-ylidenecyanamide (A) was prepared from tetrahydrothiophene by a two step procedure as described in Examples VI-A and VI-B (69 percent yield). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.3-2.5 (m, 4H); GC-MS: mass calcd for $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 144. Found 144.

(B)

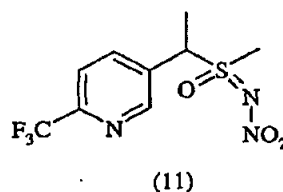


67

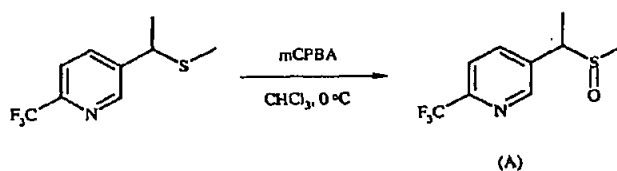
To a solution of 1-oxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -thien-1-ylidenecyanamide (A) (200 mg, 1.4 mmol) in THF (10 ml) at -78 °C was added LDA solution in THF (1.8M, 850 μ L, 1.5 mmol). The reaction was allowed to stir for 45 min, then 5-chloromethyl-2-trifluoromethylpyridine (300 mg, 1.5 mmol) was added dropwise.

- 5 The solution was allowed to stir at -78 °C for 1 h, then it was warmed to 0 °C for an additional 2 h. The reaction was then quenched with saturated aqueous NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated, and purified by flash chromatography to furnish 2-[(6-trifluoromethylpyridin-3-yl)methyl]-1-oxidotetrahydro-1H-1 λ^4 -thien-1-ylidenecyanamide (10) as a yellow oil (41 mg, 9 percent). IR (film) 2946, 2194, 1339 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mixture of two diastereomers) 8.6 (s, 2H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 3.4 - 3.8 (m, 7H), 3.3 (m, 1H), 3.0 - 3.2 (m, 2H), 1.9-2.6 (m, 8H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 304. Found 304.
- 10

- 15 Example XI. Preparation of 2-trifluoromethyl-5-(1-[methyl(oxido)[oxido(oxo)hydrazono]- λ^4 -sulfanyl]ethyl)pyridine (11)



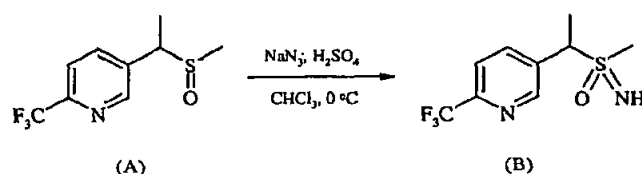
(A)



- 20 To a solution of 5-(1-methylthioethyl)-2-trifluoromethylpyridine (2.0 g, 9 mmol) in CHCl_3 (20 mL) at 0 °C was added solution of mCPBA (2.1 g, 10 mmol)

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

(B)



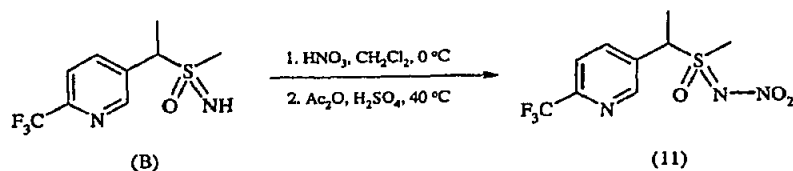
10

To a solution of 5-(1-methylsulfinylethyl)-2-trifluoromethylpyridine (A) (600 mg, 2.5 mmol) in CHCl_3 (5 mL) at 0 °C was added sodium azide (260 mg, 4.0 mmol) and H_2SO_4 (1 mL). The reaction was warmed to 55 °C until gas evolution was observed, then it was cooled back down to room temperature overnight. The liquid was decanted into a separate flask and the residual syrup was dissolved in H_2O , basified with Na_2CO_3 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated and purified by flash chromatography to furnish 5-[1-(methylsulfonylimidoyl)ethyl]-2-trifluoromethylpyridine (B) as a yellow oil (130 mg, 20 percent) and a ~1:1 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mixture of diastereomer) 8.8 (d, 2H), 8.0 (dd, 2H), 7.8 (d, 2H), 4.4 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Found 252.

20

69

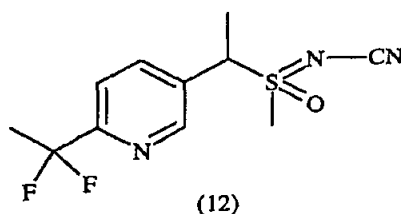
(C)



- To a solution of 5-[1-(methylsulfonimidoyl)ethyl]-2-trifluoromethylpyridine (B) (100 mg, 0.4 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0°C was added HNO_3 (16 μL , 0.4 mmol) dropwise. To the resulting suspension was added acetic anhydride (750 μL) and concentrated H_2SO_4 (5 μL) and the mixture was heated to 40°C . The suspension slowly became homogeneous over the course of 15 min. The solvent was then removed and the crude residue was dissolved in H_2O . Solid Na_2CO_3 was added until pH 8 was reached and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 .
- The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , concentrated and purified by flash chromatography to furnish 2-trifluoromethyl-5-(1-{methyl(oxido)-[oxido(oxo)hydrazono]- λ^4 -sulfanyl}ethyl)pyridine (11) as a yellow oil (22 mg, 19 percent) and a 1:1 mixture of diastereomers. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mixture of diastereomers) 8.8 (d, 2H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 5.1 (q, 1H), 5.0 (q, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): mass calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 298. Found 298.

70

Example XII. Preparation of [6-(1,1-difluoroethyl)pyridin-3-yl]ethyl(methyl)-oxido- λ 4-sulfanylidene cyanamide (12)



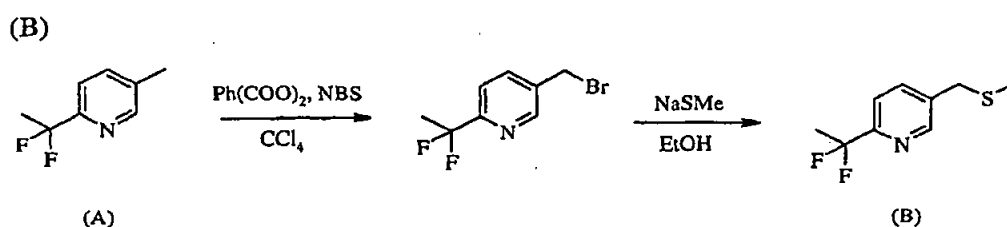
(A)

5

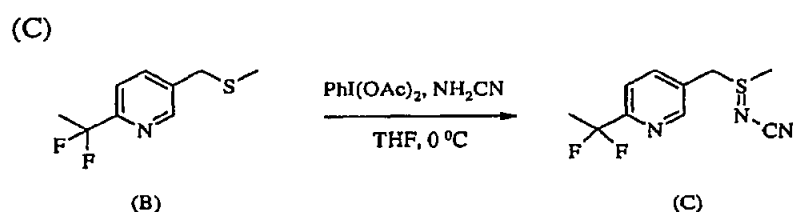


To a solution 5-methyl-2-acetylpyridine (9.9 g, 73.3 mmol) in molecule
sieves-dried CH_2Cl_2 (150 mL) was added diethylamino sulfolnyltrifluoride
10 (DAST) (25.8 g, 260 mmol) at room temperature and the mixture was stirred at
room temperature overnight. More DAST (12 g, 74 mmol) was added and the
reaction continued for two more days after which an additional DAST (3.8 g, 23
mmol) was added and the reaction continued for another 3 days. After the
reaction was quenched slowly with saturated NaHCO_3 at 0°C , the organic phase
15 was separated, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated. The residue was
purified on silica gel eluted with 8 percent EtOAc in hexane to give 3.91 g of 2-
(1,1-difluoroethyl)-5-methylpyridine (A) as a light brownish oil in 34 percent
yield. GC-MS: mass calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 157. Found 157.

71



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

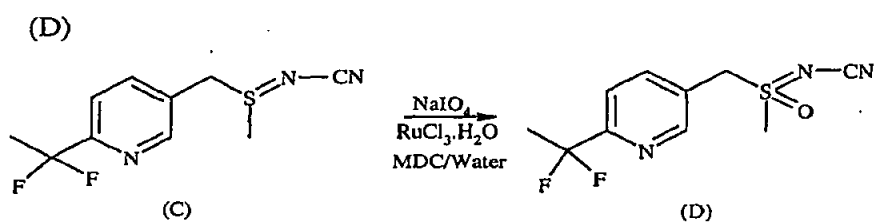


To a stirred solution of 2-(1,1-difluoroethyl)-5-methylthiomethylpyridine
 20 (B) (1.22 g, 6.0 mmol) and cyanamide (0.25 g, 6.0 mmol) in THF (7 mL) cooled
 to 0°C was added iodobenzene diacetate (1.93 g, 6.0 mmol) in one portion and
 the resulting mixture was stirred at 0°C for 1 h and then at room temperature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

72

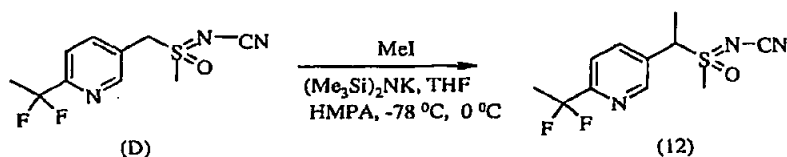
silica gel using 60 percent acetone in hexane (v/v) to give 1.22 g of [(6-(1,1-difluoroethylpyridin-3-yl)methyl](methyl)- λ^4 -sulfanylidene cyanamide (C) (84 percent yield) as brownish oil which turned into a brownish solid after standing in the refrigerator overnight. LC-MS: mass calcd for $C_{10}H_{11}F_2N_3S$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

5 Found $[M+1]^+$ 244.11.



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

(E)



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

Examples XIII-XXI. Insecticidal Testings

The compounds identified in the foregoing examples were tested against cotton aphid, green peach aphid, sweet potato whitefly, brown planthopper, green leafhopper, termite, cat flea and/or brown dog tick using procedures described hereinafter.

Example XIII. Insecticidal test for cotton aphid (*Aphis gossypii*) in foliar spray assay

Squash with fully expanded cotyledon leaves were trimmed to one cotyledon per plant and infested with cotton aphid (wingless adult and nymph) 1

day prior to chemical application. Each plant was examined before chemical application to ensure proper infestation (ca. 30-70 aphids per plant). Compounds (2 mg) were dissolved in 2 ml of acetone : methanol (1 : 1) solvent, forming stock solutions of 1000 ppm. The stock solutions were then diluted with a diluent consisting 80 parts of 0.025 percent Tween 20 in H₂O and 20 parts of acetone : methanol (1 : 1). A hand-held Devilbiss sprayer was used to apply the test solutions until runoff to both sides of the squash cotyledon leaves. Four plants (4 replications) were used for each concentration of each compound. Reference plants (solvent check) were sprayed with the diluent only. Treated plants were held in a holding room for 3 days at approximately 23 °C and 40 percent RH before the number of live aphids on each plant was recorded. Insecticidal activity was measured by Corrected Percent Control using Abbott's correction formula and presented in Table 1:

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

where X = No. of live aphids on solvent check plants

Y = No. of live aphids on treated plants

Table 1. Percent Control of cotton aphid on squash (foliar spray)

Cmpd #	0.049 ppm	0.195 ppm	0.781 ppm	3.13 ppm
1	A	A	A	A
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
4	A	A	A	A
5	E	B	A	A
6	H	H	B	B
7	F	B	A	A
8	C	A	A	A
9	H	H	E	A
10	H	H	D	C
11	D	D	A	A
12	H	H	A	A

75

In each case of Table 1 the rating scale is as follows:

% Control (or Mortality)	Rating
90-100	A
80-89	B
70-79	C
60-69	D
50-59	E
Less than 50	F
Inactive	G
Not tested	H

The compounds that showed high activities against cotton aphid in Table 1 were selected for further testing against green peach aphid using procedures described hereinafter.

5 Example XIV. Insecticidal test for green peach aphid (*Myzus persicae*) in foliar spray assay

- Cabbage seedlings grown in 3-inch pots, with 2-3 small (3-5 cm) true leaves, were used as test substrate. The seedlings were infested with 20-50 green peach aphids (wingless adult and nymph) 2-3 days prior to chemical application.
- 10 Four seedlings were used for each treatment. Compounds (2 mg) were dissolved in 2 ml of acetone : methanol (1 : 1) solvent, forming stock solutions of 1000 ppm. The stock solutions were then diluted with a diluent consisting 80 parts of 0.025 percent Tween 20 in H₂O and 20 parts of acetone : methanol (1 : 1). A hand-held Devilbiss sprayer was used for spraying the test solutions to both sides of cabbage
- 15 leaves until runoff. Reference plants (solvent check) were sprayed with the diluent only. Treated plants were held in a holding room for three days at approximately 23 °C and 40 percent RH prior to grading. Evaluation was conducted by counting the number of live aphids per plant under a microscope. Insecticidal activity was measured by using Abbott's correction formula:

Corrected % Control = 100 * (X - Y) / X
where X = No. of live aphids on solvent check plants
Y = No. of live aphids on treated plants

The Corrected Percent Control values from assays are given in Table 2.

5 Table 2. Activity against green peach aphid on cabbage

Cmpd #	% Control at ppm, foliar spray		
	0.195 ppm	0.781 ppm	3.125 ppm
1	G	F	A
2	B	A	A
3	F	F	D
4	B	A	A
5	G	F	B
8	F	F	F
11	C	B	A
12	H	E	B

In each case of Table 2 the rating scale is the same as that used for Table 1.

The compounds that showed high activities against green peach aphid in Table 2 were selected for further testing against brown planthopper and green leafhopper using procedures described hereinafter.

10 Example XV. Insecticidal test for brown planthopper (*Nilaparvata lugens*) and green leafhopper (*Nephotettix* sp.)

15 A foliar spray assay and a root-uptake systemic assay were performed on both brown planthopper and green leafhopper. Four-week-old rice seedlings were submerged in 3-cm depth of water in the bottom portion (high 5 cm, diameter 3 cm) of a 2-part glass cylinder (high 18 cm, diameter 3 cm). A metal screen was used to hold the seedlings within the bottom portion. Scotch tape was used to bind the two portions of the cylinder after setting up the seedlings. A metal cap was used to cover the cylinder. There were 4 cylinders for each treatment. The

test compound was dissolved in acetone to make a 10,000 ppm stock solution. For the foliar spray assay, this stock solution was diluted with water to make 10, 2.5, 0.31, 0.08 and 0.02 ppm test solutions. A volume of 0.5 ml of a test solution or solvent blank as check was sprayed into the glass cylinder. For systemic test, the stock solution was incorporated at final test concentrations of 10, 2.5, 0.31, 0.08 and 0.02 ppm in the water in which rice seedlings were submerged. In both foliar spray and systemic tests, five laboratory-reared 3rd instar nymphs of brown planthopper or green leafhopper were introduced into each cylinder 3 hr after insecticide application. The treated test units were kept in a growth chamber with conditions set as followings: Temperature 28 ± 0.5 °C; Relative humidity 70 ± 0.5 percent; Photoperiod 14 hr light : 8 hr dark. Mortality of hoppers was observed at 2 and 6 days after infestation. The corrected Percent Control values relative to mortality in the solvent reference are given in Tables 3 and 4.

Table 3. Foliar spray activity against brown planthopper and green leafhopper on rice.

Comp #	% Control at ppm against green leafhopper					% Control at ppm against brown planthopper				
	0.02	0.08	0.31	2.5	10	0.02	0.08	0.31	2.5	10
2	D	A	A	A	A	F	E	A	A	A
4	E	B	A	A	A	F	E	B	A	A

Table 4. Systemic activity against brown planthopper and green leafhopper on rice.

Comp #	% Control at ppm against green leafhopper					% Control at ppm against brown planthopper				
	0.02	0.08	0.31	2.5	10	0.02	0.08	0.31	2.5	10
2	D	B	A	A	A	F	C	A	A	A
4	E	C	A	A	A	F	E	A	A	A

In each case of Tables 3 and 4 the rating scale is the same as that used for Table 1.

Compound 2 was selected for advanced testing against sweet potato whitefly, green peach aphid, termite, cat flea and brown dog tick using procedures described hereinafter.

Example XVI. Insecticidal test for sweet potato whitefly (*Bemisia tabaci*) in
5 foliar spray assay

This test was designed to measure the capability of whitefly eggs and/or young nymphs to develop to large nymphs. Cotton seedlings at the growth stage of one or two expanding true leaf were trimmed so that only the first true leaf remained (cotyledon leaves were also removed). The plants were pre-infested
10 with sweet potato whitefly eggs by keeping plants next to the colony-keeping plants for two days. The infested plants were carefully checked for presence of similar egg density before use in the insecticidal tests. Master solutions of test compounds at 1000 ppm were prepared in acetone : methanol(1 : 1). The 12.5
15 ppm spray solutions were then made by diluting 0.188 mL of the master solution with 14.812 ml of 0.025 percent Tween 20 in water. The lower concentrations were made by diluting the 12.5 ppm spray solution with a diluent consisting 98.75 parts of 0.025 percent Tween 20 in water and 1.25 parts of acetone : methanol (1 : 1). The diluent was used as solvent control. The test solutions were sprayed with
20 a hand-held Devilbiss sprayer until runoff to both sides of the infested cotton leaves. Four plants (4 replications) were used for each treatment. Treated plants were held in a holding room for 12 days at approximately 23 °C and 40 percent RH before evaluation. To evaluate the efficacy of the compounds, the number of live large nymphs in an area of 1 square inch on the lower surface of the treated cotton leaves was counted under a microscope. Insecticidal activity was
25 determined by Corrected percent Control using Abbott's correction formula and presented in Table 5:

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

where X = No. of live large nymphs on solvent check plants

79

Y = No. of live large nymphs on treated plants

Table 5. Activity against sweet potato whitefly on cotton

Comp #	% Control at ppm, foliar spray		
	0.781 ppm	3.125 ppm	12.500 ppm
2	80	94	100

Example XVII. Insecticidal test for green peach aphid (*Myzus persicae*) in root

5 uptake assay

Systemic activity of compound 2 against green peach aphid was evaluated in a root uptake assay. Bell peppers (*Capsicum annum* var. California Wonder) was used as test plant seeded and grown in rock wool plugs. Plants were grown to expanding 1st true leaf stage. The rock wool plugs containing individual plants
10 were placed in 1-ounce cups and surrounded with white clean sand. Five plants were used for each treatment. Stock solution of 1000 ppm was made by dissolving 2 mg of technical test compound in 2 mL acetone. The highest test concentration (10 ppm, 0.05 mg/5 ml) was prepared by diluting 0.32 mL stock solution with 1.6 mL acetone and 30.08 mL DI water, containing 6 percent
15 acetone. Lower test concentrations were prepared by sequentially diluting 6.5 mL higher concentration (start from the 10 ppm test solution) with 26.0 ml acetone:DI water (6:94). A volume of 5 mL was applied to each cup (each plant). Use 6 percent acetone in water as solvent check. After insecticide application, the seedlings were infested with green peach aphids and held in a growth chamber (25
20 °C, 50 percent R.H, 16 hr light: 8 hr dark). Number of live aphid on each plant was counted at 3 days after infestation. Calculations for percent control were based on a corrected basis compared to the populations on the solvent check plants.

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

where X = No. of live aphids on solvent check plants

Y = No. of live aphids on treated plants

The Corrected Percent Control values from lower test rates are given in Table 6.

Table 6. Systemic activity against green peach aphid on pepper

Comp #	% Control, root uptake systemic			
	0.08 ug/plant	0.4 ug/plant	2 ug/plant	10 ug/plant
2	61	95	100	100

5

Example XVIII. Insecticidal test for cotton aphid (*Aphis gossypii*) in seed coating assay

Compound 2 was tested in an assay designed to evaluate its systemic activity for control of cotton aphid through seed-coating prior to planting. The crop used in this assay was a hybrid squash (var. Pic-N-Pic). Test compound was formulated in a 10 percent SC formulation. For the 1 mg/seed treatment, the original 10 percent formulation was used. For the 0.1 mg/seed treatment, the 10 percent formulation were diluted 10X with DI water before application. Ten squash seeds were used for each treatment. Seeds were placed on waxed paper and a pipette was used to apply the original or diluted formulations to each seed. One half (5 ul) of the sample was spread onto one side of a seed. Once dried (approximately 1 hr), the seed was flipped over and the 2nd half of sample was spread over the other side. The air-dried, treated seeds were individually planted into 3 inch pots containing metro mix. The pots were placed on a California cart and moved into the greenhouse for sub watering only. Thirteen days later, when the seedlings were approximately 9 inch tall with three expanding true leaves, the 1st leaf was infested with approximately 40 wingless aphids. The infested plants were kept in an environmental holding room (23C, 40 percent RH, 16 hr light: 8 hr dark) for three days before the number of live aphids was counted under a

10

15

20

microscope. Calculations for percent control were based on a corrected basis compared to the populations on the reference plants germinated from seeds treated with the formulation blank.

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

5 where X = No. of live aphids on reference plants

Y = No. of live aphids on treated plants

The Corrected Percent Control values from assays are given in Table 7.

Table 7. Systemic activity against cotton aphid on squash

Comp #	% Control, root uptake systemic	
	0.1 mg/seed	1 mg/seed
2	99.7	100

10 Example XIX. Insecticidal test for Eastern subterranean termite (*Reticulitermes flavipes*) in filter paper assay.

Activity of Compound 2 was evaluated for its activity on Eastern subterranean termite. Technical material of the test compound was formulated in acetone on a wt/wt basis to deliver 1000, 500, 200, 50, 12.5, 3.12 and 0.78 ppm to 42.5 mm Whatman No. 1 filter papers per 200 ul of pipetted solution. Each test concentration was applied to six filter papers (6 reps). Six acetone-only control units and six DI water-only control units were also prepared. The filter papers were dried overnight in the fume hood before they were placed into 60 X 15 mm Fisher Brand plastic Petri dishes. A volume of 200 ul DI water was pipetted onto each filter paper at the time of test set-up, just prior to infesting with termites. Ten worker termites were added to each Petri dish and covered. The infested Petri dishes were put in the laboratory Conviron at 28 °C and 60 percent RH. Termite mortality was recorded at 1, 2, 4, 7, and 10 days after infestation (DAI).

Throughout the duration of the test, an average of 150 ul of DI water was added daily to the filter papers to retain moisture. Results are presented in Table 8.

Table 8. Activity against Eastern subterranean termite.

5

Comp #	Conc.	% Termite mortality				
		1 DAI	2 DAI	4 DAI	7 DAI	10 DAI
2	0.78 ppm	7	17	58	73	80
	3.13 ppm	25	48	67	83	87
	12.5 ppm	48	67	90	100	100
	50 ppm	55	72	98	100	100
	200 ppm	55	72	80	100	100
	500 ppm	63	82	98	100	100
	1000 ppm	87	90	100	100	100
Acetone Control	-	0	0	0	2	3
DI Water Control	-	7	7	7	7	7

Example XX. Insecticidal test for cat flea (*Ctenocephalides felis*) in filter wool assay.

10 Compound 2 was evaluated in a dose response series to establish the range of activity of the test compound. Technical material was dissolved in acetone and diluted with the same solvent to obtain the test concentrations. Bioassays were conducted by treating polyester aquarium filter wool with 1.0 ml of the test solution, thoroughly saturating the substrate and allowing it to dry for at least 1

15 hour. The dry filter wool was then placed into 10 cm plastic Petri dishes and covered with the lid. Each treatment was replicated 5 times. Approximately 15 unfed cat flea adults were placed into each replicate of each dosage being evaluated. Mortality was assessed at 2, 8, 24 and 48 hours after introduction of the fleas into the test system. The mean percent mortality for each dosage group and time interval was determined and results from the 48-hour observation are

20 presented in Table 9.

Table 9. Activity against cat flea.

Comp #	Conc.	% Flea mortality
2	5 ppm	18
	50 ppm	25
	500 ppm	40
	5,000 ppm	57

Example XXI. Insecticidal test for brown dog tick (*Rhipicephalus sanguineus*) in glass plate assay

Compound 2 was evaluated in a dose response series to establish the range of activity of the test compound. Technical material was dissolved in acetone and diluted with the same solvent to obtain the test concentrations. Tick bioassays were conducted by applying 1.0 ml of the test substance to clean dry glass plates confined by 10 cm grease pencil circles drawn on the plates and spread evenly with an acid brush. The plates were allowed to dry for at least 1 hour before adult ticks were confined to the treated substrate using 10 cm Petri dish lids. Each treatment was replicated 5 times. Approximately 5 adult ticks were placed into each replicate. Mortality was assessed at 2, 8, 24 and 48 hours after introduction of the ticks into the test system. The mean percent mortality for each dosage group and time interval was determined and results from the 48-hour observation are presented in Table 10.

Table 10. Activity against brown dog tick.

Comp #	Conc., ppm	% Tick mortality
2	50 ppm	28
	500 ppm	61

Insecticide Utility

The compounds of the invention are useful for the control of invertebrates including insects. Therefore, the present invention also is directed to a method for inhibiting an insect which comprises applying an insect-inhibiting amount of a

compound of formula (I) to a locus of the insect, to the area to be protected, or directly on the insect to be controlled. The compounds of the invention may also be used to control other invertebrate pests such as mites and nematodes.

5 The "locus" of insects or other pests is a term used herein to refer to the environment in which the insects or other pests live or where their eggs are present, including the air surrounding them, the food they eat, or objects which they contact. For example, insects which eat, damage or contact edible, commodity, ornamental, turf or pasture plants can be controlled by applying the active compounds to the seed of the plant before planting, to the seedling, or
10 cutting which is planted, the leaves, stems, fruits, grain, and/or roots, or to the soil or other growth medium before or after the crop is planted. Protection of these plants against virus, fungus or bacterium diseases may also be achieved indirectly through controlling sap-feeding pests such as whitefly, plant hopper, aphid and spider mite. Such plants include those which are bred through conventional
15 approaches and which are genetically modified using modern biotechnology to gain insect-resistant, herbicide-resistant, nutrition-enhancement, and/or any other beneficial traits.

It is contemplated that the compounds might also be useful to protect textiles, paper, stored grain, seeds and other foodstuffs, houses and other buildings
20 which may be occupied by humans and/or companion, farm, ranch, zoo, or other animals, by applying an active compound to or near such objects. Domesticated animals, buildings or human beings might be protected with the compounds by controlling invertebrate and/or nematode pests that are parasitic or are capable of transmitting infectious diseases. Such pests include, for example, chiggers, ticks,
25 lice, mosquitoes, flies, fleas and heartworms. Nonagronomic applications also include invertebrate pest control in forests, in yards, along road sides and railroad right of way.

The term "inhibiting an insect" refers to a decrease in the numbers of living insects, or a decrease in the number of viable insect eggs. The extent of reduction accomplished by a compound depends, of course, upon the application rate of the compound, the particular compound used, and the target insect species.

- 5 At least an inactivating amount should be used. The term "insect-inactivating amount" is used to describe the amount, which is sufficient to cause a measurable reduction in the treated insect population. Generally an amount in the range from 1 to 1000 ppm by weight active compound is used. For example, insects or other pests which can be inhibited include, but are not limited to:

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

- Coleoptera – *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus*
20 *communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium* spp.

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

Hemiptera – *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*

Thysanoptera – *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*

- 5 Isoptera – *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes virginicus*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes frenchii*, *Shedorthinotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes* spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Microtermes* spp.

- 10 Diptera – *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.,

Hymenoptera – *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp., *Monomorium* spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocopa* spp., *Vespula* spp., *Polistes* spp.

- 15 Mallophaga (chewing lice)

Anoplura (sucking lice) - *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

Orthoptera (grasshoppers, crickets) - *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (mole crickets).

- 20 Blattoidea (cockroaches) - *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*,

Siphonaptera – *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*

Acari – *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus carpini*,
Phyllocoptruta oleivora, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* spp.,
Dermacentor variabilis, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*,
Ixodes spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*, *Dermatophagoides* spp.

- 5 Nematoda – *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*,
Criconebella ornata, *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

Compositions

- 10 The compounds of this invention are applied in the form of compositions which are important embodiments of the invention, and which comprise a compound of this invention and a phytologically-acceptable inert carrier. Control of the pests is achieved by applying compounds of the invention in forms of
15 sprays, topical treatment, gels, seed coatings, microcapsulations, systemic uptake, baits, eartags, boluses, foggers, fumigants aerosols, dusts and many others. The compositions are either concentrated solid or liquid formulations which are dispersed in water for application, or are dust or granular formulations which are applied without further treatment. The compositions are prepared according to
20 procedures and formulae which are conventional in the agricultural chemical art, but which are novel and important because of the presence therein of the compounds of this invention. Some description of the formulation of the compositions will be given, however, to assure that agricultural chemists can readily prepare any desired composition.

- 25 The dispersions in which the compounds are applied are most often aqueous suspensions or emulsions prepared from concentrated formulations of the compounds. Such water-soluble, water-suspendable or emulsifiable formulations

are either solids, usually known as wettable powders, or liquids usually known as emulsifiable concentrates or aqueous suspensions. Wettable powders, which may be compacted to form water dispersible granules, comprise an intimate mixture of the active compound, an inert carrier, and surfactants. The concentration of the active compound is usually from 10 percent to 90 percent by weight. The inert carrier is usually chosen from among the attapulgite clays, the montmorillonite clays, the diatomaceous earths, or the purified silicates. Effective surfactants, comprising from 0.5 percent to 10 percent of the wettable powder, are found among the sulfonated lignins, the condensed naphthalenesulfonates, the naphthalenesulfonates, the alkylbenzenesulfonates, the alkyl sulfates, and nonionic surfactants such as ethylene oxide adducts of alkyl phenols.

Emulsifiable concentrates of the compounds comprise a convenient concentration of a compound, such as from 50 to 500 grams per liter of liquid, equivalent to 10 percent to 50 percent, dissolved in an inert carrier which is either a water miscible solvent or a mixture of water-immiscible organic solvent and emulsifiers. Useful organic solvents include aromatics, especially the xylenes, and the petroleum fractions, especially the high-boiling naphthalenic and olefinic portions of petroleum such as heavy aromatic naphtha. Other organic solvents may also be used, such as the terpenic solvents including rosin derivatives, aliphatic ketones such as cyclohexanone, and complex alcohols such as 2-ethoxyethanol. Suitable emulsifiers for emulsifiable concentrates are chosen from conventional anionic and /or nonionic surfactants, such as those discussed above.

Aqueous suspensions comprise suspensions of water-insoluble compounds of this invention, dispersed in an aqueous vehicle at a concentration in the range from 5 percent to 50 percent by weight. Suspensions are prepared by finely grinding the compound, and vigorously mixing it into a vehicle comprised of water and surfactants chosen from the same types discussed above. Inert ingredients, such as inorganic salts and synthetic or natural gums, may also be

added, to increase the density and viscosity of the aqueous vehicle. It is often most effective to grind and mix the compound at the same time by preparing the aqueous mixture, and homogenizing it in an implement such as a sand mill, ball mill, or piston-type homogenizer.

5 The compounds may also be applied as granular compositions, which are particularly useful for applications to the soil. Granular compositions usually contain from 0.5 percent to 10 percent by weight of the compound, dispersed in an inert carrier which consists entirely or in large part of clay or a similar inexpensive substance. Such compositions are usually prepared by dissolving the compound
10 in a suitable solvent and applying it to a granular carrier which has been pre-formed to the appropriate particle size, in the range of from 0.5 to 3 mm. Such compositions may also be formulated by making a dough or paste of the carrier and compound and crushing and drying to obtain the desired granular particle size.

15 Dusts containing the compounds are prepared simply by intimately mixing the compound in powdered form with a suitable dusty agricultural carrier, such as kaolin clay, ground volcanic rock, and the like. Dusts can suitably contain from 1 percent to 10 percent of the compound.

 It is equally practical, when desirable for any reason, to apply the
20 compound in the form of a solution in an appropriate organic solvent, usually a bland petroleum oil, such as the spray oils, which are widely used in agricultural chemistry.

 Insecticides and acaricides are generally applied in the form of a dispersion of the active ingredient in a liquid carrier. It is conventional to refer to
25 application rates in terms of the concentration of active ingredient in the carrier. The most widely used carrier is water.

The compounds of the invention can also be applied in the form of an aerosol composition. In such compositions the active compound is dissolved or dispersed in an inert carrier, which is a pressure-generating propellant mixture. The aerosol composition is packaged in a container from which the mixture is
5 dispensed through an atomizing valve. Propellant mixtures comprise either low-boiling halocarbons, which may be mixed with organic solvents, or aqueous suspensions pressurized with inert gases or gaseous hydrocarbons.

The actual amount of compound to be applied to loci of insects and mites is not critical and can readily be determined by those skilled in the art in view of
10 the examples above. In general, concentrations from 10 ppm to 5000 ppm by weight of compound are expected to provide good control. With many of the compounds, concentrations from 100 to 1500 ppm will suffice.

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

Because of the unique ability of insect eggs to resist toxicant action, repeated applications may be desirable to control newly emerged larvae, as is true of other known insecticides and acaricides.

20 Systemic movement of compounds of the invention in plants may be utilized to control pests on one portion of the plant by applying the compounds to a different portion of it. For example, control of foliar-feeding insects can be controlled by drip irrigation or furrow application, or by treating the seed before planting. Seed treatment can be applied to all types of seeds, including those from
25 which plants genetically transformed to express specialized traits will germinate. Representative examples include those expressing proteins toxic to invertebrate

91

pests, such as *Bacillus thuringiensis* or other insecticidal proteins, those expressing herbicide resistance, such as "Roundup Ready[®]" seed, or those with "stacked" foreign genes expressing insecticidal proteins, herbicide resistance, nutrition-enhancement and/or any other beneficial traits.

- 5 An insecticidal bait composition consisting of compounds of the present invention and attractants and/or feeding stimulants may be used to increase efficacy of the insecticides against insect pest in a device such as trap, bait station, and the like. The bait composition is usually a solid, semi-solid (including gel) or liquid bait matrix including the stimulants and one or more non-
- 10 microencapsulated or microencapsulated insecticides in an amount effective to act as kill agents.

- The compounds of the present invention (Formula I) are often applied in conjunction with one or more other insecticides or fungicides or herbicides to obtain control of a wider variety of pests diseases and weeds. When used in
- 15 conjunction with other insecticides or fungicides or herbicides, the presently claimed compounds can be formulated with the other insecticides or fungicides or herbicide, tank mixed with the other insecticides or fungicides or herbicides, or applied sequentially with the other insecticides or fungicides or herbicides.

- Some of the insecticides that can be employed beneficially in combination
- 20 with the compounds of the present invention include: *antibiotic insecticides* such as allosamidin and thuringiensin; *macrocyclic lactone insecticides* such as spinosad, spinetoram, and other spinosyns including the 21-butenyl spinosyns and their derivatives; *avermectin insecticides* such as abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin and selamectin; *milbemycin insecticides*
- 25 such as lepimectin, milbemectin, milbemycin oxime and moxidectin; *arsenical insecticides* such as calcium arsenate, copper acetoarsenite, copper arsenate, lead arsenate, potassium arsenite and sodium arsenite; *biological insecticides* such as

- Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, *Cydia pomonella* granulosus virus, Douglas fir tussock moth NPV, gypsy moth NPV, *Helicoverpa zea* NPV, Indian meal moth granulosus virus, *Metarhizium*
- 5 *anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, trypsin modulating oostatic factor, *Xenorhabdus nematophilus*, and *X. bovienii*, plant incorporated protectant insecticides such as Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, and VIP3A; botanical insecticides such as
- 10 anabasine, azadirachtin, d-limonene, nicotine, pyrethrins, cinerins, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II, pyrethrin I, pyrethrin II, quassia, rotenone, ryania and sabadilla; carbamate insecticides such as bendiocarb and carbaryl; benzofuranyl methylcarbamate insecticides such as benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran and furathiocarb; dimethylcarbamate insecticides
- 15 dimitan, dimetilan, hyquincarb and pirimicarb; oxime carbamate insecticides such as alanycarb, aldicarb, aldoxycarb, butocarboxim, butoxycarboxim, methomyl, nitrilacarb, oxamyl, tazimcarb, thiocarboxime, thiodicarb and thiofanox; phenyl methylcarbamate insecticides such as allyxycarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolate, cloethocarb, dicresyl, dioxacarb, EMPC, ethiofencarb, fenethacarb,
- 20 fenobucarb, isoprocab, methiocarb, metolcarb, mexacarbate, promacyl, promecarb, propoxur, trimethacarb, XMC and xylylcarb; dinitrophenol insecticides such as dinex, dinoprop, dinosam and DNOC; fluorine insecticides such as barium hexafluorosilicate, cryolite, sodium fluoride, sodium hexafluorosilicate and sulfluramid; formamidine insecticides such as amitraz,
- 25 chlordimeform, formetanate and formparanate; fumigant insecticides such as acrylonitrile, carbon disulfide, carbon tetrachloride, chloroform, chloropicrin, para-dichlorobenzene, 1,2-dichloropropane, ethyl formate, ethylene dibromide, ethylene dichloride, ethylene oxide, hydrogen cyanide, iodomethane, methyl bromide, methylchloroform, methylene chloride, naphthalene, phosphine, sulfuryl

- fluoride and tetrachloroethane; *inorganic insecticides* such as borax, calcium polysulfide, copper oleate, mercurous chloride, potassium thiocyanate and sodium thiocyanate; *chitin synthesis inhibitors* such as bistrifluron, buprofezin, chlorfluazuron, cyromazine, diflubenzuron, flucycloxuron, flufenoxuron,
- 5 hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron and triflumuron; *juvenile hormone mimics* such as epofenonane, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfen and triprene; *juvenile hormones* such as juvenile hormone I, juvenile hormone II and juvenile hormone III; *moulting hormone agonists* such as chromafenozide, halofenozide,
- 10 methoxyfenozide and tebufenozide; *moulting hormones* such as α -ecdysone and ecdysterone; *moulting inhibitors* such as diofenolan; *precocenes* such as precocene I, precocene II and precocene III; *unclassified insect growth regulators* such as dicyclanil; *nereistoxin analogue insecticides* such as bensultap, cartap, thiocyclam and thiosultap; *nicotinoid insecticides* such as flonicamid;
- 15 *nitroguanidine insecticides* such as clothianidin, dinotefuran, imidacloprid and thiamethoxam; *nitromethylene insecticides* such as nitenpyram and nithiazine; *pyridylmethylaniline insecticides* such as acetamiprid, imidacloprid, nitenpyram and thiacloprid; *organochlorine insecticides* such as bromo-DDT, camphechlor, DDT, pp'-DDT, ethyl-DDD, HCH, gamma-HCH, lindane, methoxychlor,
- 20 pentachlorophenol and TDE; *cyclodiene insecticides* such as aldrin, bromocyclen, chlordane, chlordecone, dieldrin, dieldrin, endosulfan, endrin, HEOD, heptachlor, HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan and mirex; *organophosphate insecticides* such as bromfenvinfos, chlorfenvinfos, crotoxyphos, dichlorvos, dicrotophos, dimethylvinphos, fospirate, heptenophos, methocrotophos,
- 25 mevinphos, monocrotophos, naled, naftalofos, phosphamidon, propaphos, TEPP and tetrachlorvinphos; *organothiophosphate insecticides* such as dioxabenzofos, fosmethilan and phenthoate; *aliphatic organothiophosphate insecticides* such as acethion, amiton, cadusafos, chlorethoxyfos, chlormephos, demephion, demephion-O, demephion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-methyl,

- demeton-O-methyl, demeton-S-methyl, demeton-S-methylsulphon, disulfoton, ethion, ethoprophos, IPSP, isothioate, malathion, methacrifos, oxydemeton-methyl, oxydeprofos, oxydisulfoton, phorate, sulfotep, terbufos and thiometon; *aliphatic amide organothiophosphate insecticides* such as amidithion, cyanthoate,
- 5 dimethoate, ethoate-methyl, formothion, mecarbarn, omethoate, prothoate, sophamide and vamidothion; *oxime organothiophosphate insecticides* such as chlorphoxim, phoxim and phoxim-methyl; *heterocyclic organothiophosphate insecticides* such as azamethiphos, coumaphos, coumithoate, dioxathion, endo-
- 10 thion, menazon, morphothion, phosalone, pyraclofos, pyridaphenthion and quinothion; *benzothiopyran organothiophosphate insecticides* such as dithicrofos and thicrofos; *benzotriazine organothiophosphate insecticides* such as azinphos-ethyl and azinphos-methyl; *isoindole organothiophosphate insecticides* such as dialifos and phosmet; *isoxazole organothiophosphate insecticides* such as isoxathion and zolaprofos; *pyrazolopyrimidine organothiophosphate insecticides*
- 15 such as chlorprazophos and pyrazophos; *pyridine organothiophosphate insecticides* such as chlorpyrifos and chlorpyrifos-methyl; *pyrimidine organothiophosphate insecticides* such as butathiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimiphos-ethyl, pirimiphos-methyl, primidophos, pyrimitate and tebupirimfos; *quinoxaline organothiophosphate insecticides* such as quinalphos
- 20 and quinalphos-methyl; *thiadiazole organothiophosphate insecticides* such as athidathion, lythidathion, methidathion and prothidathion; *triazole organothiophosphate insecticides* such as isazofos and triazophos; *phenyl organothiophosphate insecticides* such as azothoate, bromophos, bromophos-ethyl, carbophenothion, chlorthiophos, cyanophos, cythioate, dicapthon,
- 25 dichlofenthion, etaphos, famphur, fenchlorphos, fenitrothion fensulfothion, fenthion, fenthion-ethyl, heterophos, jodfenphos, mesulfenfos, parathion, parathion-methyl, phenkapton, phosnichlor, profenofos, prothiofos, sulprofos, temephos, trichlormetaphos-3 and trifenofos; *phosphonate insecticides* such as butonate and trichlorfon; *phosphonothioate insecticides* such as mecarphon;

- phenyl ethylphosphonothioate insecticides* such as fonofos and trichloronat;
phenyl phenylphosphonothioate insecticides such as cyanofenphos, EPN and
 leptophos; *phosphoramidate insecticides* such as crufomate, fenamiphos,
 fosthietan, mephosfolan, phosfolan and pirimetaphos; *phosphoramidothioate*
 5 *insecticides* such as acephate, isocarbophos, isofenphos, methamidophos and
 propetamphos; *phosphorodiamide insecticides* such as dimefox, mazidox,
 mipafox and schradan; *oxadiazine insecticides* such as indoxacarb; *phthalimide*
insecticides such as dialifos, phosmet and tetramethrin; *pyrazole insecticides* such
 as acetoprole, ethiprole, fipronil, pyrafluprole, pyriprole, tebufenpyrad,
 10 tolfenpyrad and vaniliprole; *pyrethroid ester insecticides* such as acrinathrin,
 allethrin, bioallethrin, barthrin, bifenthrin, bioethanomethrin, cyclethrin,
 cycloprothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gamma-cyhalothrin,
 lambda-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, beta-cypermethrin, theta-
 cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyphenothrin, deltamethrin, dimefluthrin,
 15 dimethrin, empenthrin, fenfluthrin, fenpirithrin, fenpropathrin, fenvalerate,
 esfenvalerate, flucythrinate, fluvalinate, tau-fluvalinate, furethrin, imiprothrin,
 metofluthrin, permethrin, biopermethrin, transpermethrin, phenothrin, prallethrin,
 profluthrin, pyresmethrin, resmethrin, bioresmethrin, cismethrin, tefluthrin,
 terallethrin, tetramethrin, tralomethrin and transfluthrin; *pyrethroid ether*
 20 *insecticides* such as etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbute and
 silafluofen; *pyrimidinamine insecticides* such as flufenerim and pyrimidifen;
pyrrole insecticides such as chlorfenapyr; *tetronic acid insecticides* such as
 spirodiclofen, spiromesifen and spirotetramat; *thiourea insecticides* such as
 diafenthuiuron; *urea insecticides* such as flucofuron and sulcofuron; and
 25 *unclassified insecticides* such as AKD-3088, closantel, crotamiton, cyflumetofen,
 E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpyroximate, FKI-1033,
 flubendiamide, HGW86, hydramethylnon, IKI-2002, isoprothiolane, malonoben,
 metaflumizone, metoxadiazone, nifluridide, NNI-9850, NNI-0101, pymetrozine,

pyridaben, pyridalyl, Qcide, rafoxanide, rynaxypyr, SYJ-159, triarathene and triazamate and any combinations thereof.

Some of the fungicides that can be employed beneficially in combination with the compounds of the present invention include: 2-(thiocyanatomethylthio)-

5 benzothiazole, 2-phenylphenol, 8-hydroxyquinoline sulfate, Ampelomyces, quisqualis, azaconazole, azoxystrobin, Bacillus subtilis, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb-isopropyl, benzylaminobenzene-sulfonate (BABS) salt, bicarbonates, biphenyl, bismethiazol, bitertanol, blasticidin-S, borax, Bordeaux mixture, boscalid, bromuconazole, bupirimate, calcium polysulfide, captafol,

10 captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvone, chloroneb, chlorothalonil, chlozolate, Coniothyrium minitans, copper hydroxide, copper octanoate, copper oxychloride, copper sulfate, copper sulfate (tribasic), cuprous oxide, cyazofamid, cyflufenamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, dazomet, debacarb, diammonium ethylenebis-(dithiocarbamate), dichlofluanid, dichlorophen,

15 diclocymet, diclomezine, dichloran, diethofencarb, difenoconazole, difenzoquat ion, diflumetorim, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dinobuton, dinocap, diphenylamine, dithianon, dodemorph, dodemorph acetate, dodine, dodine free base, edifenphos, epoxiconazole, ethaboxam, ethoxyquin, etridiazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fenfuram,

20 fenhexamid, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin, fentin acetate, fentin hydroxide, ferbam, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumorph, fluopicolide, fluoroimide, fluoxastrobin, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehyde, fosetyl, fosetyl-aluminium, fuberidazole, furalaxyl, furametpyr, guazatine, guazatine acetates,

25 GY-81, hexachlorobenzene, hexaconazole, hymexazol, imazalil, imazalil sulfate, imibenconazole, iminoctadine, iminoctadine triacetate, iminoctadine tris(albesilate), ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isoprothiolane, kasugamycin, kasugamycin hydrochloride hydrate, kresoxim-methyl, mancozeb,

- mancozeb, maneb, mepanipyrim, mepronil, mercuric chloride, mercuric oxide, mercurous chloride, metalaxyl, mefenoxam, metalaxyl-M, metam, metam-ammonium, metam-potassium, metam-sodium, metconazole, methasulfocarb, methyl iodide, methyl isothiocyanate, metiram, metominostrobin, metrafenone,
- 5 mildiomyacin, myclobutanil, nabam, nitrothal-isopropyl, nuarimol, octhilinone, ofurace, oleic acid (fatty acids), orysastrobin, oxadixyl, oxine-copper, oxpoconazole fumarate, oxycarboxin, pefurazoate, penconazole, pencycuron, pentachlorophenol, pentachlorophenyl laurate, penthiopyrad, phenylmercury acetate, phosphonic acid, phthalide, picoxystrobin, polyoxin B,
- 10 polyoxins, polyoxorim, potassium bicarbonate, potassium hydroxyquinoline sulfate, probenazole, prochloraz, procymidone, propamocarb, propamocarb hydrochloride, propiconazole, propineb, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrazophos, pyributicarb, pyrifenox, pyrimethanil, pyroquilon, quinochloramine, quinoxifen, quintozone, Reynoutria sachalinensis extract,
- 15 silthiofam, simeconazole, sodium 2-phenylphenoxide, sodium bicarbonate, sodium pentachlorophenoxide, spiroxamine, sulfur, SYP-Z071, tar oils, tebuconazole, tecnazene, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate-methyl, thiram, tiadinil, tolclofos-methyl, tolylfluanid, triadimefon, triadimenol, triazoxide, tricyclazole, tridemorph, trifloxystrobin, triflumizole, triforine,
- 20 triticonazole, validamycin, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamide, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-dichlorophenyl)-2-(methoxymethyl)-succinimide, 1,2-dichloropropane, 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetone hydrate, 1-chloro-2,4-dinitronaphthalene, 1-chloro-2-
- 25 nitropropane, 2-(2-heptadecyl-2-imidazolin-1-yl)ethanol, 2,3-dihydro-5-phenyl-1,4-dithiane 1,1,4,4-tetraoxide, 2-methoxyethylmercury acetate, 2-methoxyethylmercury chloride, 2-methoxyethylmercury silicate, 3-(4-chlorophenyl)-5-methylrhodanine, 4-(2-nitroprop-1-enyl)phenyl thiocyanate: ampropylfos, anilazine, azithiram, barium polysulfide, Bayer 32394, benodanil,

- benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutyl, benzamorf, binapacryl, bis(methylmercury) sulfate, bis(tributyltin) oxide, buthiobate, cadmium calcium copper zinc chromate sulfate, carbamorph, CECA, chlobenthiazone, chloraniformethan, chlorfenazole, chlorquinox, climbazole, copper bis(3-phenylsalicylate), copper zinc chromate, cufraneb, cupric hydrazinium sulfate, cuprobam, cyclafuramid, cypendazole, cyprofuram, decafentin, dichlone, dichlozoline, diclobutrazol, dimethirimol, dinocton, dinosulfon, dinoterbon, dipyrithione, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazole, etem, ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, fluotrimazole, furcarbanil, furconazole, furconazole-cis, furmecyclox, furophanate, glyodine, griseofulvin, halacrinat, Hercules 3944, hexylthiofos, ICIA0858, isopamphos, isovaledione, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, methfuroxam, methylmercury dicyandiamide, metsulfovax, milneb, mucochloric anhydride, myclozolin, N-3,5-dichlorophenyl-succinimide, N-3-nitrophenylitaconimide, natamycin, N-ethylmercurio-4-toluenesulfonanilide, nickel bis(dimethyldithiocarbamate), OCH, phenylmercury dimethyldithiocarbamate, phenylmercury nitrate, phosdiphen, prothiocarb; prothiocarb hydrochloride, pyracarbolid, pyridinitril, pyroxychlor, pyroxyfur, quinacetol; quinacetol sulfate, quinazamid, quinconazole, rabenzazole, salicylanilide, SSF-109, sultropen, tecoram, thiadifluor, thicyofen, thiochlorfenphim, thiophanate, thioquinox, tioxymid, triamiphos, triarimol, triazbutil, trichlamide, urbacid, XRD-563, and zarilamid, and any combinations thereof.

- Some of the herbicides that can be employed in conjunction with the compounds of the present invention include: *amide herbicides* such as allidochlor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutide, cafenstrole, CDEA, chlorthiamid, cyprazole, dimethenamid, dimethenamid-P, diphenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamide, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamide, naptalam, pethoxamid, propyzamide, quinonamid and

- tebutam; *anilide herbicides* such as chloranocryl, cisanilide, clomeprop, cypromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidide, metamifop, monalide, naproanilide, pentanochlor, picolinafen and propanil; *arylalanine herbicides* such as benzoylprop, flamprop and flamprop-M;
- 5 *chloroacetanilide herbicides* such as acetochlor, alachlor, butachlor, butenachlor, delachlor, diethatyl, dimethachlor, metazachlor, metolachlor, S-metolachlor, pretilachlor, propachlor, propisochlor, prynachlor, terbuchlor, thenylchlor and xylachlor; *sulfonanilide herbicides* such as benzofluor, perfluidone, pyrimisulfan and profluazol; *sulfonamide herbicides* such as asulam, carbasulam, fenasulam
- 10 and oryzalin; *antibiotic herbicides* such as bilanafos; *benzoic acid herbicides* such as chloramben, dicamba, 2,3,6-TBA and tricamba; *pyrimidinylxybenzoic acid herbicides* such as bispyribac and pyriminobac; *pyrimidinylthiobenzoic acid herbicides* such as pyriithiobac; *phthalic acid herbicides* such as chlorthal; *picolinic acid herbicides* such as aminopyralid, clopyralid and picloram;
- 15 *quinolinecarboxylic acid herbicides* such as quinclorac and quinmerac; *arsenical herbicides* such as cacodylic acid, CMA, DSMA, hexaflurate, MAA, MAMA, MSMA, potassium arsenite and sodium arsenite; *benzoylcyclohexanedione herbicides* such as mesotrione, sulcotrione, tefuryltrione and tembotrione; *benzofuranyl alkylsulfonate herbicides* such as benfuresate and ethofumesate;
- 20 *carbamate herbicides* such as asulam, carboxazole chlorprocarb, dichlormate, fenasulam, karbutilate and terbucarb; *carbanilate herbicides* such as barban, BCPC, carbasulam, carbetamide, CEPC, chlorbufam, chlorpropham, CPPC, desmedipham, phenisopham, phenmedipham, phenmedipham-ethyl, propham and swep; *cyclohexene oxime herbicides* such as alloxydim, butroxydim, clethodim,
- 25 cloproxydim, cycloxydim, profoxydim, sethoxydim, tepraloxym and tralkoxydim; *cyclopropylisoxazole herbicides* such as isoxachlortole and isoxaflutole; *dicarboximide herbicides* such as benzfendizone, cinidon-ethyl, flumezin, flumiclorac, flumioxazin and flumipropyn; *dinitroaniline herbicides* such as benfluralin, butralin, dinitramine, ethalfluralin, fluchloralin, isopropalin,

100

- methalpropalin, nitralin, oryzalin, pendimethalin, prodiamine, profluralin and trifluralin; *dinitrophenol herbicides* such as dinofenat, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen and medinoterb; *diphenyl ether herbicides* such as ethoxyfen; *nitrophenyl ether herbicides* such as acifluorfen, aclonifen,
- 5 bifenox, chlomethoxyfen, chlornitrofen, etniproimid, fluorodifen, fluoroglycofen, fluoronitrofen, fomesafen, furyloxyfen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen and oxyfluorfen; *dithiocarbamate herbicides* such as dazomet and metam;
- halogenated aliphatic herbicides* such as alorac, chloropon, dalapon, flupropanate, hexachloroacetone, iodomethane, methyl bromide, monochloroacetic acid, SMA
- 10 and TCA; *imidazolinone herbicides* such as imazamethabenz, imazamox, imazapic, imazapyr, imazaquin and imazethapyr; *inorganic herbicides* such as ammonium sulfamate, borax, calcium chlorate, copper sulfate, ferrous sulfate, potassium azide, potassium cyanate, sodium azide, sodium chlorate and sulfuric acid; *nitrile herbicides* such as bromobonil, bromoxynil, chloroxynil, dichlobenil,
- 15 iodobonil, ioxynil and pyraclozil; *organophosphorus herbicides* such as amiprofos-methyl, anilofos, bensulide, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamine, glufosinate, glyphosate and piperophos; *phenoxy herbicides* such as bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etniproimid, fenteracol and trifopsime; *phenoxyacetic herbicides* such as 4-
- 20 CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-thioethyl and 2,4,5-T; *phenoxybutyric herbicides* such as 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB and 2,4,5-TB;
- phenoxypropionic herbicides* such as cloprop, 4-CPP, dichlorprop, dichlorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop and mecoprop-P; *aryloxyphenoxypropionic herbicides* such as chlorazifop, clodinafop, clofop, cyhalofop, diclofop,
- 25 fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenthiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxyfop, haloxyfop-P, isoxapyrifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P and trifop; *phenylenediamine herbicides* such as dinitramine and prodiamine;
- pyrazolyl herbicides* such as benzoferap, pyrazolynate, pyrasulfotole, pyrazoxyfen, pyroxasulfone and topramezone; *pyrazolylphenyl herbicides* such as

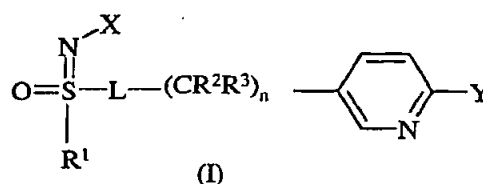
- fluazolate and pyraflufen; *pyridazine herbicides* such as credazine, pyridafof and pyridate; *pyridazinone herbicides* such as brompyrazon, chloridazon, dimidazon, flufenpyr, metflurazon, norflurazon, oxapyrazon and pydanon; *pyridine herbicides* such as aminopyralid, clidinate, clopyralid, dithiopyr, fluroxypyr, haloxydine,
- 5 *picloram*, picolinafen, pyriclor, thiazopyr and triclopyr; *pyrimidinediamine herbicides* such as iprymidam and tioclorim; *quaternary ammonium herbicides* such as cyperquat, diethamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat and paraquat; *thiocarbamate herbicides* such as butylate, cycloate, di-allate, EPTC, esprocarb, ethiolate, isopolinate, methiobencarb, molinate, orbencarb, pebulate, prosulfocarb,
- 10 *pyributicarb*, sulfallate, thiobencarb, tiocarbazil, tri-allate and vernolate; *thiocarbonate herbicides* such as dimexano, EXD and proxan; *thiourea herbicides* such as methiuron; *triazine herbicides* such as dipropetryn, triaziflam and trihydroxytriazine; *chlorotriazine herbicides* such as atrazine, chlorazine, cyanazine, cyprazine, eglazine, ipazine, mesoprazine, procyazine, proglazine,
- 15 *propazine*, sebuthylazine, simazine, terbuthylazine and trietazine; *methoxytriazine herbicides* such as atraton, methometon, prometon, secbumeton, simeton and terbumeton; *methylthiotriazine herbicides* such as ametryn, aziprotryne, cyanatryn, desmetryn, dimethametryn, methoprotryne, prometryn, simetryn and terbutryn; *triazinone herbicides* such as ametridione, amibuzin, hexazinone,
- 20 *isomethiozin*, metamitron and metribuzin; *triazole herbicides* such as amitrole, cafenstrole, epronaz and flupoxam; *triazolone herbicides* such as amicarbazone, bencarbazone, carfentrazone, flucarbazone, propoxycarbazone, sulfentrazone and thienicarbazone-methyl; *triazolopyrimidine herbicides* such as cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam and pyroxsulam;
- 25 *uracil herbicides* such as butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil and terbacil; *3-phenyluracils*; *urea herbicides* such as benzthiazuron, cumyluron, cycluron, dichloralurea, diflufenzopyr, isonoruron, isouron, methabenzthiazuron, monisouron and noruron; *phenylurea herbicides* such as anisuron, buturon, chlorbromuron, chloreturon, chlorotoluron, chloroxuron, daimuron, difenoxuron,

- dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluothiuron, isoproturon, linuron, methiuron, methyl dymron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, phenobenzuron, siduron, tetrafluron and thidiazuron; *pyrimidinylsulfonylurea herbicides* such as amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, chlorimuron, cyclosulfamuron, ethoxysulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupyrsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, orthosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pyrazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron and trifloxysulfuron; *triazinylsulfonylurea herbicides* such as chlorsulfuron, cinosulfuron, ethametsulfuron, iodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, thifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron and tritosulfuron; *thiadiazolylurea herbicides* such as buthiuron, ethidimuron, tebuthiuron, thiazafluron and thidiazuron; and *unclassified herbicides* such as acrolein, allyl alcohol, azafenidin, benazolin, bentazone, benzobicyclon, buthidazole, calcium cyanamide, cambendichlor, chlorfenac, chlorfenprop, chlorflurazole, chlorflurenol, cinmethylin, clomazone, CPMF, cresol, ortho-dichlorobenzene, dimepiperate, endothal, fluoromidine, fluridone, flurochloridone, flurtamone, fluthiacet, indanofan, methazole, methyl isothiocyanate, nipyraclufen, OCH, oxadiargyl, oxadiazon, oxaziclomefone, pentachlorophenol, pentoxazone, phenylmercury acetate, pinoxaden, prosulfalin, pyribenzoxim, pyriftalid, quinoclamine, rhodethanil, sulglycapin, thidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindan and tritac.

- Before an insecticide can be used or sold commercially, such compound undergoes lengthy evaluation processes by various governmental authorities (local, regional, state, national, international). Voluminous data requirements are specified by regulatory authorities and must be addressed through data generation and submission by the product registrant or by another on the product registrant's behalf. These governmental authorities then review such data and if a

We claim

1. A compound of the formula (I)



wherein

- 5 X represents NO₂, CN or COOR⁴;

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

R¹ represents (C₁-C₄) alkyl;

- 10 R² and R³ independently represent hydrogen, (C₁-C₄) alkyl, fluoro, chloro or bromo;

n is an integer from 0-3;

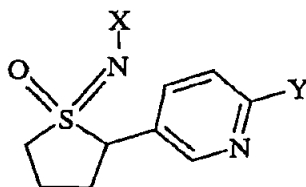
Y represents (C₁-C₄) haloalkyl; and

R⁴ represents (C₁-C₃) alkyl.

2. A compound of Claim 1 in which X represents NO₂ or CN.
- 15 3. A compound of Claim 1 in which Y represents -CF₃.
4. A compound of Claim 1 in which R² and R³ independently represent hydrogen, methyl or ethyl.

105

5. A compound of Claim 1 having the formula



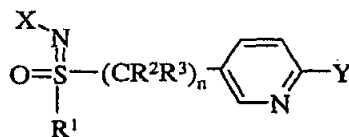
wherein

X represents NO₂, CN or COOR⁴;

- 5 Y represents (C₁-C₄) haloalkyl and

R⁴ represents C₁-C₃ alkyl.

6. A compound of Claim 1 having the formula



wherein

- 10 X represents NO₂, CN or COOR⁴;

Y represents (C₁-C₄) haloalkyl

R¹ represents (C₁-C₄) alkyl;

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

- 15 R⁴ represents C₁-C₃ alkyl; and

n is an integer from 1-3.

7. A compound of Claim 6 in which X represents NO₂ or CN, Y represents CF₃, R¹ represents methyl or ethyl, R² and R³ independently represent hydrogen, methyl or ethyl, and n is an integer from 1-3.
8. A composition for controlling insects which comprises a compound of any
5 one of Claims 1-7 in combination with a phytologically-acceptable carrier.
9. A method of controlling insects which comprises applying to a locus where control is desired an insect-inactivating amount of a compound of any one of Claims 1-7.
10. A process comprising submitting data related to a compound of claim 1
10 directly to a governmental or regulatory authority or indirectly through another to a governmental or regulatory authority in order to gain approval for the use or sale or both of said compound.

SULFOXIMINAS DE (6-HALOALQUILPIRIDIN-3-IL)ALQUILO N-
SUSTITUIDAS INSECTICIDAS

Antecedentes de la invención

Esta solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes Provisionales
5 de los Estados Unidos de América No. 60/772.108 presentada el 10 de
febrero de 2006 y 60/836.044 presentada el 7 de agosto de 2006.

La presente invención se refiere a novedosas sulfoximinas de (6-
haloalquilpiridin-3-il)alquilo N-sustituidas y el uso de las mismas para
controlar insectos y otros invertebrados determinados, particularmente
10 áfidos y otros insectos succionadores. Esta invención también incluye
nuevos procedimientos sintéticos para preparar los compuestos,
composiciones plaguicidas que contienen los compuestos, y métodos para
controlar insectos que utilizan los compuestos.

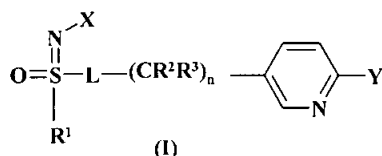
Existe una imperante necesidad de nuevos insecticidas. Los insectos
15 desarrollan resistencia a los insecticidas actualmente en uso. Por lo menos
400 especies de artrópodos son resistentes a uno o más insecticidas. El
desarrollo de resistencia a algunos de los insecticidas más antiguos, tal
como DDT, carbamatos, y los organofosfatos es bien conocido. Pero se ha
desarrollado resistencia aún a algunos de los insecticidas piretroides más
20 nuevos. Por lo tanto existe la necesidad de nuevos insecticidas, y
particularmente compuestos que poseen modos de acción nuevos y atípicos.

La Publicación de la Solicitud de Patente US 2005/0228027 A1
describe ciertos compuestos de sulfomixina que incluyen algunos que
contienen grupos (6-alquilpiridin-3-il)alquilo y el uso de los mismos para

controlar insectos. Se ha descubierto ahora que las sulfoximas de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo han mejorado la actividad en gran medida..

Resumen de la invención

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



en donde

10 X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace simple o R¹, S y L tomados en forma conjunta representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R¹ representa alquilo (C₁-C₄);

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

n es un entero de 0-3;

Y representa haloalquilo (C₁-C₄); y

R⁴ representa alquilo (C₁-C₃).

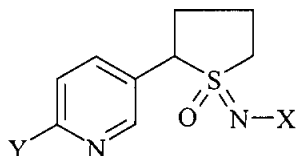
Los compuestos preferidos de la Fórmula (I) incluyen las siguientes clases:

20 (1) Compuestos de fórmula (I) donde X es NO₂ o CN, más preferentemente CN.

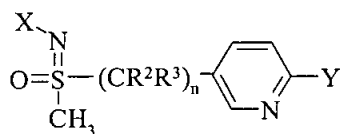
(2) Compuestos de fórmula (I) donde Y es CF₃.

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

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



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



10 donde $n=1-3$, más preferentemente $n=1$.

Los expertos en el arte apreciarán que los compuestos más preferidos son generalmente aquellos que comprenden combinaciones de las clases preferidas anteriores..

La invención también provee nuevos procedimientos para preparar
15 compuestos de fórmula (I) así como también nuevas composiciones y métodos de uso, que se describirán en forma más detallada a continuación.

Descripción detallada de la invención

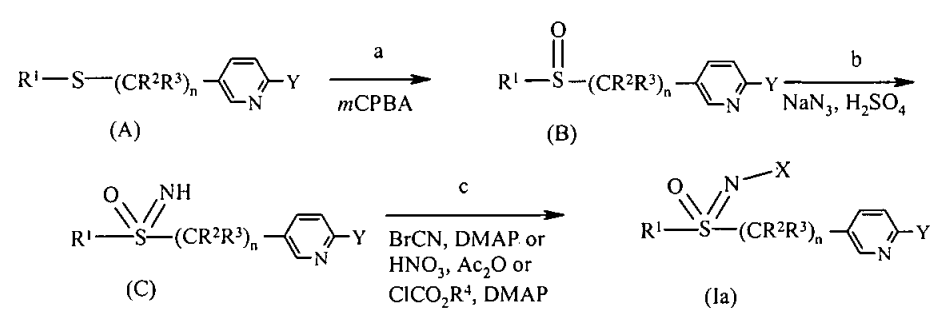
En la totalidad de este documento, todas las temperaturas se indican en grados Celsius, y todos los porcentaje son porcentajes en peso a menos
20 que se establezca de otro modo.

A menos que se limite específicamente de otro modo, el término alquilo (que incluye términos derivados tales como alcoxi), tal como se utiliza en la presente, incluye grupos de cadena recta, cadena ramificada y grupos cíclicos. De este modo, los grupos alquilo típicos son metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo. El término haloalquilo incluye grupos alquilo sustituidos con uno hasta el máximo número posible de átomos de halógeno, todas las combinaciones de halógeno incluidas. El término halógeno incluye fluoro, cloro, bromo y iodo, en donde fluoro resulta preferido.

Los compuestos de esta invención pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los varios estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. De este modo, los compuestos de la presente invención incluyen mezcla racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Los expertos en el arte apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales utilizando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

Los Compuestos de fórmula (Ia), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X, y Y son tal como se definen anteriormente y L es un enlace simple, pueden prepararse mediante los métodos que se ilustran en el Esquema A:

Esquema A



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

En el paso *b* de Esquema A, sulfóxido (B) es iminado con azido de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado en un solvente aprótico bajo calentamiento para proveer sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, cloroformo es el solvente preferido para esta reacción.

En el paso *c* del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina (C) puede ser cianado con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o nitrado con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo temperatura suavemente elevado, o carboxilado con alquil (R⁴) cloroformato en presencia de base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proveer sulfoximina N-sustituida (Ia). La base es requerida para cianación y carboxilación eficientes y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico es utilizado como catalizador para reacción de nitración eficiente.

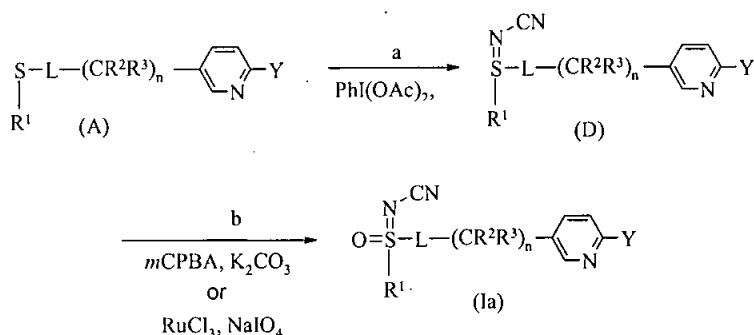
Los compuestos de fórmula (Ia), donde X representa CN y R¹, R², R³, R⁴ y Y son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse mediante el método moderado y eficiente ilustrado en el Esquema B.

Fax: 317.337.4847

Email: msbradley@dow.com

22/07/2008

Esquema B



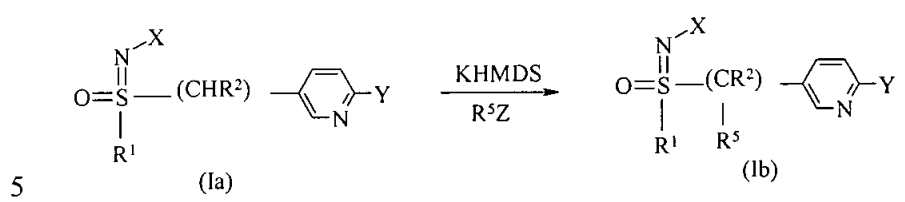
En el paso *a* del Esquema B, el sulfuro es oxidizado con diacetato de iodobenceno en presencia de cianamida a 0 °C para dar sulfilimina (D). La
 5 reacción puede llevarse a cabo en un solvente aprótico polar como CH₂Cl₂.

En el paso *b* del Esquema B, la sulfilimina (D) es oxidizada con *m*CPBA. Una base tal como carbonato de potasio se emplea para neutralizar la acidez de *m*CPBA. Los solventes polares próticos tales como etanol y agua se utilizan para aumentar la solubilidad del material de
 10 partida sulfilimina y la base empleada. La sulfilimina (D) puede también oxidizarse con solución de periodinato de potasio o sodio acuosa en presencia de hidrato de tricloruro rutenio catalizador o catalizador similar. El solvente orgánico para esta catálisis puede ser solvente aprótico polar tal como CH₂Cl₂, cloroformo, o acetonitrilo.

15 El α-carbono de sulfoximina *N*-sustituida de fórmula (Ia), es decir, $n=1$, $\text{R}^3 = \text{H}$ en el grupo (CR²R³) adyacente a la función de sulfoximina *N*-sustituida puede además alquilarse o halogenarse (R⁵) en presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDs) para dar sulfoximinas *N*-sustituidas de fórmula (Ib), donde R¹, R², R³, R⁴, X, L y Y
 20 son tal como se definen anteriormente y Z es un grupo saliente adecuado,

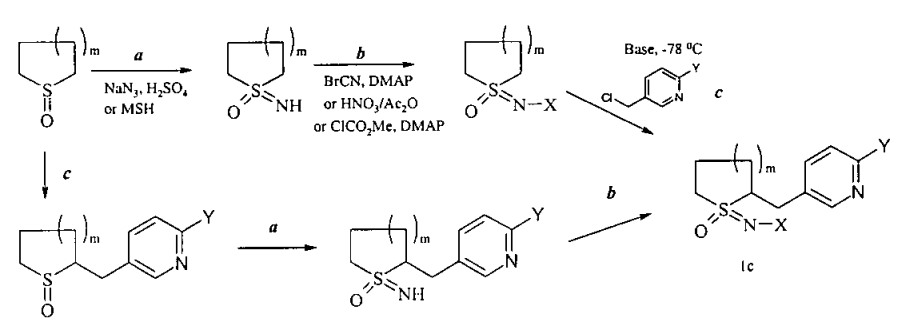
tal como se ilustra en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yodo (R⁵ = alquilo), bencenosulfonimida (R⁵ = F), tetracloroetano (R⁵ = Cl), y tetrafluoroetano (R⁵ = Br).

Esquema C



Los compuestos de sulfoximina de fórmula (1c) donde R¹, S y L tomados conjuntamente forman un anillo de 4, 5 o 6 miembros saturado y n=1 puede prepararse mediante los métodos ilustrados en el Esquema D donde X y Y son tal como se definen anteriormente y m es 0, 1, o 2.

10 Esquema D



En el paso *a* del Esquema D, que es similar al paso *b* del Esquema A, sulfóxido es iminado con azido de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina en un solvente aprótico polar para proveer sulfoximina. Cloroformo o diclorometano son los solventes preferidos.

En el paso *b* del Esquema D, similar al paso *c* del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina puede ser cianado con bromuro de cianógeno, o

nitrado con ácido nítrico seguido por tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o carboxilado con cloroformato de metilo en presencia de base tal como DMAP para proveer sulfoximina cíclica *N*-substituida. La base es requerida para cianación y carboxilación eficientes y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se utiliza como catalizar para reacción de nitración eficiente.

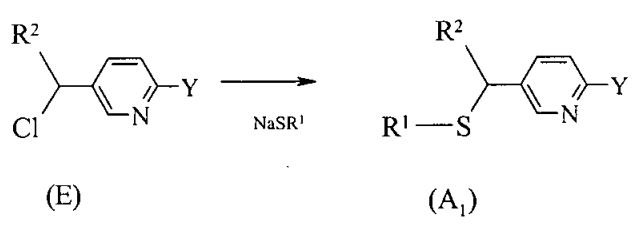
En el paso *c* del Esquema D, el α -carbono de sulfoximina de *N*-substituida puede alquilarse con un haluro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o litio butilo (BuLi) para dar las sulfoximinas *N*-substituidas deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o ioduro.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse mediante una primera α -alquilación de sulfóxidos para dar sulfóxidos α -substituidos y luego una iminación del sulfóxido seguido por *N*-substitución de la sulfoximina resultante mediante el uso de los pasos *c*, *a* y *b* respectivamente, como se describe anteriormente para el Esquema D.

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

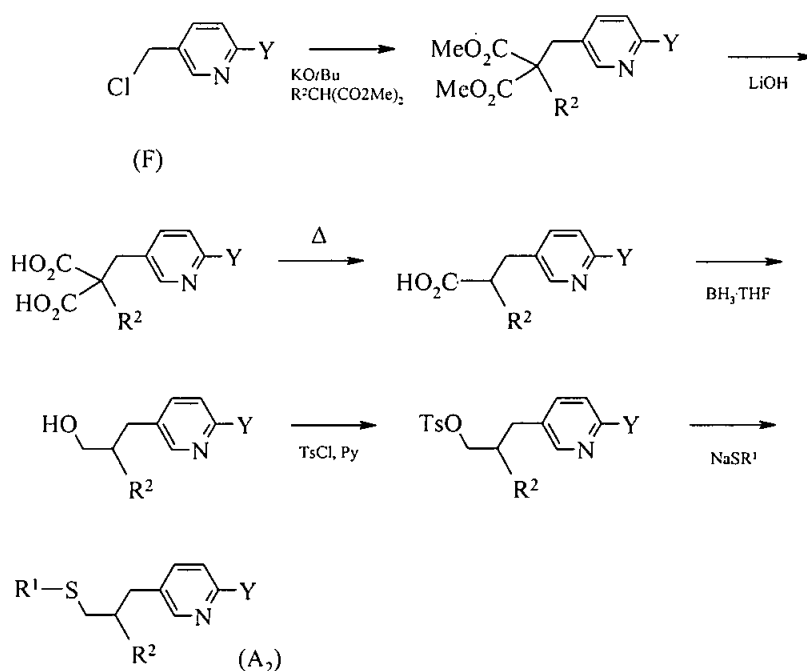
En el Esquema E, el sulfuro de la fórmula (A₁), donde R¹, R² y Y son tal como se definen anteriormente, n=1, y R³ = H, pueden prepararse a partir del cloruro de fórmula (E) mediante sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol.

Esquema E



En el Esquema F, el sulfuro de fórmula (A₂), donde R¹, R² y Y son tal como se definen anteriormente, n=3, y R³ = H, puede prepararse a partir del cloruro de fórmula (F) mediante reacción con un malonato de metilo 2-mono sustituido en presencia de base tal como tert-butóxido de potasio para proveer malonato 2,2-disustituido, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con complejo borano-tetrahidrofuran para proveer un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluenosulfonilo (cloruro tosilo) en presencia de una base como piridina para dar un tosilato y reemplazo del tosilato con sal de sodio del tiol deseado.

Esquema F

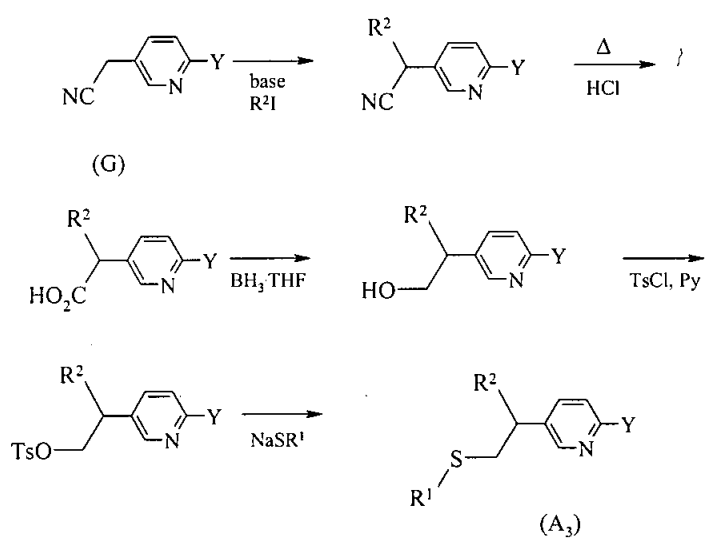


En el Esquema G, el sulfuro de fórmula (A₃), donde R¹, R² y Y son tal como se definen anteriormente, n=2, y R³ = H, pueden prepararse a partir del nitrilo de fórmula (G) por desprotonación con una base fuerte y

5 alquilación con un ioduro de alquilo para dar nitrilo α-alquilado, hidrólisis del nitrilo α-alquilado en presencia de un ácido fuerte como HCl para dar un ácido, reducción del ácido con complejo de complejo de borano-tetrahidrofuran para proveer alcohol, tosilación del alcohol con cloruro tosilo en presencia de una base como piridina para dar un tosilato y

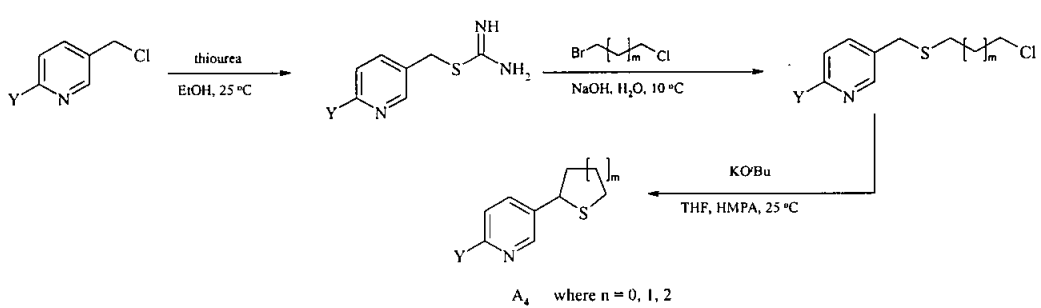
10 reemplazo del tosilato con sal de sodio del tiol deseado.

Esquema G



En el Esquema H, el sulfuro de fórmula (A₄), donde R¹, S y L tomados en forma conjunta representan un anillo de 4 , 5 o 6 miembros (m = 0, 1, o 2) y n es 0 puede prepararse a partir de la correspondiente piridina de clorometil sustituida por tratamiento con tiourea, hidrólisis y alquilación subsiguiente con el cloroalcano de bromo adecuado (m = 0, 1, o 2) bajo condiciones de base acuosas, y ciclización en presencia de una base como potasio -*t*-butóxido en un solvente aprótico polar tal como THF.

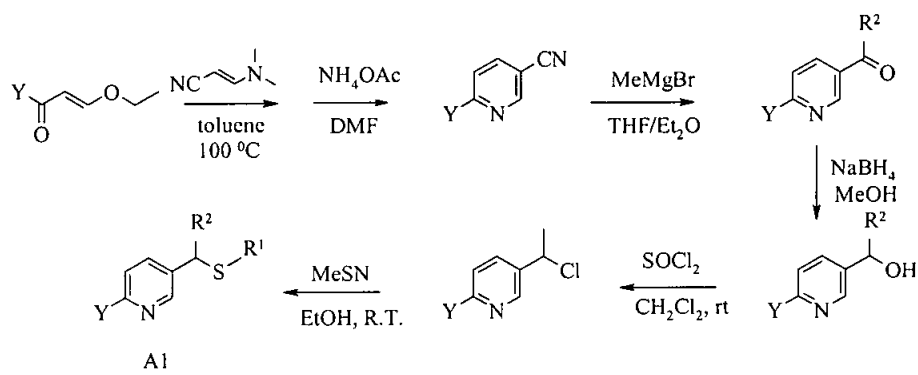
Esquema H



Sulfuros de fórmula (A₁), donde R¹, R² = CH₃, Y tal como se define anteriormente, y R³ = H, pueden prepararse alternativamente vía métodos ilustrado en el Esquema I. De acuerdo con esto, la enona adecuada se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y se cicliza con acetato de amonio en

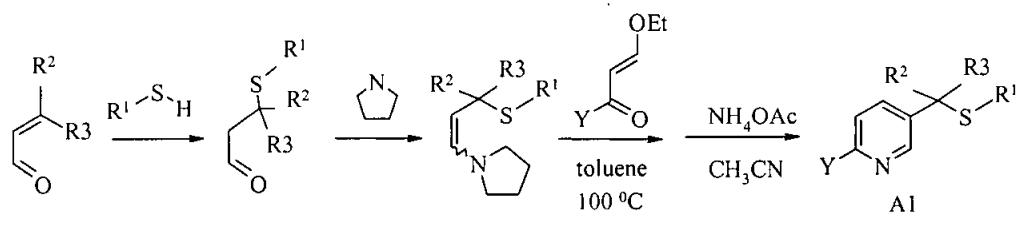
DMF para producir el nicotrinonitrilo 6-sustituido correspondiente. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, la reducción con borohidruro de sodio, clorinación con cloruro de tionilo, y la sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un tiol de alquilo proveen los sulfuros deseados A1.

5 Esquema I



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

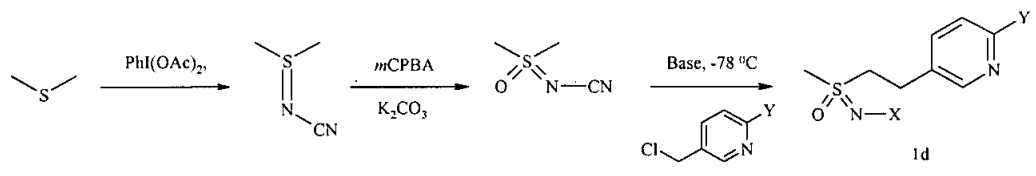
15 Esquema J



Los compuestos de sulfoximina de la fórmula (Id) donde $n = 2$, R^1 y R^2 son hidrógeno, L es un enlace simple, y X e Y son tal como se definen anteriormente, pueden prepararse mediante el método ilustrado en el Esquema K. El dimetilsulfuro es oxidizado con diacetato de iodobenceno en presencia de cianamida a 0 °C para dar la sulfilimina correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo en un solvente aprótico polar como CH_2Cl_2 o THF. La sulfilimina es luego oxidizada con *m*CPBA. Una base tal como carbonato de potasio se emplea para neutralizar la acidez de *m*CPBA. Los solventes polares próticos tal como etanol y agua se utilizan para aumentar la solubilidad del material de partida de sulfilimina y la base empleada. El α -carbono de la sulfoximina *N*-sustituída puede alquilarse con un haluro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o litio butílico (BuLi) para dar la sulfoximina *N*-sustituída deseada. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o ioduro.

15

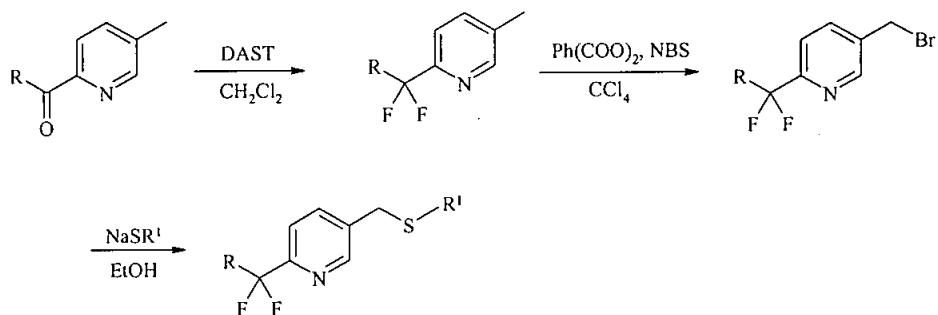
Esquema K



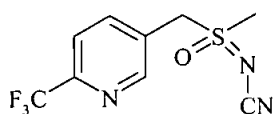
En el Esquema L, los sulfuros de fórmula (A_1), donde Y es un grupo fluoroalquilo, R^1 es tal como se define anteriormente, y $n=1$, pueden prepararse a partir de 6- acilpiridina o 6-formil piridina por reacción con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST). La subsiguiente halogenación del grupo 3-metilo con NBS seguido por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un tiol de alquilo provee el sulfuro deseado.

20

Esquema L

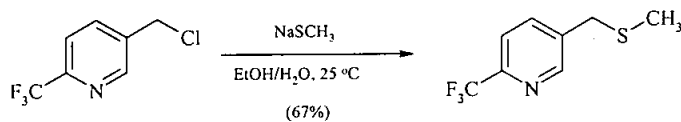
Ejemplos

- 5 Ejemplo I. Preparación de [(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (1)



(I)

(A)

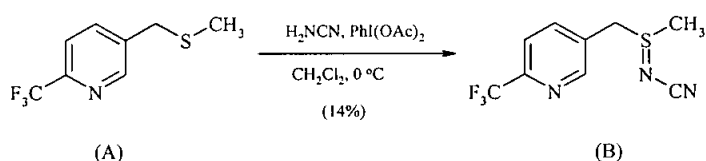


(A)

- 10 A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmol) en dimetil sulfóxido (DMSO; 20 mL) se agregó en una porción trimetóxido de sodio (1,8 g, 26 mmol). Se observó una reacción exotérmica violenta que hizo que la reacción se vuelva oscura. La reacción se agitó durante 1 hora, luego se agregó lentamente tiometóxido de sodio
- 15 adicional (0,91 g, 13 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche, y después se vertió en H_2O y se agregaron varias gotas HCl conc. La mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se

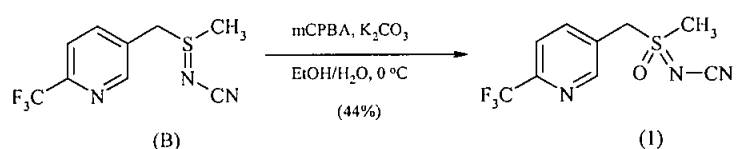
lavarón con salmuera, se secaron en MgSO_4 y se concentraron. El producto
 crudo fue purificado por cromatografía (Prep 500, 10% acetona/hexanos)
 para producir el sulfuro (A) como un aceite amarillento (3,6 g, 67%). ^1H
 NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,7 (s, 2H),
 5 2,0 (s, 3H); GC-MS: Masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 207. Encontrado
 207.

(B)



10 A una solución de sulfuro (A) (3,5 g, 17 mmol) y cianamida (1,4 mg,
 34 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 0 °C se agregó iodobencenodiacetato (11,0
 g, 34 mmol) todo de una vez. La reacción se agitó durante 30 min, luego se
 dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue
 diluida con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó con H_2O . La capa acuosa se extrajo
 15 con acetato de etilo (4 x 50 mL), y las capas combinadas de CH_2Cl_2 y
 acetato de etilo se secaron en MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo
 fue triturado con hexanos y se purificó por cromatografía (cromatotron,
 60% acetona/hexanos) para proveer sulfilimina (B) como una goma
 amarilla (0.60 g, 14%). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR
 20 (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3
 (d, 1H), 2,9 (s, 3H); LC-MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$
 248,04, Encontrado 248.

(C)



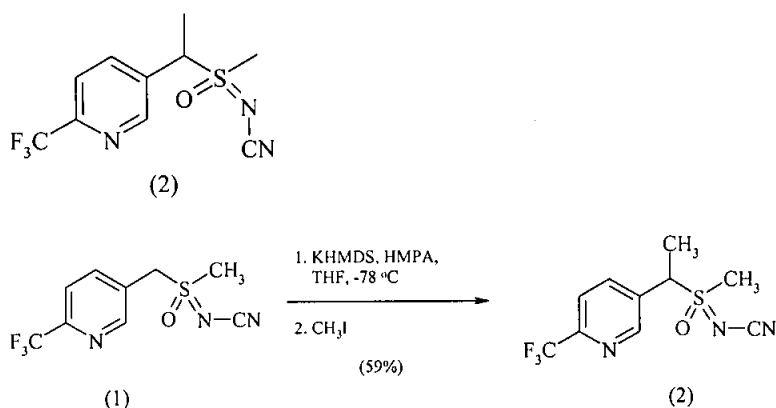
A una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA; 80%, 1,0 g, 4,9 mmol) en EtOH (10 mL) a 0 °C se agregó una solución de K₂CO₃ (1,4 g, 10 mmol) en H₂O (7 mL). La solución se agitó durante 20 min., luego

5 una solución de sulfilimina (B) (0,60 g, 2,4 mmol) en EtOH (20 mL) se agregó de una vez. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora. La reacción fue luego templada con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentró para retirar etanol. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ y

10 las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (cromatotron, 50% acetona/hexanos) para proveer sulfoximina (1) como un sólido blancuzco (0,28 g, 44%). Mp = 135-137 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa

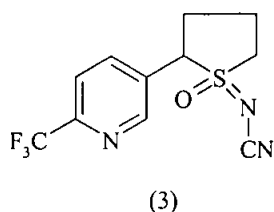
15 calculada para C₉H₉F₃N₃OS [M+H]⁺ 264,04. Encontrado 263,92.

Ejemplo II. Preparación de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (2).

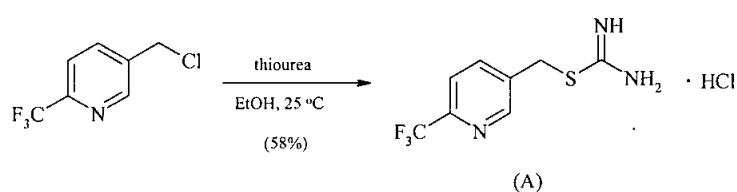


A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0.19 mmol) y hexametilfosforamida (HMPA; 17 μ L, 0.10 mmol) en tetrahidrofuran (THF; 2 mL) a -78 °C se agregó hexametildisilazano de potasio (KHMDs; 0.5 M en tolueno, 420 μ L, 0.21 mmol) en gotas. La solución se agitó a -78 °C durante otros 20 min. adicionales, y después se agregó iodometano (13 μ L, 0.21 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hr, después de lo cual se templó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía (cromatotron, 70% acetona/CH₂Cl₂) para proveer sulfoximina (2) como una mezcla 2:1 de diastereómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (diastereómero principal) 8, 8 (s, 1H), 8, 1 (d, 1H), 7, 8 (d, 1H), 4, 6 (q, 1H), 3, 0 (s, 3H), 2, 0 (d, 3H); (menor diastereómero) 8, 8 (s, 1H), 8, 1 (d, 1H), 7, 8 (d, 1H), 4, 6 (q, 1H), 3, 1 (s, 3H), 2, 0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₁₀H₁₀F₃N₃OS [M+H]⁺ 278, 06. Encontrado 278,05.

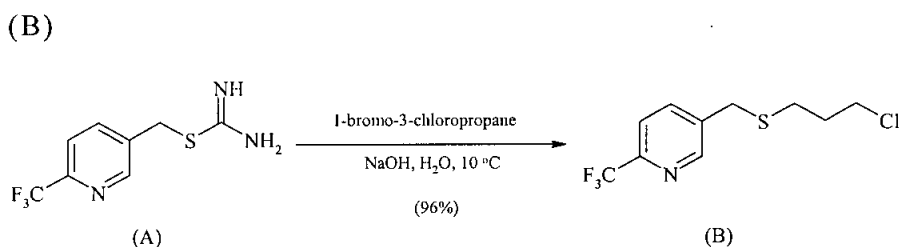
Ejemplo III. Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-óxido-tetrahidro-1H-1 λ ⁴-tien-1-ilidenocianamida (3)



20 (A)



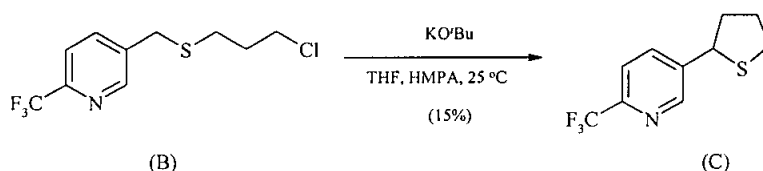
A una suspensión de tiourea (1,2g, 16 mmol) in EtOH (25 mL) se agregó una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante
5 los cuales se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para dar el clorhidrato de amidina deseado como un sólido blanco (2,4 g, 58%). Mp = 186-188 °C. No se realizó otro intento para purificar el producto. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,9 (bs, 4H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,2 (s, 2H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₈H₈F₃N₃S [M+H]⁺
10 236,05. Encontrado 236,01.



A una solución de clorhidrato de amidina (A) (1,8 g, 6.8 mmol) en H₂O (12 mL) a 10 °C se agregó 10 N NaOH (0,68 mL, 6,8 mmol), que
15 produjo la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a 100 °C durante 30 min, luego se enfrió a 10 °C. Se agregó después otros 10 N NaOH (0,68 mL, 6,8 mmol), seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,67 mL, 6,8 mmol) de una vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente, luego se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron
20 con salmuera, se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para proveer sulfuro (B) como un aceite incoloro (1,7 g, 96%). No se intentó purificar el

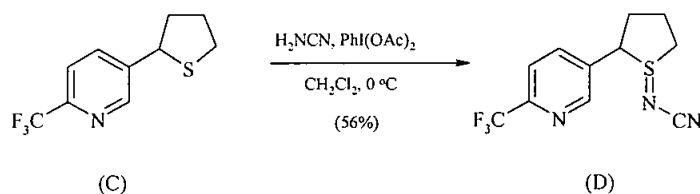
producto ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (quint, 2H).

(C)



5 A una suspensión de *tert*-butoxido de potasio(1,5 g, 13 mmol) en THF (12 mL) se agregó HMPA (1,7 mL, 10 mmol) seguido por una solución de sulfuro (B) (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (3 mL) en gotas. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, seguida por concentración y purificación por cromatografía (Biotage, 40%
10 EtOAc/hexanos) para producir producto ciclizado (C) como un aceite anaranjado (230 mg, 15%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,6 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H).

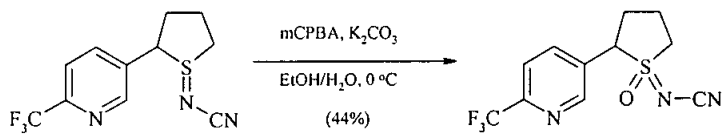
(D)



15 (C) (D)
A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0,99 mmol) y cianamida (83 mg, 2,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a 0 °C se agregó iodobencenodiacetato (350 mg, 1,1 mmol) de una vez. La reacción se agitó durante 3 horas, luego se concentró y el producto crudo fue purificado por cromatografía
20 (cromatotron, 50% acetona/hexanos) para proveer sulfilimina (D) como un

aceite anaranjado (150 mg, mezcla de diastereómeros 56%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,8 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,9-2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H).

(E)



5

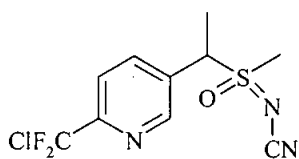
(D)

(3)

A una solución de mCPBA (80%, 180 mg, 0,82 mmol) en EtOH (3 mL) a 0 °C se agregó una solución de K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) en H_2O (1,5 mL). La solución se agitó durante 20 min, luego una solución de sulfilimina (D) (150 mg, 0,55 mmol) en EtOH (2 mL) se agregó de una vez.. La reacción fue agitada a 0°C durante 45 min, después de lo cual el solvente fue decantado en un frasco separado y concentrado para dar un sólido blanco. El sólido fue convertido en lechada en CHCl_3 , filtrado, y concentrado para dar sulfoximina pura (3) como un aceite incoloro (72 mg, 44%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (1,5:1 mezcla de diastereómeros) 8,8 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,7 (q, 1H), 4,6 (q, 1H), 4,0-3,4 (m, s, 4H), 3,0-2,4 (m, 8 H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,06. Encontrado 289,99.

15

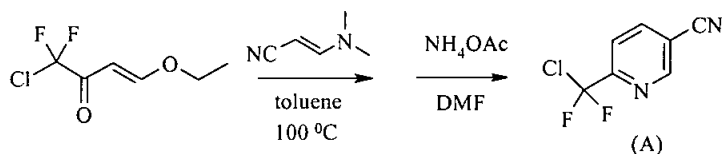
Ejemplo IV. Preparación de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4).



20

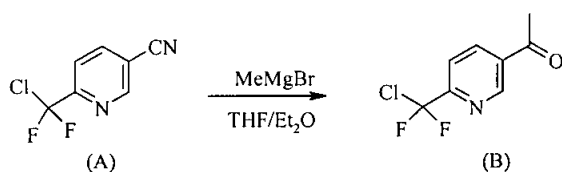
(4)

(A)



(3E)-1-Cloro-4-etoxi-1,1-difluorobut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmol) se disolvió en tolueno seco (40 mL) y se trató con 3-dimetilaminoacrilonitrilo (4,61 g, 48 mmol) a temperatura ambiente. La solución fue calentada a alrededor de 100 °C durante 3,5 hr. El solvente fue luego retirado bajo presión reducida y la mezcla restante fue redisuelta en DMF (20 mL), tratada con acetato de amonio (4,62 g, 60 mmol) y agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter- CH₂CH₂ (1 : 2, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secad, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado en gel de sílice para dar 3,1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]-nicotinonitrilo (A) como un aceite de color claro en rendimiento al 41%. GC-MS: masa calculada para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Encontrado 188.

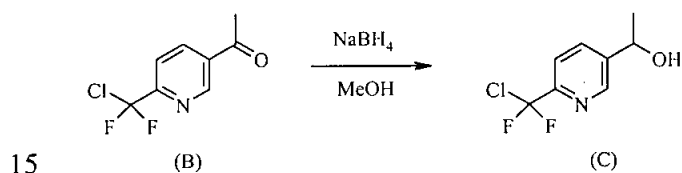
(B)



6-[Cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g, 15,8 mmol) se disolvió en éter anhidro (25 mL) y se enfrió en baño de hielo-agua. Una solución de 3M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6,4 mL, 19 mmol)

se agregó a través de una jeringa. Una vez terminada la adición, la mezcla fue agitada a 0°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción fue luego templada lentamente con 1N de solución acuosa de ácido cítrico a 0 °C y la mezcla resultante fue agitada a 5 temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó a 7 con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. Las dos fases fueron separadas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada en Na₂SO₄ anhidrido, filtrada y concentrada. La mezcla restante fue purificada en gel de sílice eluido con 10 acetona al 15% en hexano para dar 0,88 g del producto deseado 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) como un aceite amarronado en rendimiento al 30%. GC-MS: masa calculada para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Encontrado 205.

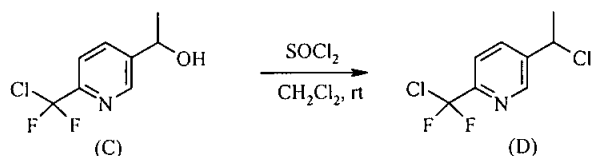
(C)



A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) (0,85 g, 4.14 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se agregó NaBH₄ (0,16 g, 4,14 mmol). La mezcla fue agitada durante 30 min y se agregó 2 M solución acuosa HCl hasta que el pH alcanzó 7. El solvente fue retirado 20 bajo presión reducida y la mezcla restante fue extraída con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidrido, se filtró, se concentró y se secó *in vacuo* para dar 0,798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (C) analíticamente puro en GC-MS como un aceite amarillo

claro en rendimiento al 93%. GC-MS: masa calculada para $C_8H_6ClF_2NO$ $[M]^+$ 207. Encontrado 207.

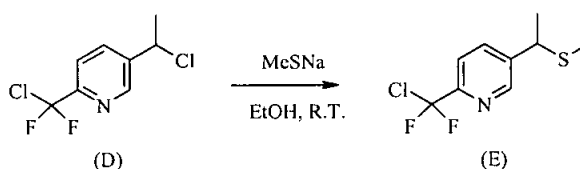
(D)



5 A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (0,78 g, 3,77 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se agregó cloruro de tionilo (0,54 mL, 7,54 mmol) en forma de goteo a temperatura ambiente. Después de 1hr, la reacción se templó lentamente con solución acuosa de $NaHCO_3$ saturado y las dos fases fueron separadas. La capa orgánica se secó en

10 Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se secó al vacío para dar 0,83 g de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) cruda como aceite marrón al 98 % en rendimiento, que se utilizó directamente en el próximo paso de reacción. GC-MS: masa calculada para $C_8H_7Cl_2F_2N$ $[M]^+$ 225. Encontrado 225.

15 (E)

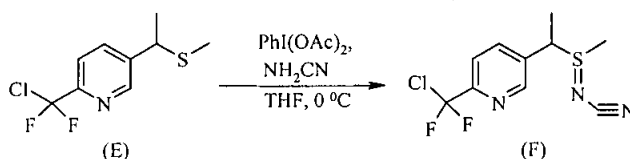


A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmol) en etanol (10 mL) se agregó tiometóxido de sodio (0,52g, 7,4 mmol) bajo agitación en una porción a 0 °C. Después de 10

20 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. El solvente etanol fue luego retirado bajo presión reducida

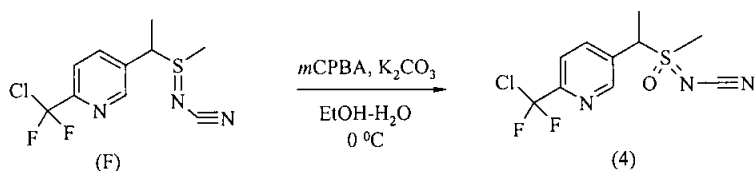
y el residuo fue re-tomado en éter /CH₂Cl₂ y salmuera. Las dos fases fueron separadas y la capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ una vez más. La capa orgánica combinada fue secada en Na₂SO₄ anhidrido, filtrada, concentrada, purificada en gel de sílice utilizando 5% acetato de etilo en hexano para dar 0,348 g de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) en rendimiento al 40% GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀ClF₂NS [M]⁺ 237. Encontrado 237.

(F)



A una solución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) y cianamida (0.058 g, 1,35 mmol) en THF (7 mL) se agregó diacetato de iodobenceno (0,44 g, 1,35 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente fue luego retirado bajo presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera medio-saturada, se secó en Na₂SO₄ anhidrido, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice utilizando 50% acetona en hexano para dar 0,175 g de (1-{6-[cloro-(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) como un aceite amarillo claro en rendimiento al 48%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₀ClF₂N₃S [M+1]⁺ 278. Encontrado 278.

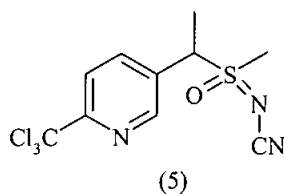
(G)



A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) (0,16 g, 0,6 mmol) en etanol (10 mL) se agregó 20% de solución acuosa de carbonato de potasio (1,24 g, 1,8 mmol) a 0 °C bajo agitación. Después de agitar durante 10 minutos, 80% de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,19 g, ca 0,9 mmol) se agregó a la mezcla, que fue agitada a 0 °C durante 2 horas, después de lo cual, la reacción fue templada con una espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del solvente etanol fue retirado bajo presión reducida y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ -salmuera (1 : 1, v/v) se agregó y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. Se agregó la solución de capa orgánica combinada y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado en gel de sílice utilizando 35-50% acetona en hexano como eluyente para dar 0,092 g del producto (1-{6-[cloro(difluoro)-metil]piridin-3-il}etil)(metil)oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (4) como un aceite incoloro en rendimiento al 57%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,73 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,16 y 3,11 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos α-CH₃ diastereoméricos entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2,00 (d, *J* =

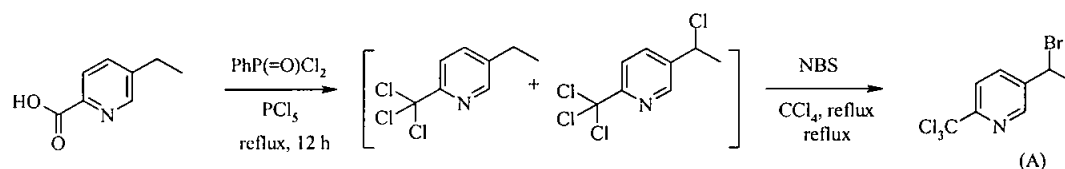
7,2 Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{10}ClF_2N_3OS$ $[M-1]^+$ 292. Encontrado 292.

Ejemplo V. Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (5).



5

(A)

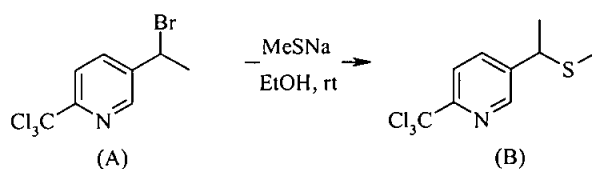


Una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmol),
 dicloruro fenil-fosfónico (2,8 g, 14,3 mmol), pentacloruro fosforoso (7,7 g,
 10 32 mmol) se agitó y se calentó lentamente. Una vez que se formó un
 líquido amarillo claro, la mezcla fue calentada a reflujo durante toda la
 noche. Después de enfriar, los volátiles fueron retirados bajo presión
 reducida. El residuo fue cuidadosamente vertido en solución acuosa de
 carbonato de sodio saturado enfriada en un baño de hielo-agua. La fase
 15 acuosa fue luego extraída con CH_2Cl_2 dos veces. La capa orgánica
 combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 , se filtró, se concentró
 y fue parcialmente purificada en gel de sílice eluido con 10% EtOAc en
 hexano para dar 2,7 g de producto crudo que contenían tanto 5-etil-2-
 (triclorometil)piridina como 5-(1-cloroetil)-2-(triclorometil)piridina en una
 20 relación aproximada 3:1 (datos GC, masas calculadas para $C_8H_8Cl_3N$ y

$C_8H_7Cl_4N$ $[M]^+$ 223 y 257 respectivamente. Encontrado 223 y 257 respectivamente).

Una mezcla del producto crudo anterior (2,6 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) se trató luego con 80% de *N*-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmol) y benzoilperóxido (0,66 g, 0,275 mmol) y luego se sometió a reflujo durante toda la noche. El sólido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo resultante fue purificado en gel de sílice utilizando 4% EtOAc en hexano para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) como un sólido amarillo. El rendimiento combinado para los dos pasos fue del 25%. GC-MS: masa calculada para $C_8H_7BrCl_3N$ $[M-1-Cl]^+$ 266. Encontrado 266.

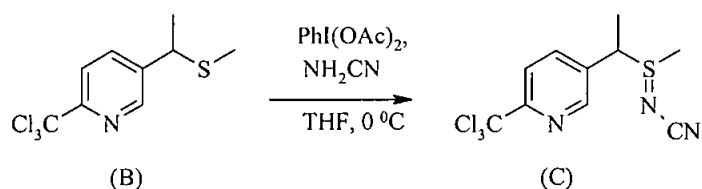
(B)



Una solución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmol) en etanol (15 mL) se trató con tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,29 mmol) en un forma de porciones a 0 °C. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente etanol fue luego retirado bajo una presión reducida y el residuo fue luego re-tomado en CH_2Cl_2 y salmuera. Las dos fases fueron separadas y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidrido, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado en gel de sílice utilizando 5% EtOAc en hexano para dar 0,57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) parcialmente pura en

67% de rendimiento en crudo. GC-MS: masa calculada para $C_9H_{10}Cl_3NS$ $[M]^+$ 269. Encontrado 269.

(C)

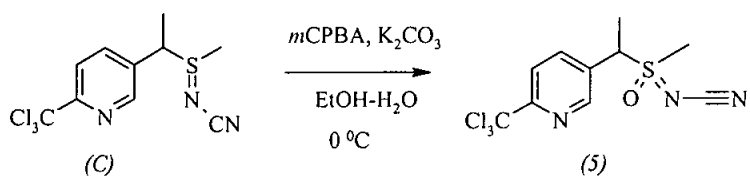


5 A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)-piridina (B) (0,55 g, 2,3 mmol) y cianamida (0,097 g, 2,3 mmol) en THF (7 mL) enfriada a 0 °C se agregó diacetato de iodobenceno (0,75 g, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El solvente fue retirado *in vacuo* y la

10 mezcla resultante fue purificada en gel de sílice utilizando 50% acetona en hexano para dar 0,254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) como un sólido blancuzco en rendimiento al 40%. ^1H NMR para la mezcla diastereomérica (300 MHz, d_6 -acetona) δ 8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H),

15 1,88-1,92 (m, 3H).

(D)

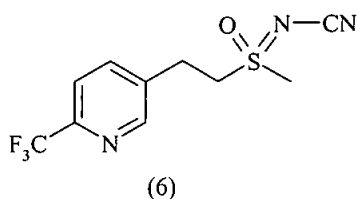


A una solución agitada de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) (0,20 g, 0,65 mmol) en etanol (15 mL) se agregó solución de carbonato de potasio acuosa al 20% (1,3 mL) a 0

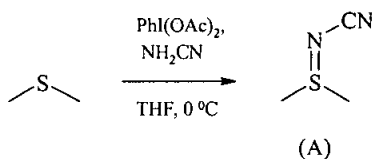
20 mL) se agregó solución de carbonato de potasio acuosa al 20% (1,3 mL) a 0

°C, seguido por adición de ácido 3-cloroperoxibenzoico al 80%. La mezcla resultante se agitó durante 2 hr a 0 °C y fue luego templada con tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del solvente se evaporó y se agregó 1:1 NaHCO₃-salmuera (v/v) acuoso saturado y la mezcla se extrajo con
 5 cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ anhidrido, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado en gel de sílice utilizando 40% acetona en hexano para dar 0,10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ⁴-sulfanilideno-cianamida (5) como un aceite incoloro en rendimiento al 50%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15(q, 1H), 3,37 y 3,28 (2 s, 3H, Una mezcla de dos grupos α-CH₃ diastereoméricos entre la sulfoximina y la cola piridina), 2,03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₂Cl₃N₃OS [M+1]⁺ 328. Encontrado 328.

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



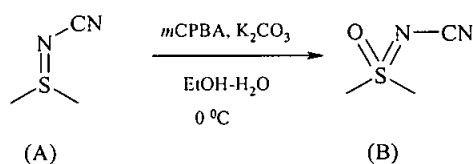
(A)



A una solución de dimetilsulfuro (10.0 g, 161 mmol) y cianamida
 20 (6,7 g, 161 mmol) en THF (500 mL) a 0 °C se agregó iodobencenodiacetato (51,8 g, 161 mmol) de una vez. Se dejó agitar a 0 °C durante 30 min, luego

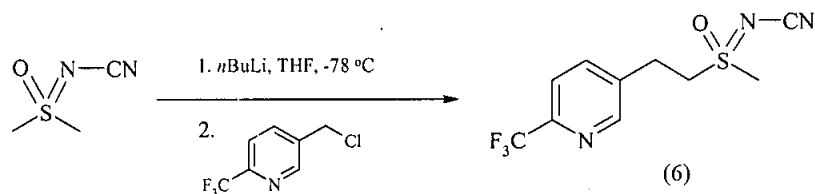
se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción fue concentrada y purificada haciéndola pasar a través de un tapón de gel de sílice, primero con 100% hexanos, después con 100% acetona, produciendo sulfilimina (A) como un aceite incoloro = 13,4 g (82%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,8 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para C₃H₆N₂S [M]⁺, 102. Encontrado 102.

(B)



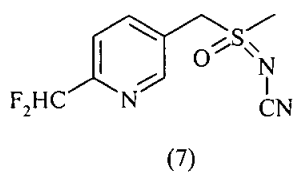
A una solución mCPBA (80%, 25,3 g, 147 mmol) en EtOH (450 mL) a 0 °C se agregó solución de K₂CO₃ (40,6 g, 294 mmol) en H₂O (340 mL). Después de 20 min, se agregó sulfilimina (10,0 g, 98 mmol) en EtOH (150 mL) de una vez. La suspensión se agitó a 0 °C durante 90 min, después de lo cual la mezcla de reacción cruda se concentró para retirar EtOH, luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3x), se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron para dar sulfoximina (B) como un sólido amarillo = 1,310 g (10%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para C₃H₆N₂OS [M]⁺, 118. Encontrado 118.

(C)

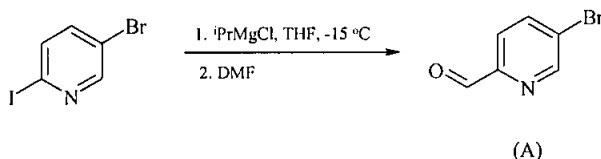


A una solución de sulfoximina (100 mg, 0,85 mmol) en THF (2 mL) a -78 °C se agregó nBuLi (2,5 M, 340 µL, 0,85 mmol) en forma de goteo. La solución se dejó agitar durante 20 min, luego se agregó 5-(clorometil)-2-trifluorometil piridina (170 mg, 0,85 mmol). La solución se dejó agitar a -78 °C durante 2 horas adicionales, luego se templó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se concentraron y se purificaron con cromatografía flash (40% EtOAc/ 80% hexanos) para dar [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ⁴-sulfanilideno-cianamida (6) como un sólido amarillo = 14,5 mg (6%); punto de fusión = 83-87 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,58-3,79 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₁₀H₁₁F₃N₃OS [M+H]⁺, 278. Encontrado 278.

Ejemplo VII. Preparación de [(6-difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido- λ⁴-sulfanilidenocianamida (7)



(A)

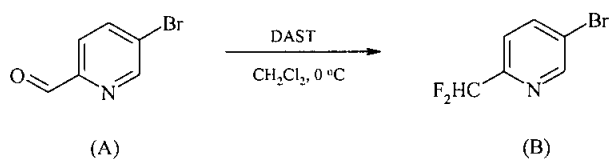


A una solución de 2-iodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmol) en THF (100 mL) a -15 °C se agregó cloruro de (2M, 35 mL, 70 mmol) en forma de gotas a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excedió 0 °C.

La reacción se agitó a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, luego se agregó DMF (7,5 mL, 97 mmol) en forma de goteo a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excedió $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 30 min, y se calentó después a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se
5 volvió a enfriar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó 2 N HCl (80 mL) en forma de goteo, manteniendo la temperatura por debajo de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de agitar durante 30 minutos, se agregó 2 N NaOH hasta alcanzar pH 7. La capa orgánica fue luego separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , se concentraron y se
10 purificaron por cromatografía flash (SiO_2 , 10% EtOAc/hexanos) para dar 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7,3g, 60%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

15

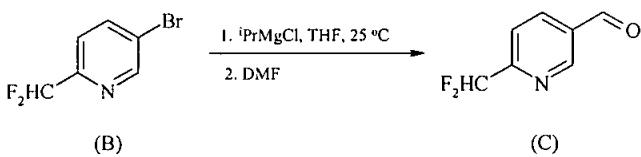
(B)



A una solución enfriada de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) (7,0 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó trifloruro de dietilaminoazufre (DAST, 10,8 mL, 83 mmol). La reacción se dejó calentar
20 a temperatura ambiente durante el transcurso de 6 h, luego se templó lentamente con H_2O , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó en Na_2SO_4 . La concentración y la purificación por tapón de gel de sílice (CH_2Cl_2 eluyente) produjo 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como

cristales blancos (5.3g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

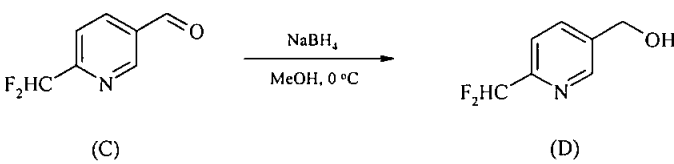
(C)



5 A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmol) en THF (40 mL) a 25 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2M, 8,6 mL, 17 mmol) en forma de goteo. La reacción se dejó agitar durante 2 h, después se agregó DMF (660 μL , 8,6 mmol) y la reacción se agitó durante otras 22 hs. La reacción se templó con 2M HCl y se basificó

10 con 1M NaOH hasta que se alcanzó pH 7. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía flash (10% EtOAc/hexanos) para dar 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) como un aceite anaranjado (320 mg, 24%).

15 (D)

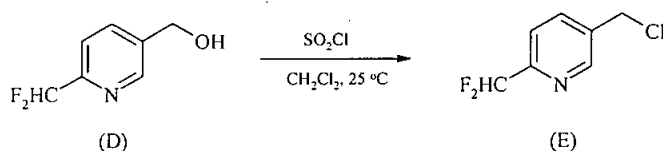


A una solución de 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3,2 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se agregó NaBH_4 (60 mg, 1,6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 min, después se agregó 2M

20 HCl hasta que se alcanzó pH 2. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se

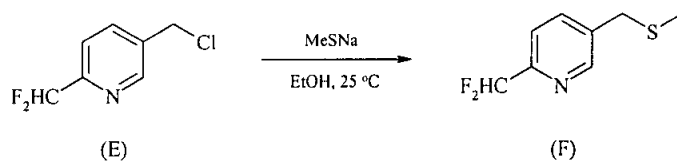
concentraron para dar (6-difluorometil-piridin-3-il)metanol (D) como un aceite anaranjado (420 mg, 82%) que se utilizó en el próximo paso sin otra purificación. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

5 (E)



A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente se agregó SOCl_2 (230 μL , 3,1 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1 h, luego la
 10 reacción fue templada lentamente con NaHCO_3 saturado acuoso. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron para dar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como aceite
 15 marrón rojizo (490 mg, 98%) que se utilizó en el próximo paso sin otra purificación. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

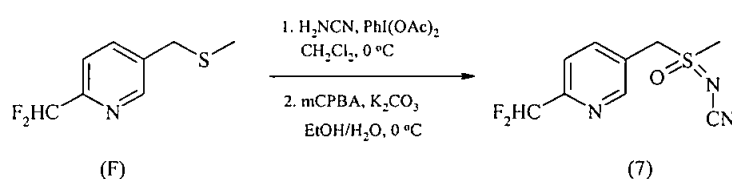
(F)



20 A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3,3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se agregó una solución de 5-clorometil-2-

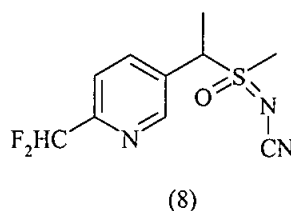
difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmol) en EtOH (3 mL). La reacción
 se dejó agitar durante 9 h, después la reacción fue concentrada, tomada en
 Et₂O, y lavada con H₂O. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró
 para dar 2-difluorometil-5-metiltiometil-piridina (F) como un aceite
 5 anaranjado (422 mg, 81%) que se utilizó en el próximo paso sin más
 purificación. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8, 6 (s, 1H), 7, 8 (d, 1H), 7, 6
 (d, 1H), 6, 6 (t, 1H), 3, 7 (s, 2H), 2, 0 (s, 3H).

(G)

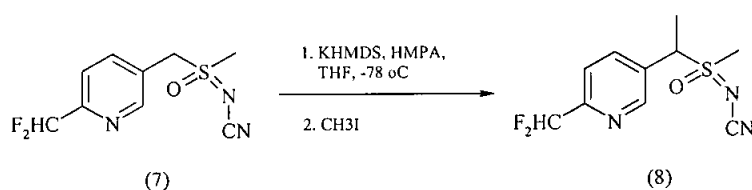


10 [(6-Difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido-λ⁴-
 sulfanilidenocianamida (7) se sintetizó a partir de 2-difluorometil-5-
 metiltiometilpiridina (F) en dos pasos, tal como se describe en los
 Ejemplos I-B y I-C. Se aisló como un sólido blanco (51% en rendimiento).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8, 7 (s, 1H), 8, 0 (d, 1H), 7, 8 (d, 1H), 6, 7
 15 (t, 1H), 4, 7 (dd, 2H), 3, 2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para
 C₉H₁₀F₂N₃OS [M+H]⁺, 246. Encontrado 246.

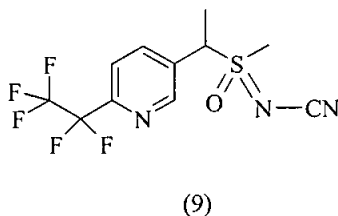
Ejemplo VIII. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida (8)



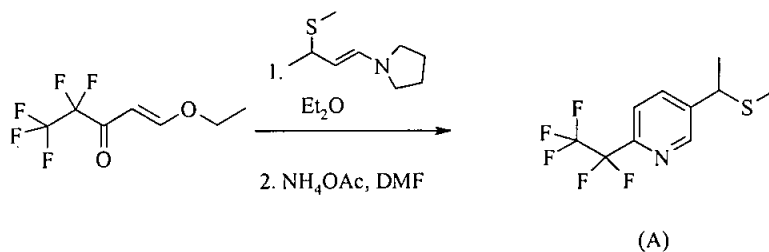
20 (A)



- [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (8) se sintetizó a partir de [(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) en un paso tal como se describe en Ejemplo II. Se aisló como un aceite incoloro (74 % en rendimiento) y 1:1 en mezcla de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de dos diastereómeros) 8,7 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (t, 2H), 4,6 (q, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260. Encontrado 260.
- 10 Ejemplo IX. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9)



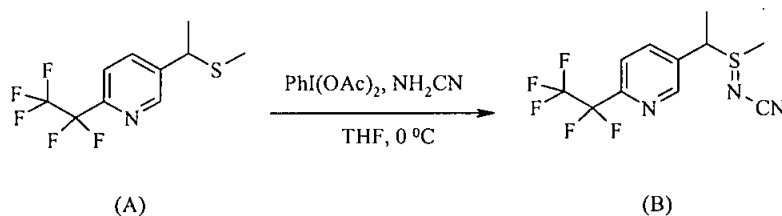
(A)



- 15 (E)-1-Etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1,09 g, 5 mmol) en éter etilo anhídrido (5 mL) se trató con 1-((E)-3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina (0,85 g, 5 mmol) en 2 mL de éter seco a -15°C durante un

período de 5 min y la reacción se continuó durante 20 min. Posteriormente la temperatura se dejó elevar hasta temperatura ambiente y la reacción continuó durante 3 horas. El solvente fue retirado bajo presión reducida y el residuo fue re-disuelto en DMF anhídrido DMF (5 mL). Se agregó acetato de amonio (0,58 g, 7,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4 anhídrido, se filtró, se concentró, y se purificó en gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano (v/v) para dar 0,16 g de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) deseada como un aceite amarronado en 12 % en rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 271. Encontrado 271.

(B)



A una solución agitada de 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmol) y cianamida (0,025 g, 0,6 mmol) en THF (3 mL) se enfrió a 0 °C se agregó diacetato de iodobenceno (0,19 g, 0,6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente fue retirado *in vacuo* y la mezcla resultante fue suspendida en salmuera- NaHCO_3 saturado (9:1), que fue luego extraído con CH_2Cl_2 -EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró, se

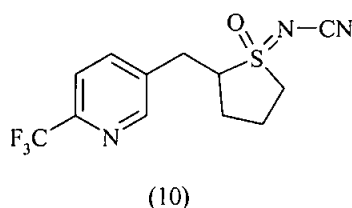
concentró, y se secó para dar 0,16 g de (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B) como un aceite amarronado en 85 % en rendimiento. LC-MS: masa calculada para $C_{11}H_{10}F_5N_3S$ $[M]^+$ 311,28. Encontrado $[M-1]^+$ 309,84

5 (C)

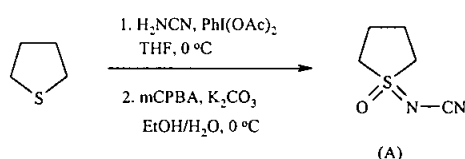


A una solución agitada de 80% ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,17 g, ca 0,8 mmol) en etanol (3 mL) se enfrió a 0 °C se agregó 20% de carbonato de potasio acuoso (1,0 mL, 1,5 mmol y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Posteriormente (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B) se agregó inmediatamente y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se templó con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del solvente se evaporó y se agregó solución de salmuera y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y el residuo fue purificado en gel de sílice utilizando 10% acetona en CH_2Cl_2 (v/v) para dar 0,089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9) como un sólido blanco en 54 % de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{10}F_5N_3OS$ $[M]^+$ 327,28. Encontrado $[M-1]^+$ 325,83.

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

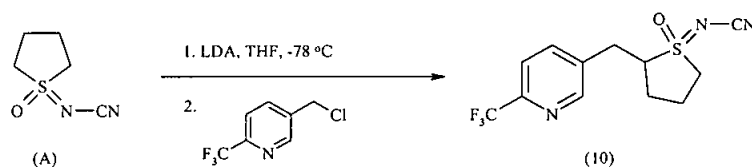


(A)



1-Oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (A) se preparó a
 5 partir de tetrahidrotiofeno mediante un procedimientos de dos pasos según
 se describe en los Ejemplos VI-A y VI-B (69 % en rendimiento). ¹H NMR
 (300 MHz, CDCl₃) δ 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H); GC-MS:
 masa calculada para C₅H₈N₂OS [M+H]⁺, 144. Encontrado 144.

(B)

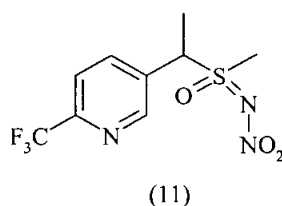


10

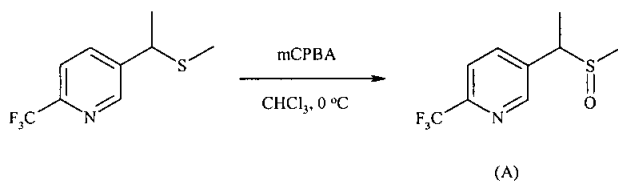
A una solución de 1-oxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida
 (A) (200 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C se agregó solución LDA
 enTHF (1,8M, 850 μL, 1,5 mmol). La reacción se dejó agitar durante 45
 min, después se agregó 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina (300 mg, 1,5
 15 mmol) en forma de goteo. La solución se dejó agitar a -78 °C durante 1 h,
 después fue calentada a 0°C y durante otras 2 horas adicionales. La
 reacción fue luego templada con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con
 CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se
 concentraron, y se purificaron por cromatografía flash para dar 2-[(6-

trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-oxidotetrahidro-1H-1 λ^4 -tien-1-ilidenocianamida (**10**) como un aceite amarillo (41 mg, 9%). IR (película) 2946, 2194, 1339 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de dos diastereómeros) 8,6 (s, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,4 - 3,8 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,0 - 3,2 (m, 2H), 1,9-2,6 (m, 8H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 304. Encontrado 304.

Ejemplo XI. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)[oxido(oxo)hydrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (**11**)



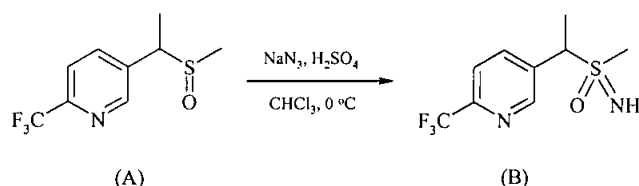
10 (A)



A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2,0 g, 9 mmol) in CHCl_3 (20 mL) a 0 °C se agregó solución de mCPBA (2,1 g, 10 mmol) en CHCl_3 (25 mL) durante el transcurso de 1.5 h. La solución se agitó 2 horas adicionales, luego se concentró y se purificó por cromatografía flash (10% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite amarillo (710 mg, 33%) y a ~2:1 mezcla de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereómetro principal) 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,75 (d, 3H); (minor diastereomer) 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7

(d, 1H), 3,8 (q, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $C_9H_{11}F_3NOS$ $[M+H]^+$, 238. Encontrado 238.

(B)

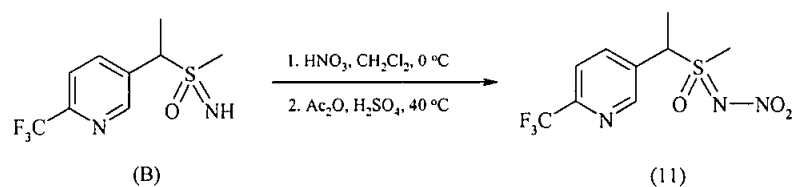


5 A una solución de 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2,5 mmol) in $CHCl_3$ (5 mL) a 0 °C se agregó azido de sodio (260 mg, 4,0 mmol) y H_2SO_4 (1 mL). La reacción se calentó hasta 55 °C hasta que se observó evolución de gas, entonces se enfrió nuevamente hasta la temperatura ambiente durante toda la noche. El líquido fue decantado en

10 un frasco separado y el jarabe residual fue disuelto en H_2O , se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron por cromatografía flash para dar 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) como un

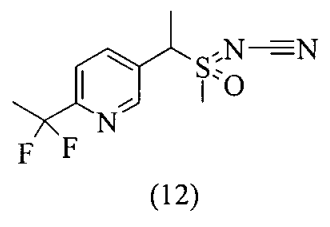
15 aceite amarillo (130 mg, 20%) y ~1:1 mezcla de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,0 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $C_9H_{11}F_3N_2OS$ $[M]^+$, 252. Encontrado 252.

(C)

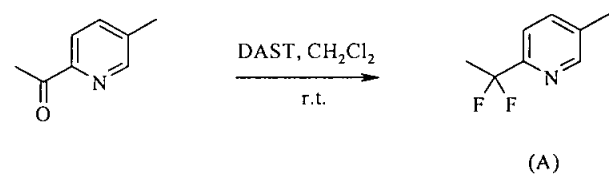


A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0,4 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C se agregó HNO₃ (16 µL, 0,4 mmol) en forma de goteo. A la suspensión resultante se agregó anhídrido acético (750 µL) y se concentró H₂SO₄ (5 µL) y la mezcla se calentó a 40 °C. La suspensión lentamente se volvió homogénea durante el transcurso de 15 min. El solvente fue luego retirado y el residuo crudo se disolvió en H₂O. Se agregó Na₂CO₃ sólido hasta pH 8 y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para dar 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)[oxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (11) como un aceite amarillo (22 mg, 19%) y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,0 (q, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₉H₁₁F₃N₃O₃S [M+H]⁺, 298. Encontrado 298.

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

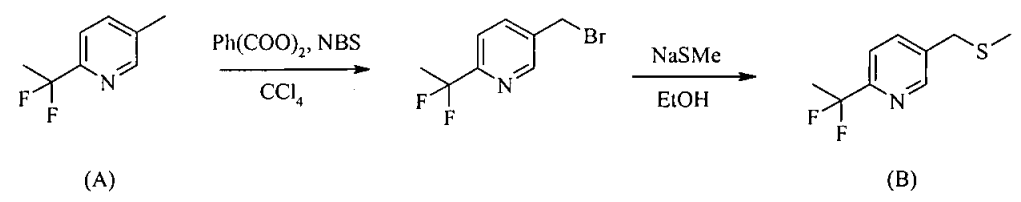


20 (A)



A una solución 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmol) CH_2Cl_2 secado por criba de moléculas (150 mL) se agrego dietilamino sulfoniltrifluoruro (DAST) (25,8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó más DAST (12 g, 74 mmol) y la reacción continuó durante dos días más después de los cuales se agregó DAST adicional (3,8 g, 23 mmol) y la reacción continuó durante otros 3 días. Después de que la reacción fuera templada lentamente con NaHCO_3 saturado a 0°C , la fase orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo fue purificado en gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano para dar 3,91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite amarronado claro en 34 % de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 157. Encontrado 157.

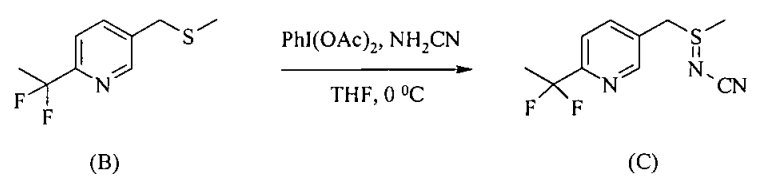
(B)



Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmol), N-bromosuccinimido (2,2 g, 12,7 mmol) y benzoilperóxido (0,15 g,

0,63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de que el sólido fue retirado por filtración, el filtrado fue concentrado. El residuo fue re-disuelto en etanol (40 mL) y tiometóxido de sodio (1,33 g, 19 mmol) se agregó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El solvente fue retirado bajo presión reducida y la mezcla restante se disolvió en CH₂Cl₂ y agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) fue puro al 94% en GC/MS, que se utilizó directamente para la próxima reacción sin otra purificación. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₁F₂NS [M]⁺ 203. Encontrado 203.

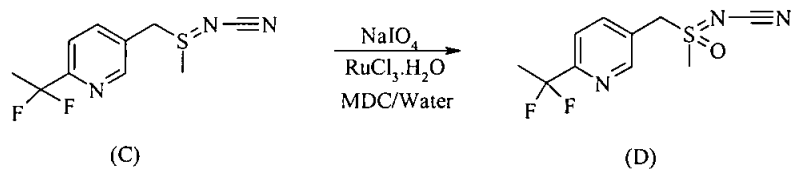
(C)



A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g, 6,0 mmol) y cianamida (0,25 g, 6,0 mmol) en THF (7 mL) enfriada a 0 °C se agregó iodobenceno diacetato (1,93 g, 6,0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente fue retirado *in vacuo* y la mezcla resultante se purificó en gel de sílice utilizando 60% acetona en hexano (v/v) para dar 1,22 g de [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metil](metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (84 % en rendimiento) como aceite amarronado que se volvió un sólido amarronado después de

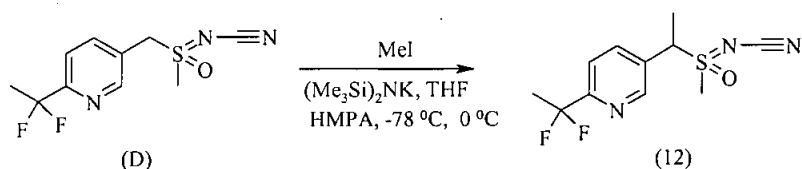
permanecer en el refrigerado durante toda la noche. LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{11}F_2N_3S$ $[M]^+$ 243,28. Encontrado $[M+1]^+$ 244,11.

(D)



- 5 A un frasco de fondo redondo de 100 ml equipado con agitador magnético, embudo de adición, y termómetro, se cargó con periodato de sodio (0,95 g, 4,44 mmol) y agua (12 mL). Después de disuelto el sólido, se agregó 15 mL de CH_2Cl_2 seguido por hidrato de tricloruro de retenio (0,033 g, 0,15 mmol). [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -
- 10 sulfanilidenocianamida (C) (0,72 g, 2,96 mmol) disuelto en 5 mL de CH_2Cl_2 se agregó en forma de goteo durante un período de 30 min. la mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1.5 h y luego se filtró a través de un papel de filtro para retirar algunos insolubles. La mezcla fue luego separada en embudo de separación después de agregado el
- 15 acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 seco, se filtraron, se concentraron y fueron brevemente purificados en gel de sílice con 70% acetona en hexano para dar 0,652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil](metil)-oxido λ^4 -
- 20 sulfanilidenocianamida (D) como un sólido blanco en 87 % de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$ $[M]^+$ 259,28. Encontrado $[M+1]^+$ 260,02.

(E)



A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil](metil)-
 óxido λ4-sulfanilidenocianamida (D) (0,55 g, 2,0 mmol) y HMPA (0,09
 mL, 0,55 mmol) en 20 mL THF anhídrido se agregó 0,5 M de potasio
 5 bis(trimetilsilil)amida en tolueno (4,4 mL, 2,2 mmol) a -78 °C en forma de
 goteo. Después de 45 min, se agregó iodometano (0,14 mL, 2,2 mmol) se
 agregó en una porción vía una jeringa. Diez minutos más tarde, la
 temperatura se dejó aumentar a 0 °C y la mezcla continuó agitándose
 durante 1.5 h. La reacción fue templada con NH₄Cl acuoso saturado, se
 10 diluyó con salmuera, se extrajo una vez cada uno con EtOAc y CH₂Cl₂. La
 capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El
 residuo fue purificado por HPLC preparatoria para dar 0,15 g del producto
 deseado [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil](metil)-oxido- λ4-
 sulfanilidenocianamida (12) en 26 % de rendimiento. LC-MS: masa
 15 calculada para C₁₁H₁₃F₂N₃OS [M]⁺ 273,31. Encontrado [M+1]⁺ 274,21.

Ejemplos XIII-XXI. Ensayos de insecticidas

Los compuestos identificados en los ejemplos anteriores fueron
 ensayados sobre áfido o pulgón de algodón, pulgón verde de duraznero,
 mosca blanca de batata, saltamontes marrón, saltahojas verde, termitas,
 20 pulgas de gatos y/o garrapatas de perros, utilizando procedimientos
 descriptos más adelante..

Ejemplo XIII. Ensayo de insecticidas para áfido de algodón en prueba de
 aspersión foliar.

Calabaza con hojas de cotiledones totalmente expandidas se recortaron hasta un cotiledón por planta y se infectaron con áfido de algodón (adulto sin alas y ninfas) 1 día antes de la aplicación química. Cada planta fue examinada antes de la aplicación química para asegurar la infestación adecuada (aprox. 30-70 áfidos por planta). Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de solvente de acetona : metanol (1 : 1), formando soluciones disponibles de 1000 ppm. Las soluciones disponibles fueron luego diluidas con un diluyente que consistía en 80 partes de 0,025% Tween 20 en H₂O y 20 partes de acetona : metanol (1 : 1). Se utilizó un rociador Devilbiss manual para aplicar las soluciones de prueba hasta que se agotó en ambos lados de las hojas cotiledóneas de calabaza. Se utilizaron cuatro plantas (4 replicaciones) para cada concentración de cada compuesto. Las plantas de referencia (chequeo de solvente) se rociaron con el diluyente solamente. Las plantas tratadas se conservaron en una habitación de mantenimiento durante 3 días a aproximadamente 23 °C y 40% RH antes de que el número de áfidos vivos en cada planta fuera registrado. La actividad insecticida se midió por Corregido % Control utilizando la fórmula de corrección de Abbot y presenta en la Tabla 1:

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

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

$$Y = \text{No. de áfidos vivos en plantas tratadas}$$

Tabla 1. % Control áfidos vivos en calabaza (aspersión foliar)

Cmpd	0,049 ppm	0,195 ppm	0,781 ppm	3,13 ppm
1	A	A	A	A
2	A	A	A	A
3	A	A	A	A
4	A	A	A	A
5	E	B	A	A
6	H	H	B	B
7	F	B	A	A
8	C	A	A	A
9	H	H	E	A
10	H	H	D	C
11	D	D	A	A
12	H	H	A	A

En cada caso de la Tabla 1, la escala de clasificación es la siguiente:

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

Los compuestos que mostraron altas actividades contra áfido de algodón en la Tabla 1 se seleccionaron para posterior ensayo contra el pulgón verde de duraznero utilizando los procedimientos que se describen más adelante..

Ejemplo XIV. Ensayo de insecticidas para pulgón verde de duraznero (*Myzus persicae*) en ensayo de aspersión foliar.

Se utilizaron plántulas de repollo en macetas de 3 pulgadas, con 2-3 hojas pequeñas como ensayo de sustrato. Las plántulas fueron infectadas con 20-50 pulgones verdes de duraznero (adultos sin alas y ninfas) 2-3 día

anteriores a la aplicación química. Se utilizaron cuatro plántulas para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) se disolvieron en 2 ml de solvente acetona : metanol (1 : 1), formando soluciones disponibles de 1000 ppm. Las soluciones disponibles fueron diluidas con un diluyente que consistía de 5 80 partes de 0,025% Tween 20 en H₂O y 20 partes de acetona : metanol (1 : 1). Se utilizó un rociador manual Devilbiss para rociar las soluciones de ensayo a ambos lados de las hojas de repollo hasta que se agotara. Las plantas de referencia (verificación de solvente) se rociaron con diluyente solamente. Las plantas tratadas se mantuvieron en una habitación de 10 contención durante tres días a aproximadamente 23 °C y 40% RH (humedad relativa) antes de la clasificación. La evaluación se realizó mediante conteo del número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. La actividad insecticida se midió utilizando la fórmula de corrección Abbot:

15 $\% \text{ Control Corregido} = 100 * (X - Y) / X$

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

 Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los valores de % de control corregido a partir de los ensayo se indican en 20 la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad sobre pulgón verde del duraznero en repollo

Comp #	% Control a ppm, aspersion foliar		
	0,195 ppm	0,781 ppm	3.125 ppm
1	G	F	A
2	B	A	A
3	F	F	D
4	B	A	A

5	G	F	B
8	F	F	F
11	C	B	A
12	H	E	B

En cada caso de la Tabla 2, la escala de clasificación es igual a la utilizada para la Tabla 1.

Los compuestos que mostraron alta actividad contra el pulgón verde de duraznero en la Tabla 2 se seleccionaron para posterior ensayo contra el saltamontes marrón y el saltahoja verde utilizando procedimientos que se describen a continuación.

Ejemplo XV. Ensayo insecticida para saltamontes o chicharrita marrón (*Nilaparvata lugens*) y saltahoja verde (*Nephotettix* sp.)

Se realizó un ensayo de aspersión foliar y un ensayo sistémico de absorción de raíz sobre tanto el saltamontes marrón como el saltahoja verde. Plántulas de arroz de cuatro semanas se sumergieron en 3 cm de profundidad de agua en la porción del fondo (5 cm de alto, 3 cm de diámetro) de un cilindro de vidrio de 2 partes (18 cm de alto, 3 cm diámetro). Se utilizó una pantalla de metal para sostener las plántulas dentro de la porción del fondo. Se utilizó una cinta Scotch para unir las dos porciones del cilindro después de fijar las plántulas. Se utilizó una tapa de metal para cubrir el cilindro. Hubo 4 cilindros para cada tratamiento. El compuesto de ensayo se disolvió en acetona para producir una solución disponible de 10,000 ppm. Para el ensayo de aspersión foliar, Esta solución disponible fue diluida con agua para preparar soluciones de ensayo de 10, 2,5, 0,31, 0,08 y 0,02 ppm. Un volumen de 0,5 ml de una solución de ensayo o blanco de solvente como verificación se roció en el

cilindro de vidrio. Para el ensayo sistémico, la solución disponible se incorporó a concentraciones de ensayo finales de 10, 2,5, 0,31, 0,08 y 0,02 ppm en el agua en donde se sumergieron las plántulas de arroz. En los ensayos de aspersión foliar y sistémico, cinco ninfas de tercer estadio

5 producidas en laboratorio de saltamontes marrón o saltahojas verde se introdujeron en cada cilindro 3 hora después de la aplicación de insecticida. Las unidades de ensayo tratadas se mantuvieron en una cámara de crecimiento con condiciones establecidas de la forma siguiente: Temperatura $28 \pm 0,5$ °C; humedad relativa 70 ± 0.5 %; Fotoperíodo 14 hr

10 luz : 8 hr oscuridad. Mortalidad de insectos a 2 y 6 días después de infestación. Los valores % de control corregido relativos a mortalidad en la referencia solvente se indican en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3. Actividad de aspersión foliar sobre saltamontes o chicharra marrón y saltahojas verde en arroz.

Comp #	% Control a ppm sobe saltahojas verde					% Control a ppm sobre saltamontes marrón				
	GLH 0,02	GLH 0,08	GLH 0,31	GLH 2,5	GLH 10	BPH 0,02	BPH 0,08	BPH 0,31	BPH 2,5	BPH 10
2	D	A	A	A	A	F	E	A	A	A
4	E	B	A	A	A	F	E	B	A	A

15

Tabla 4. Actividad sistémica sobre saltamontes marrón y saltahojas verde en arroz.

Comp	% Control a ppm sobre saltahojas verde					% Control a ppm sobre saltamontes marrón				
	GLH	GLH	GLH	GLH	GLH	BPH	BPH	BPH	BPH	BPH

#	0,02	0,08	0,31	2,5	10	0,02	0,08	0,31	2,5	10
2	D	B	A	A	A	F	C	A	A	A
4	E	C	A	A	A	F	E	A	A	A

En cada caso de las Tablas 3 y 4, la escala de clasificación es igual a la utilizada para la Tabla 1.

El compuesto 2 fue seleccionado para ensayo avanzado contra mosca blanca de batata, pulgón verde de duraznero, termita, pulga de gato y garrapata marrón, utilizando procedimientos que se describen a continuación.

Ejemplo XVI. Ensayo insecticida para mosca blanca de batata (*Bemisia tabaci*) en ensayo de aspersión foliar

Este ensayo fue diseñado para medir la capacidad de los huevos de mosca blanca y/o ninfas jóvenes para desarrollar ninfas grandes. Las plántulas de algodón en la etapa de crecimiento de una o dos hojas fueron recortados de modo de que solamente una hoja constante permaneciera (las hojas de cotiledón fueron también retiradas). Las planta fueron pre-infestadas con huevos de mosca blanca de batata manteniendo a las plantas al lado de las plantas de mantenimiento de colonia durante dos días. Las plantas infectadas fueron cuidadosamente controladas con respecto a la presencia de densidad de huevos similar antes del uso en los ensayos insecticidas.. Se prepararon soluciones maestras de compuestos de ensayo a 1000 ppm en acetona : metanol(1 : 1). Las soluciones de ensayo de 12,5 ppm se realizaron luego diluyendo 0,188 mL de la solución maestra con 14,812 ml de 0.025% Tween 20 in agua. Las concentraciones menores se realizaron diluyendo la solución de aspersión de 12,5 ppm con un diluyente

que consistía en 98,75 partes de 0,025% Tween 20 en agua y 1,25 partes de acetona : metanol (1 : 1). El diluyente se utilizó como solvente control. Las soluciones de ensayo se rociaron con un rociador manual Devilbiss hasta que se agotara sobre ambos lados de las hojas de algodón infectadas.

5 Se utilizaron cuatro plantas (4 replicaciones) para cada tratamiento. Las plantas tratadas se mantuvieron en una habitación de contención o mantenimiento durante 12 días a aproximadamente 23 °C y 40% RH antes de la evaluación. Para evaluar la eficacia de los compuesto, el número de

10 ninfas grandes vivas en un área de 1 pulgada al cuadrado en la superficie inferior de las hojas tratadas se contó bajo un microscopio. La actividad insecticida se determinó por Control % Corregido utilizando fórmula de corrección Abbot y se presenta en la Tabla 5:

% Control Corregido = 100* (X - Y) / X

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

15 verificación de solvente

Y = No. de ninfas grandes vivas en plantas tratadas

Tabla 5. Actividad sobre mosca blanca de batata en algodón

Comp #	% Control a ppm, aspersión foliar		
	0,781 ppm	3,125 ppm	12,500 ppm
2	80	94	100

Ejemplo XVII. Ensayo insecticida para pulgón verde de duraznero (*Myzus*

20 *persicae*) en ensayo de absorción de raíz

La actividad sistémica del compuesto 2 sobre pulgón verde de duraznero se evaluó en un ensayo de absorción de raíz. Se utilizó morrones (*Capsicum annum* var. California Wonder) como planta de ensayo sembrada y desarrollada en módulos de madera dura. Las plantas fueron desarrolladas hasta expandir la primera etapa de hoja. Los módulos de madera dura que contenían plantas individuales fueron colocados en tazas de 1 onza y se rodearon con arena limpia blanca. Cinco plantas fueron para cada tratamiento. La solución disponible de 1000 ppm se obtuvo disolviendo 2 mg de compuesto de ensayo técnico en 2 mL acetona. La mayor concentración de ensayo (10 ppm, 0,05 mg/5 ml) se preparó diluyendo 0,32 mL de solución disponible con 1,6 mL acetona y 30,08 mL DI agua, que contenía 6% acetona. Las concentraciones de ensayo más bajas se prepararon mediante dilución en serie de 6,5 mL de concentración más alta (a partir de 10 ppm en solución de ensayo) con 26,0 ml acetona:DI agua (6:94). Se aplicó un volumen de 5 mL a cada taza (cada planta). Utilizar 6% acetona en agua como verificación de solvente. Después de la aplicación de insecticida, los brotes o plántulas fueron infestados con pulgones verdes de duraznero mantenidos en una cámara de crecimiento (25 °C, 50 % R.H, 16 hr luz: 8 hr oscuridad). El número de áfidos vivos en cada planta se contó a los 3 días posteriores a la infestación. Los cálculos para % de control se basaron en una base corregida comparada con las poblaciones en las plantas de verificación de solvente.

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

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

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los valores de % Control Corregido a partir de los porcentajes de ensayo más bajos se indican en la Tabla 6.

Tabla 6. Actividad sistémica sobre pulgón verde de duraznero en pimiento

Comp #	% Control, absorción de raíz sistémica			
	0,08 ug/planta	0,4 ug/planta	2 ug/planta	10 ug/planta
2	61	95	100	100

5 Ejemplo XVIII. Ensayo insecticida para áfido de algodón (*Aphis gossypii*) en ensayo de revestimiento de semilla

El compuesto 2 fue ensayado en un ensayo diseñado para evaluar su actividad sistémica para control de áfido de algodón a través de revestimiento de semilla con anterioridad al plantado. El cultivo utilizado en este ensayo fue una calabaza híbrida (var. Pic-N-Pic). El compuesto de ensayo fue formulado en una formulación 10% SC. Para el tratamiento de 1 mg/semilla, se utilizó la formulación al 10% original. Para el tratamiento 0,1 mg/semilla, la formulación al 10% fue diluida 10X con DI agua antes de la aplicación. Diez semillas de calabaza fueron utilizadas para cada tratamiento. Las semillas se colocaron en papel encerado y se utilizó una pipeta para aplicar las formulaciones originales o diluídas para cada semilla. Una mitad (5 ul) de la muestra se esparció sobre un lado de una semilla. Una vez secada (aprox. 1 hora), la semilla fue giradas y la segunda mitad de la muestra se esparció sobre el otro lado. Las semillas secadas al aire y tratadas fueron individualmente plantadas en macetas de 3 pulgadas que contienen metro mix. Las macetas fueron colocadas en un carro

California y se trasladaron al vivero para sub-riego solamente. Trece días más tarde, cuando las plántulas fueron aproximadamente de 9 pulgadas de alto con tres hojas en expansión, la primer hoja fue infectada con aproximadamente 40 áfidos sin alas. Las plantas infectadas fueron mantenidas en una habitación de contención ambiental (23C, 40% RH, 16 hr luz: 8 hr oscuridad) durante res días antes de que el número de áfidos vivos se contara bajo un microscopia. Los cálculos para % de control fueron en base a un base corregida comparada con las poblaciones en las plantas de referencia germinadas a partir de las semillas tratadas con el blanco de formulación.

% Control Corregido = 100 * (X - Y) / X

donde X = No. de áfidos vivos en plantas de referencia

Y = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los valores de % Control Corregido a partir de los ensayos se indican en la Tabla 7.

Tabla 7. Actividad sistémica sobre áfido de algodón en calabaza

Comp #	% Control, absorción de raíz sistémica	
	0,1 mg/semilla	1 mg/semilla
2	99,7	100

Ejemplo XIX. Ensayo insecticida para termita subterránea Occidental (*Reticulitermes flavipes*) en ensayo de papel de filtro.

La actividad del compuesto 2 fue evaluada para su actividad en termina subterránea Occidental. El material técnico del compuesto del ensayo se formuló en acetona sobre una base peso/peso para producir 1000,

500, 200, 50, 12,5, 3,12 y 0,78 ppm a 42,5 mm en papeles de filtro Whatman No. 1 por 200 ul de solución pipeteada. Cada concentración de ensayo se aplicó a seis papeles de filtro (6 reps). También se prepararon seis unidades de control de acetona solamente y seis unidades de control de agua solamente DI. Los papeles filtro se secaron durante toda la noche en la campana extractora antes de que se colocaran en platos Petri plásticos Fisher Brand de 60 X 15 mm. Un volumen de 200 ul DI agua se pipeteó en cada papel filtro al momento de la fijación de ensayo, justo antes de infectar con termias. Se agregaron diez termitas obreras a cada plato Petri y se cubrieron. Los platos infectados con Petri se colocaron en el laboratorio Conviron a 28 °C y 60% RH. La mortalidad de terminas se registró en los días 1, 2, 4, 7, y 10 después de infestación (DAI). Durante todo el ensayo, un promedio de 150 ul de agua DI se agregó diariamente a los papeles filtro para retener la humedad. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

15 Tabla 8. Actividad sobre termita subterránea Occidental.

Comp #	% mortalidad de termita					
	Conc.	1 DAI	2 DAI	4 DAI	7 DAI	10 DAI
2	0.78 ppm	7	17	58	73	80
	3.13 ppm	25	48	67	83	87
	12.5 ppm	48	67	90	100	100
	50 ppm	55	72	98	100	100
	200 ppm	55	72	80	100	100
	500 ppm	63	82	98	100	100
	1000 ppm	87	90	100	100	100
Acetona Control	-	0	0	0	2	3
DI Agua	-	7	7	7	7	7

Control						
---------	--	--	--	--	--	--

Ejemplo XX. Ensayo insecticida para pulga de gato (*Ctenocephalides felis*) en ensayo de lana filtro

El Compuesto 2 fue evaluado en una serie de respuesta de dosis para establecer el rango de actividad del compuesto de ensayo. El material técnico se disolvió en acetona y se diluyó con el mismo solvente para obtener las concentraciones de ensayo. Se realizaron bioensayos por mediante tratamiento de lana filtro de acuario de poliéster con 1,0 ml de la solución de ensayo, saturando completamente el sustrato y dejándolo secar durante por lo menos 1 hora. La lana filtro seca fue luego colocada en platos Petri plásticos de 10 cm y se cubrió con la tapa. Cada tratamiento fue replicado 5 veces. Aproximadamente 15 pulgas adultas sin alimentar se colocaron en cada replicado de cada dosis en evaluación. La mortalidad fue determinada a las 2, 8, 24 y 48 horas después de la introducción de las pulgas en el sistema de ensayo. El porcentaje medio de mortalidad para cada grupo de dosis e intervalo de tiempo se determinó y los resultados de la observación de 48 horas se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Actividad contra pulga de gato.

Comp #	Conc.	% mortalidad pulgas
2	5 ppm	18
	50 ppm	25
	500 ppm	40
	5.000 ppm	57

Ejemplo XXI. Ensayo insecticida para garrapata marrón de perros
(*Rhipicephalus sanguineus*) en ensayo de placa de vidrio

El Compuesto 2 fue evaluado en una serie de respuesta de dosis para establecer el rango de actividad del compuesto de ensayo. El material
5 técnico fue disuelto en acetona y diluido con el mismo solvente para obtener las concentraciones de ensayo. Los bioensayos de garrapatas se realizaron aplicando 1,0 ml de la sustancia de ensayo para limpiar las placas de vidrio secas y limpias confinadas por círculos de lápiz de cera de
120 cm dibujados sobre la placas y esparcidas uniformemente con un
10 cepillo de ácido. Las placas se dejaron secar durante por lo menos 1 hora antes de que las garrapatas adultas se confinaran al sustrato tratado utilizando tapas de platos Petri de 10 cm. Cada tratamiento fue replicado 5 veces. Aproximadamente 5 garrapatas adultas fueron colocadas en cada replicado. La mortalidad fue determinada a las 2, 8, 24 y 48 horas después
15 de la introducción de las garrapatas en el sistema de ensayo. El porcentaje de morali dad media para cada grupo de dosis y el intervalo de tiempo se determinó y los resultados a partir de la observación de 48 horas se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10. Actividad contra garrapata marrón de perro.

Comp #	Conc., ppm	% mortalidad de garrapata
2	50 ppm	28
	500 ppm	61

Utilidad insecticida

Los compuestos de la invención son útiles para el control de invertebrados que incluyen insectos. Por lo tanto, la presente invención
5 también se refiere a un método para inhibir un insecto que comprende aplicar una cantidad inhibitoria de insectos de un compuesto de la fórmula (I) a un lugar del insecto, al área a ser protegida, o directamente sobre el insecto a ser controlado. Los compuestos de la invención pueden utilizarse para controlar otras plagas de invertebrados tal como ácaros y nematodos

10 El "lugar" o "locus" de los insectos u otras plagas es un término utilizado en la presente para referirse al medio en donde los insectos u otras plagas viven o donde se encuentran sus huevos, incluyendo el aire que los rodea, el alimento que comen, u objetos con los que están en contacto. Por ejemplo, lo insectos que comen, dañan o están en contacto con plantas
15 comestibles, útiles, ornamentales o de césped o pastura pueden controlarse aplicando los compuestos activos de la semilla de la planta antes de plantar, a la plántula o corte que se planta, las hojas, tallos, frutos, granos y/o raíces, o al suelo u otro medio de crecimiento antes o después de plantar el cultivo. La protección de estas plantas contra virus, hongo o
20 bacterias puede lograrse indirectamente a través del control de plagas que se alimentan de savia tal como, mosca blanca, saltamontes, áfidos y o arañas. Tales plantas incluyen aquellas que se desarrollan a través de métodos convencionales y que son genéticamente modificadas utilizando biotecnología moderna para obtener rasgos resistentes a insectos,

resistentes a herbicidas, de mejoras en nutrición y/o cualquier otros rasgos beneficiosos.

Se contempla que los compuestos podrían también ser útiles para proteger textiles, papel, granos almacenados, semillas y otros productos alimenticios, casas y otros edificios que pueden ser ocupados por humanos y/o animales domésticos, de granjas, ranchos, zoológicos, u otros animales, mediante la aplicación de un compuesto activo sobre o cerca de dichos objetos. Los animales domesticados, edificios o seres humanos podrían protegerse con los compuestos mediante el control de plagas de invertebrados y/o nematodos que son parásitos o capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Dichas plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y gusanos del corazón. La aplicaciones no agronómicas también incluyen control de plagas invertebradas en bosques, campos, al costado de caminos y ferrocarriles.

El término "inhibir un insecto" se refiere a una reducción en los números de insectos vivos, o una reducción en el número de huevos de insectos viables. La medida de reducción lograda por un compuesto depende, por supuesto, de la proporción de aplicación del compuesto, el compuesto particular utilizado, y las especies de insectos objetivo. Por lo menos una cantidad inactivante debería utilizarse. El término "cantidad inactivante de insectos" se utiliza para describir la cantidad, que es suficiente para causar la reducción mensurable en la población de insectos tratada. En general se utiliza una cantidad del orden de alrededor de 1 a alrededor de 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, insectos u otras plagas que pueden inhibirse incluyen, sin limitarse a ello:

- Lepidoptera – *Heliothis* spp., *Helicoverpa* spp., *Spodoptera* spp., *Mythimna unipuncta*, *Agrotis ipsilon*, *Earias* spp., *Euxoa auxiliaris*, *Trichoplusia ni*, *Anticarsia gemmatalis*, *Rachiplusia nu*, *Plutella xilostella*, *Chilo* spp., *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Cnaphalocrocis medinalis*,
 5 *Ostrinia nubilalis*, *Cydia pomonella*, *Carposina niponensis*, *Adoxophyes orana*, *Archips argyrospilus*, *Pandemis heparana*, *Epinotia aporema*, *Eupoecilia ambiguella*, *Lobesia botrana*, *Polychrosis viteana*, *Pectinophora gossypiella*, *Pieris rapae*, *Phyllonorycter* spp., *Leucoptera malifoliella*, *Phyllocnistis citrella*
- 10 Coleoptera – *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*, *Oulema oryzae*, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes* spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Ciclocephala* spp., *Tribolium* spp.
- Homoptera – *Aphis* spp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* spp., *Dysaphis plantaginea*, *Toxoptera* spp., *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum*
 15 *solani*, *Sitobion avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis graminum*, *Brachycolus noxius*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera*, *Laodelphax striatellus*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccosus*, *Quadraspidiotus perniciosus*, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*,
 20 *Aonidiella aurantii*
- Hemiptera – *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*, *Piezodorus guildingi*, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex hemipterus*
- Thysanoptera – *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*
- Isoptera – *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes*
 25 *virginicus*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*, *Coptotermes*

- frenchii*, *Shedorhinotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes* spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Microtermes* spp.
- 5 *Diptera* – *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxis* spp.,
- Hymenoptera* – *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp., *Monomorium pharaonis*, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp., *Monomorium*
- 10 spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xilocapa* spp., *Vespula* spp., *Polistes* spp.
- Mallophaga* (piojo masticador)
- Anoplura* (piojo chupador) - *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.
- Orthoptera* (saltamontes, grillos) - *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*,
- 15 *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (grillos topos).
- Blattoidea* (cucarachas) - *Blatta Occidentalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*,
- 20 *Siphonaptera* – *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*
- Acari* – *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus carpini*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*, *Boophilus* spp., *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes* spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*,
- 25 *Dermatophagoides* spp.

Nematoda – *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratilenchus* spp., *Rotilenchus reniformis*, *Criconemella ornata*, *Ditilenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

5 Composiciones

Los compuestos de esta invención se aplican en la forma de composiciones que son realizaciones importantes de la invención, y que comprenden un compuesto de esta invención y un portador inerte fitológicamente aceptable. El control de las plagas se logra aplicando
10 compuestos de la invención en formas de aspersiones, tratamiento tópico, geles, revestimientos de semillas, microcapsulaciones, absorción sistémica, cebo, etiquetas de orejas, bolos, nebulizadores, aerosoles fumigantes, polvos y muchos otros. Las composiciones son formulaciones sólidas o líquidas concentradas que se dispersan en agua para la aplicación, o son
15 polvos o formulaciones granulares que se aplican sin otro tratamiento. Las composiciones se preparan de acuerdo con los procedimientos y fórmulas que son convencionales en la técnica química agrícola, pero que son novedosos e importantes debido a la presencia en los mismos de los compuestos de la invención. Sin embargo, una descripción de la
20 formulación de las composiciones se proveerá para asegurar que los químicos agrícolas puedan fácilmente preparar cualquier composición deseada.

Las dispersiones en donde se aplican los compuestos son en forma más frecuente suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de las
25 formulaciones concentradas de los compuestos. Dichas formulaciones

hidrosolubles, suspendibles en agua o emulsionables son sólidos, generalmente conocidos como polvos humectables, o líquidos generalmente conocidos como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos

5 hidrodispersables, comprenden una mezcla profunda de compuesto activo, un portador inerte y surfactantes. La concentración del compuesto activo es generalmente de alrededor de 10% a 90% en peso. El portador inerte es generalmente seleccionado entre arcillas atapulgitas, arcillas montmorillonitas, tierras diatomáceas, o los silicatos purificados. Los

10 surfactantes efectivos, que comprende de alrededor de 0,5% a 10% del polvo humectable, se encuentran entre las ligningas sulfonadas, los naftalenosulfonatos condensados, los naftalenosulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los alquil sulfatos, y surfactantes no iónicos, tal como aductos de óxido de etileno de fenolos alquilo.

15 Los concentrados emulsionables de los compuestos comprenden una concentración conveniente de un compuesto, tal como alrededor de 50 a 500 gramos por litro de líquido, equivalente a alrededor de 10% a 50% disuelto en un portador inerte que es un solvente hidro-miscible o una mezcla de solvente orgánico hidro-inmiscible y emulsionantes. Los

20 solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente los xilenos, y las fracciones de petróleo, especialmente porciones naftalénicas y olefinicas de alto punto de ebullición de petróleo tal como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos pueden también utilizarse, tal como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos pueden también utilizarse, tal

25 como solventes terpénicos que incluyen derivados de rosina, cetonas

alifáticas tal como ciclohexanona, y alcoholes complejos tal como. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables son seleccionados entre surfactantes aniónicos y/o noniónicos convencionales, tal como los descriptos anteriormente.

- 5 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de compuestos hidro-insolubles de esta invención, dispersos en un vehículo acuoso a una concentración en el orden de alrededor de 5% a alrededor del 50% en peso. Las suspensiones se preparan mediante la molienda fina del compuesto y mezclando vigorosamente en un vehículo o portador que comprende agua y
- 10 surfactantes seleccionados entre lo mismos tipos que se describen anteriormente. Los ingredientes inertes, tal como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, pueden también agregarse, para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más efectivo moler y mezclar el compuesto al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa, y
- 15 homogeneizando la misma en un implemento tal como molino de arena, molino de bolas, o homogeneizador tipo pistón.

- Los compuestos pueden también aplicarse como composiciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares generalmente contienen de alrededor de 0,5% a
- 20 10% en peso del compuesto, dispersado en un portador inerte que comprende completamente o en gran parte arcilla o una sustancia no costosa similar. Dichas composiciones son generalmente preparadas disolviendo el compuesto en un solvente adecuado y aplicándolo a un portador granular que ha sido pre-formado en el tamaño de partícula
- 25 adecuado, en el orden de alrededor de 0,5 a 3 mm. Dichas composiciones

pueden formularse haciendo una masa o pasta del portador y un compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

Los polvos que contienen los compuestos se preparan simplemente
5 mezclando en forma profunda el compuesto en forma de polvo con un portador agrícola en polvo adecuado, tal como arcilla caolina, roca volcánica molida, y lo similar. Los polvos pueden adecuadamente contener desde alrededor de 1% a alrededor de 10% del compuesto.

Es igualmente práctico, cuando se desea por cualquier razón, aplicar
10 el compuesto en la forma de una solución en un solvente orgánico adecuado, para aplicar el compuesto en la forma de una solución en un solvente orgánico adecuado, generalmente un aceite de petróleo blando, tal como aceites de aspersión, que son ampliamente utilizados en química agrícola.

15 Los insecticidas y acaricidas son generalmente aplicados en la forma de una dispersión del ingrediente activo en un portador líquido. Es convencional referirse a velocidades o proporciones de aplicación en términos de la concentración del ingrediente activo en el portador. El portador más ampliamente utilizado es agua.

20 Los compuestos de la invención pueden también aplicarse en la forma de una composición en aerosol. En dichas composiciones, el compuesto activo es disuelto o dispersado en un portador inerte, que es una mezcla propulsora que genera presión. La composición en aerosol es envasada en un contenedor a partir del cual la mezcla es suministrada a
25 través de una válvula atomizadora. Las mezclas propulsoras comprenden

halocarburos de bajo punto de ebullición, que pueden mezclarse con solventes orgánicos, o suspensiones acuosas presurizadas con gases inertes o hidrocarburos gaseosos.

La cantidad actual de compuesto a ser aplicado a los lugares de
5 insectos y ácaros no es crítica y puede fácilmente determinarse por los expertos en el arte en vista de los ejemplos anteriores. En general, se espera que las concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso del compuesto provean un buen control. Con muchos de los compuestos, las concentraciones de 100 a 1500 ppm serán suficientes.

10 El lugar al cual se aplica un compuesto puede ser cualquier lugar habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales o nogales, vides, plantas ornamentales, animales domésticos, superficies interiores o exteriores de edificios, y el suelo alrededor de edificios.

15 Debido a la capacidad única de los huevos de insectos para resistir la acción tóxica, las aplicaciones repetida pueden ser convenientes para controlar la larvas recién emergidas, como ocurre con otros conocidos insecticida y acaricidas.

El movimiento sistémico de los compuestos de la invención en
20 plantas puede utilizarse para controlar plagas en una porción de la planta mediante la aplicación de los compuestos a una porción diferente de la misma. Por ejemplo, el control de insectos que se alimentan de hojas puede realizarse por irrigación de escurrimiento o aplicación por surcos, o mediante tratamiento de la semilla antes del cultivo. El tratamiento de
25 semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas

a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente transformadas para expresar los rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas a las plagas invertebradas, tal como *Bacillus thuringiensis* u otras proteínas insecticidas, aquellas que expresan
5 resistencia a herbicidas, tal como semilla "Roundup Ready®", o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan proteínas insecticidas, resistencia herbicida, mejora en nutrición y/o cualquier otro rasgo beneficioso.

Una composición de cebo insecticida que comprende los compuestos
10 de la presente invención y agentes de atracción y/o estimulantes de alimentación pueden utilizarse para aumentar la eficacia de los insecticidas contra plagas de insectos en un dispositivo tal como una trampa, estación de cebo y lo similar. La composición de cebo es generalmente una matriz de cebo sólida, semi-sólida (incluyendo gel) o líquida que incluye los
15 estimulantes y uno o más insecticidas no microencapsulados o microencapsulados en una cantidad efectiva para destruir los agentes.

Los compuestos de la presente invención (Fórmula I) son a menudo aplicados en forma conjunta con uno o más insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener el control de una variedad más amplia de
20 enfermedades de plaga y malezas. Cuando se utiliza en forma conjunta con otros insecticidas, o fungicidas o herbicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden formularse con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclados en tanque con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicarse secuencialmente con otros insecticidas o fungicidas.
25 o herbicidas.

Algunos de los insecticidas que pueden emplearse en forma ventajosa en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: insecticidas antibióticos, tal como tal como allosamidin y thuringiensin; *insecticidas de lactona macrocíclica* tal como spinosad, spinetoram, y
5 otras spinosinas que incluyen las spinosinas 21-butenilo y sus derivados; *insecticidas de avermectin* tal como abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin y selamectin; *insecticidas de milbemicina* tal como lepimectin, milbemectin, milbemicin oxima y moxidectin; *nsecticida arsenicales* tal como arsenato de calcio, acetoarsenito de cobre, arsenato
10 de cobre, arsenato de plomo, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *insecticidas biológicos* tal como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis* subsp. *aizawai*, *B. thuringiensis* subsp. *kurstaki*, *B. thuringiensis* subsp. *tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, *Cydia pomonella* granulosis virus, Douglas fir tussock polilla NPV, polilla gitana o "gypsy
15 moth" NPV, *Helicoverpa zea* NPV, virus de granulosis de polilla de las comidas de la India, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, factor oostático de modulación de tripsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*, *insecticidas protectores*
20 *incorporados a las plantas* tal como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, y VIP3A; *insecticidas botánicos* tal como anabasina, azadiractin, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, ppiretrina II, quassia, rotenona, riania y sabadilla;
25 *insecticidas de carbamato* tal como bendiocarb y carbaril; *insecticidas de*

benzofuranil metilcarbamato tal como benfuracarb, carbofuran, carbosulfan, decarbofuran y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* s dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas de oxima carbamato* tal como alanycarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, 5 butoxicarboxim, metomil, nitrilacarb, oxamil, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas de fenil metilcarbamato insecticides* tal como allixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresil, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocab, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacil, promecarb, propoxur, 10 trimetacarb, XMC y xilylcarb; *insecticidas de dinitrofenol* tal como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de flúor* tal como hexafluorosilicato de bario, criolita, flururo de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfuramid; , sodium fluoride, sodium hexafluorosilicate y sulfluramid; *insecticidas de formamidina* tal como amitraz, clordimeform, 15 formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tal como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrin para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, etil formato, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, iodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de 20 metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; *insecticidas inorgánicos* tal como borax, polisulfuro de calcio, oleao de cobre, cloruro mecuroso, tiocianato de sodio, tiocianato de potasio; *inhibidores de síntesis de quitina* tal como bistrifluron, buprofezin, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, 25 hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron,

teflubenzuron y triflumuron; *imitaciones de hormona juvenil* tal como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, cinopreno, metopreno, piriproxifen y tripreno; *hormonas juveniles* tal como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III.; *agonistas de hormona de muda* tal como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de muda* tal como α -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de muda* tal como diofenolan; *precocenos* tal como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores del crecimiento de insectos no clasificados* tal como diciclanil; *insecticidas análogos a nereistoxina*, tal como bensultap, cartap, tiociclam, tiosultap, *insecticidas nicotinoides*, tal como flonicamida, *insecticidas nitroguanidina*, tal como clotianidina, dinotefurano, tiametoxam, *insecticidas nitrometileno*, tal como nitenpiram, nitiazina, *insecticidas piridilmetilamina*, tal como acetamiprida, imidacloprida, nitenpiram, tiacloprida, *insecticidas organocloro*, tal como bromo-DDT, camfecloro, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gama-HCH, lindano, metoxicloro, pentaclorofenol, TDE, *insecticidas ciclodieno*, tal como aldrin, clorbicicleno, clordano, clordecona, dieldrin, dilor, endosulfano, endrin, HEOD, heptacloro, HHDN, isobenzano, isodrin, kelevan, mirex, *insecticidas organofosfato*, tal como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, scradan, TEPP, tetraclorvinfos, *insecticidas organotiofosfato*, tal como dioxabenzofos, fosmetilan, mecarfon, fentoato, *insecticidas organotiofosfato alifáticos*, tal como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, O-demefion, S-demefion, demeton, O-

demeton, S-demeton, metildemeton, metil-O-demeton, metil-S-demeton, metilsulfon-S-demeton, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malation, metacrifos, metiloxidemeton, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos, tiometon, *insecticidas amida organotiofosfato alifáticos*,
5 tal como amidition, ciantoato, dimetoato, metiletoato, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida, vamidotion, *insecticidas organotiofosfato oxima*, tal como clorfoxim, foxim, metilfoxim, *insecticidas organotiofosfato heterocíclicos*, tal como azametifos, coumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosalonga,
10 piraclofos, piridafention, quinion, *insecticidas organotiofosfato benzotipirano*, tal como diticrofos, ticrofos, *insecticidas organotiofosfato benzotriazina*, tal como etilazinfos, metilazinfos, *insecticidas organotiofosfato isoindol*, tal como dialifos, fosmet, *insecticidas organotiofosfato isoxazol*, tal como isoxation, zolaprofos, *insecticidas organotiofosfato pirazolopirimidina*, tal como clorprazofos, pirazofos,
15 *insecticidas organotiofosfato piridina*, tal como clorpirifos, metilclorpirifos, *insecticidas organotiofosfato pirimidina*, tal como butatiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, etilpirimifos, metilpirimifos, primidofos, pirimitato, tebupirimfos, *insecticidas organotiofosfato quinoxalina*,
20 tal como quinalfos, metilquinalfos, *insecticidas organotiofosfato tiadiazol*, tal como atidation, litidation, metidation, protidation, *insecticidas organotiofosfato triazol*, tal como isazofos, triazofos, *insecticidas organotiofosfato fenil*, tal como azotoato, bromofos, etilbromofos, carbofenotion, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton,
25 diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fenitroton, fensulfotion, fention,

etilfentio, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, metilparation,
 fenkapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temefos
 triclormetafos-3, trifenofo, *insecticidas fosfonato*, tal como butonato,
 triclorfon, *insecticidas fosfonotionato*, tal como mecarfon, *insecticidas*
 5 *fenil etilfosfonotioato*, tal como fonofos, tricloronat, *insecticidas*
fenilfosfonotioato fenil, tal como cianofenfos, EPN, leptofos, *insecticidas*
fosforamidato, tal como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan,
 fosfolan, pirimetafos, *insecticidas fosforamidotioato*, tal como acefato,
 isofenfos, metamidofos, propetamfos, *insecticidas fosforodiamida*, tal como
 10 dimefox, mazidox, mipafox, y schradam, *insecticidas oxadiazina*, tal como
 indoxacarb, *insecticidas pirazol*, tal como acetoprol, etiprol, fipronil,
 tebufenpirad, tolfenpirad, y vaniliprol, *insecticidas éster piretroides*, tal
 como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina,
 bioetanometrina, cicetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina,
 15 cihalotrina, gama-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina alfa-
 cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina,
 cifenotrina, deltametrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina,
 fenpropatrina, fenvalerato esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-
 fluvalinato, furetrina, imiprotrina, permetrina, biopermetrina,
 20 transpermetrina, fenotrina, praletrina, piresmetrina, resmetrina
 bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina,
 transflutrina, *insecticidas éter piretroides*, tal como etofenprox,
 flufenprox, halfenprox, silafluofen, *insecticidas pirimidinamina*, tal como
 flufenerim, pirimidifen, *insecticidas* tal como clorfenapir; *insecticidas*
 25 *ácido tetrónico*, tal como spirodiclofen, spiromesifen y spirotetramat;

insecticida tiourea tal como diafentiuron; *insecticidas urea* tal como flucofuron y sulcofuron; e *insecticidas no clasificados* tal como AKD-3088, closantel, crotamiton, ciflumetofen, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpyroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnon, IKI-2002, isoprotiolano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridida, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridaben, piridalil, Qcide, rafoxanida, rynaxypyr, SYJ-159, triaratene y triazamato y cualquier combinaciones de los mismos.

Algunos de los fungicidas que pueden emplearse en forma ventajosa en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometiltio)-benzotiazol, 2-fenilfenol, 8-hidroxiquinolina sulfato, *Ampelomyces*, quisqualis, azaconazol, azoxistrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxil, benomyl, bentiavalicarb-isopropil, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonates, bifenil, bismertiazol, bitertanol, blasticidin-S, borax, Bordeaux mixture, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, cloroneb, clorothalonil, clozolinato, *Coniothyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre,, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, debacarb, diammonium etilenebis-(ditiocarbamato), dichlofluanid, diclorofen, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ión difenzoquat, diflumetorim, dimetomorph, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, dodemorph acetato, dodine, dodine free base, edifenphos, epoxiconazol,

etaboxam, etoxiquin, etridiazol, famoxadon, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil, fenciclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentin, fentin acetato, fentin hidróxido, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolida, fluoroimida, fluoxastrobin, 5 fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazoe, furalaxil, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalil, imazalil sulfato, imibenconazol, iminoctadina, iminoctadina triacetato, iminoctadina tris(albesilato), ipconazol, 10 iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, kasugamicin, kasugamicin clorhidrato, kresoxim-metil, mancopper, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronil, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mecuroso, metalaxil, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-ammonio, metam-potassio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, metil ioduro, 15 metil isotiocianato, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomicin,, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropil, nuarimol, octhilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobin, oxadixil, oxina-cobre, oxpoconazol fumarato, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, pentaclorofenol, pentaclorofenil laurato, pentiopirad, acetato 20 de fenilmercuio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobin, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato hidroxiquinolina de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirazophos, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piroquilon, 25 quinoclamina, quinoxifen, quintoceno, extracto de Reynoutria, siltiofam,

simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, spiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de tanino, tebuconazol, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, 5 tiadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicin, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxisporum*, *Gliocladium spp.*, *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma spp.*, (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropana, hidrato de 10 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-dithi-ine 1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil tiocianatemo: 15 ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentaluron, benzamacril; benzamacril-isobutil, benzamorf, binapacril, sulfato bis(metilmercurio), óxido bis(tributiltin), butiobato, cadmio calcio cobre zinc cromato, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3- 20 fenilsalicilato) de cobre, cromato de zinc de cobre, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cependazol, ciprofuram, decafentin, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocron, dinosulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, ethirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropan, 25 fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazole-cis, furmeciclox,

furophanato, gliodina, griseofulvin, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolon, methfuroxam, metilmercurio diciandiamida, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimide, natamicin, N-etilmercurio-4-toluenesulfonanilida, níquel bis(dimetilditiocarbamato), OCH, fenilmercurio dimetilditiocarbamato, fenilmercurio nitrato, fosdifen, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilids, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutil, trichlamida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, y cualquier combinaciones de los mismos.

Algunos de los herbicidas que pueden emplearse en forma conjunta con los compuestos de la presente invención incluyen: *herbicidas amida* tal como allidoclor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutido, cafenstrol, CDEA, clortiamid, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamide, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas anilidas* tal como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen y propanil; *herbicidas de arilalanina* tal como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tal como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor,

dietatil, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prynaclor, terbuclor, thenylclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tal como benzo fluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tal como asulam, carbasulam, 5 fenasulam y oryzalin; *herbicidas antibióticos* tal como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tal como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tal como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tal como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tal como clortal; *herbicidas de* 10 *ácido picolínico* tal como aminopirialid, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolinecarboxílico* tal como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arsenicales* tal como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potasio y arsenito de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanodiona* tal como mesotriona, sulcotriona, tefuriltrione y 15 tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo* tal como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de carbamato* tal como asulam, carboxazoe clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tal como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorpropham, CPPC, desmedifam, 20 fenisofam, phenmedipham, fenmedifam-etil, profam y swep; *herbicidas de oxima de ciclohexeno herbicides* tal como alloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralkoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoxazol* tal como isoxaclortol y isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida* tal como benzfendizona, cinidon- 25 etil, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropin; *herbicidas de*

- dinitroanilinas* tal como benfluralin, butralin, dinitramina, etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin, nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin y trifluralin; *herbicidas de dinitrofenol* tal como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen y
- 5 *medinoterb*; *herbicidas de difenil éter* tal como etoxifen; *herbicidas de nitrofenil éter* tal como acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tal como dazomet y metam;
- 10 *herbicidas alifáticos halogenados* tal como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, iodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tal como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin y imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tal como sulfamato de amonio sulfamato, boráx,
- 15 clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azido de potasio, cianato de potasio, azido de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* tal como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, iodobonil, ioxinil y piraclonil; *herbicidas organofosforosos* tal como amiprofos-metil, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP,
- 20 DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofos; *herbicidas fenoxi* tal como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos* tal como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetil y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tal como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB,
- 25 MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tal como cloprop, 4-CPP,

diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tal como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, 5 propaquizafof, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilenediamina* tal como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo* tal como benzofenap, pirazolynato, pirasulfotol, pirazoxifen, piroxasulfone y topramezono; *herbicidas de pirazolilfenil* tal como fluazolato y piraflufen; *herbicidas de piridazina* tal como credazina, 10 piridafol y piridato; *herbicidas de piridazinona* tal como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; *herbicidas de piridina* tal como aminopirialid, clidinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafen, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas de pirimidinediamina* tal como iprimidam y 15 tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tal como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tal como butilato, cicloato, di-allato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfallato, tiobencarb, tiocarbazil, tri-allate y 20 vernolato; *herbicidas de tiocarbonato* tal como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* tal como metiuron; *herbicidas de triazina* tal como dipropetrin, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tal como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, 25 terbuthilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* tal como atraton,

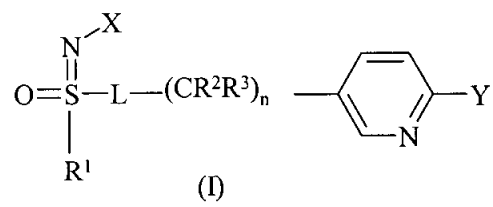
metometon, prometon, secbumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* tal como ametrin, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrin, metoprotrin, prometrin, simetrin y terbutrin; *herbicidas de triazinona* tal como ametridiona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, 5 metamitron y metribuzin; *herbicidas triazol* tal como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas triazolona* tal como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y thiencarbazona-metil; *herbicidas triazolopirimidina* tal como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, 10 penoxsulam y pyroxsulam; *herbicidas de uracilo* tal como butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil y terbacil; *herbicidas 3-feniluracilos; urea* tal como benztiazuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiazuron, monisouron y noruron; *herbicidas fenilurea* tal como anisuron, buturon, clorbromuron, 15 cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildimron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron y tidiazuron; *herbicidas pirimidinilsulfonilurea* tal como amidosulfuron, 20 azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; *herbicidas triazinilsulfonilurea* tal como clorsulfuron, 25 cinosulfuron, etametsulfuron, iodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron,

tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; *herbicidas tiadiazolilurea* tal como buthiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafurón y tidiazuron; y *herbicidas no clasificados* tal como acrolein, alcohol alilo, azafenidin, benazolin, bentazona, benzobiciclon, butidazol, cianamidade calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, 5 clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazol, metil isotiocianato, nipiraclofen, OCH, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, 10 fenilmercurio acetato, pinoxaden, prosulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanil, sulglicapin, tidiazimin, tridiphane, trimeturon, tripropindan y tritac.

Antes de que un insecticida pueda utilizarse o venderse comercialmente, dicho compuesto es sometido a procesos de evaluación 15 prolongados por parte de varias autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales nacionales e internacionales). Voluminosos requerimientos de datos son especificados por las autoridades reguladoras y deben ser remitidos a través de generación de datos y presentación por el registrante del producto o por otro en representación del registrante. Estas 20 autoridades gubernamentales después revisan dichos datos y si se completa una determinación de seguridad, proveen al potencial usuario y/o vendedor la aprobación para el registro del producto. Posteriormente, en ese lugar donde el registro del producto es concedido y mantenido, dicho usuario y/o comprador debe utilizar y/o vender dicho producto.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



donde

- 5 X representa NO₂, CN o COOR⁴;

L representa un enlace simple o R¹, S y L conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R¹ representa alquilo (C₁-C₄);

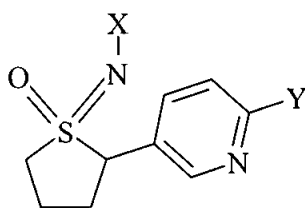
R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, floro, cloro o bromo;

10 n es un entero de 0-3;

Y representa haloalquilo (C₁-C₄); y

R⁴ representa alquilo (C₁-C₃).
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X

15 representa NO₂ o CN.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y representa -CF₃.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.
- 20 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la fórmula



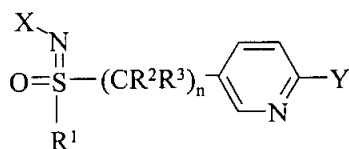
donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

Y representa (C₁-C₄) haloalquilo y

5 R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la fórmula



donde

10 X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

Y representa haloalquilo(C₁-C₄)

R¹ representa alquilo(C₁-C₄);

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

15 R⁴ representa alquilo C₁-C₃; y

n es un entero de 1-3.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde X representa NO₂ o CN, Y representa CF₃, R¹ representa metilo o etilo, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo, y n es un

20 entero de 1-3.

8. Una composición para controlar insectos que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 en combinación con un portador fitológicamente aceptable.
9. Un método para controlar insectos que comprende aplicar a un lugar
5 donde control, una cantidad inactivante de insecto de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.
10. Un procedimiento que comprende someter datos relacionados con un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 directamente a una actividad gubernamental o regulatoria indirectamente a través de otro a una autoridad
10 gubernamental o regulatoria a fin de obtener la aprobación para el uso o venta o ambas de dicho compuesto.

RESUMEN

Las sulfoximinas de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilo *N*-sustituídas son efectivas para controlar insectos.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/003781

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/26

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/228027 A1 (ZHU YUANMING [US] ET AL) 13 October 2005 (2005-10-13) cited in the application the whole document	1-9
X,P	WO 2006/060029 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 8 June 2006 (2006-06-08) claims 1-8; examples I-X; tables 1-6	1-9
A	GB 1 307 271 A (SHELL INT RESEARCH) 14 February 1973 (1973-02-14) example 3; tables 2,5	1-9

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *8* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 September 2007

Date of mailing of the international search report

24/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Goss, Ilaria

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/003781

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iii) PCT - Scheme, rules and method for doing business
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/003781

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005228027	A1	13-10-2005	NONE	
WO 2006060029	A	08-06-2006	AU 2005310314 A1	08-06-2006
			CA 2558647 A1	08-06-2006
			CN 1942442 A	04-04-2007
			EP 1732895 A2	20-12-2006
GB 1307271	A	14-02-1973	CH 554635 A	15-10-1974
			DE 2129678 A1	30-12-1971
			FR 2096478 A5	18-02-1972
			NL 7108165 A	28-12-1971

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 64,710A		FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2007/003781	International filing date (day/month/year) 09.02.2007	Priority date (day/month/year) 10.02.2006	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D213/26			
Applicant DOW AGROSCIENCES LLC et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2007-11-16		Date of completion of this report 21.01.2008	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Goss, Ilaria Telephone No. +49 89 2399-0 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2007/003781

Box No. I Basis of the report

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

Description, Pages

1-73 as published

Claims, Numbers

1-10 as published

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2007/003781

199

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 10

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b) and 13*ter*.2.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See separate sheet for further details

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2007/003781

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-9</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-9</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 10 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iii) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1: US 2005/228027 A1 (ZHU YUANMING [US] ET AL) 13 October 2005 (2005-10-13) cited in the application
- D2: WO 2006/060029 A (DOW AGROSCIENCES LLC [US]) 8 June 2006 (2006-06-08)
- D3: GB-A-1 307 271 (SHELL INT RESEARCH) 14 February 1973 (1973-02-14)

Novelty

The present application relates to 6-haloalkyl substituted pyridylsulfoximines and their use as insecticides.

D1 (cited in the description, page 1) refers to certain sulfoximine compounds including some containing mono-substituted pyridine groups and their use in controlling insects. D2 (intermediate document) provides sulfoximine derivatives which exhibit herbicidal and pesticidal properties. D3, according to the examples, always shows phenyl groups either mono or polysubstituted.

Novelty can be recognized in view of the presence of one specific substituent at the pyridyl ring, namely 6-haloalkyl residues.

Inventive step

The problem underlying the present application is related to the "acute need for new insecticides" (see description, page 1).

The solution resides in the provision of further sulfoximines bearing specific mono-substituted pyridines which have comparable or improved insecticidal activity (see description).

INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2007/003781

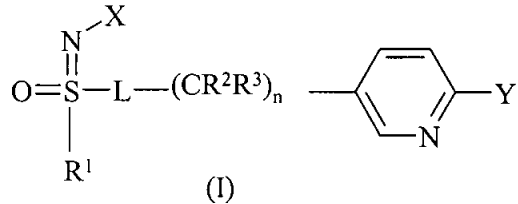
D1 referred to by the applicant on page 1, describes sulfoximine compounds of general formula I (including a broad class of compounds) wherein the majority of the examples contain mono-substituted pyridine groups. Data are given in the document which support the ability of the compounds described in controlling aphids and other sucking insects. D3 also describes sulfoximine compounds having insecticidal and acaricidal activity. The compounds only differ from those presently claimed (when L represents a bond and n means 0) by the presence of a phenyl ring instead of pyridyl (mono or multi substituted).

The skilled person faced with the problem of providing further insecticides **could** have considered to further modify the well known sulfoximine compounds by either add a further substituents at the ring (supported by the teaching of D2), or changing the nature of the phenyl substituent (D3's examples) expecting the compounds to maintain their activity. However, he **wouldn't have** got from the prior art known so far, the incentive to add the specific 6-haloalkyl substituent, even if it may be considered as a minor structural modification it is not seen as an obvious one within this specific class of herbicides. However, the breadth of $Y = (C_1-C_4)\text{haloalkyl}$ proposed by the Applicant is not considered to be justified by the number of compounds which are actually disclosed and tested in the application, as only polihaloalkyl have been provided being at most ethyl derivatives. Therefore, it is considered that either further evidence is needed or the claims need to be revised and reduced to those compounds that are actually disclosed, and obvious equivalents thereof.

PC Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 213/026	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) DOW AGROSCIENCES LLC	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 60/772,108 60/836,044	(32) Fecha 10/02/2006 07/08/2006	(33) País US US
		(72) Inventor(es) MICHAEL, R. LOSO Y OTROS	
		(74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 10/09/2008		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 23/08/2007	
Fecha de presentación de la solicitud: 09/02/2007		N° publicación: WO 2007/095229 A3	
No. de solicitud PCT/US2007/003781			
(54) Título: SULFOXIMINAS DE (6-HALOALQUILPIRIDIN-3-IL)ALQUILO N- SUSTITUIDAS INSECTICIDAS			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la fórmula (I)



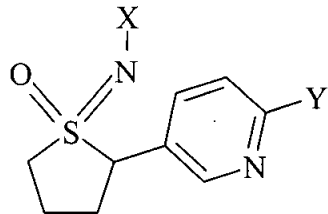
donde
X representa NO₂, CN o COOR⁴;
L representa un enlace simple o R¹, S y L conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;
R¹ representa alquilo (C₁-C₄);
R² y R³ representan independientemente hidrógeno, metilo, etilo, floro, cloro o bromo;
n es un entero de 0-3;
Y representa haloalquilo (C₁-C₄); y
R⁴ representa alquilo (C₁-C₃).

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

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde Y representa -CF₃.

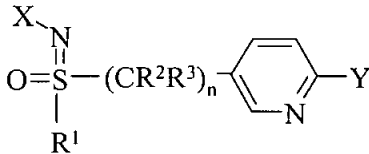
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la fórmula



donde
X representa NO₂, CN o COOR⁴;
Y representa (C₁-C₄) haloalquilo y
R⁴ representa alquilo C₁-C₃.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que posee la fórmula



donde
X representa NO₂, CN o COOR⁴;
Y representa haloalquilo (C₁-C₄)
R¹ representa alquilo (C₁-C₄);
R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro o bromo;
R⁴ representa alquilo C₁-C₃; y
n es un entero de 1-3.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en donde X representa NO₂ o CN, Y representa CF₃, R¹ representa metilo o etilo, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo, y n es un entero de 1-3.

8. Una composición para controlar insectos que comprende un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-7 en combinación con un portador fitológicamente aceptable.

9. Un método para controlar insectos que comprende aplicar a un lugar donde control, una cantidad inactivante de insecto de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

204

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8 - 60,423
FECHA : JULIO 28 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082047- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:34:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2678332	28/07/2008	43,095,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

Cdo 10975- 841-020-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-082047- -00000-0000

Fecha: 2008-08-06 16:34:59 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 204



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

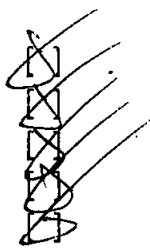
**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ◆ Descripción de la invención
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas



COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

06-08-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 206

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
DOW AGROSCIENCES LLC

REFERENCIA	Radicación No.	8 82047
	Solicitud internacional	PCT/US2007/003781
	Fecha inicio fase nacional	10/09/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	6792
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase

Dado en Bogotá DC,

23 SET. 2008

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jfernand