



No. 11-078826- -00008-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78



No. 13-216091- -00000-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES INSECTICIDAS ESTABLES A BASE

DE SULFOXIMINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO _____ INDIANA, INDIANAPOLIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C., _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-078828- -00008-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 13-216091- -00000-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 78

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural☐

Persona Jurídica☒

DOW AGROSCIENCES LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro☐

Pequeña☐

Mediana☐

Otra☐

Documento de identificación:

☐ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	9330 Zionsville Road, Indianápolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América	Indianápolis
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional
T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

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

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 11.078.826
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-0088899

Comprobante de Pago No 13-0089686

Fecha: 2013/09/06

Fecha: 2013/09/09

6.

Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒ Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$120.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 11078826 .Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 23 de junio de 2011y la prioridad que allí se reivindica el 26 de diciembre de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 11,078.826

COMPOSICIONES INSECTICIDAS ESTABLES A BASE DE SULFOXIMINA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS:

La presente solicitud reclama prioridad a la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/203,689 presentada el 26 de diciembre de 2008, cuyo contenido se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención divulgada en este documento se refiere al campo de los plaguicidas y a su uso en el control de plagas.

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

Las plagas causan millones de muertes humanas en todo el mundo cada año. Además, existen más de diez mil especies de plagas que ocasionan pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden a miles de millones de U.S. dólares cada año. Las termitas causan daños a varias estructuras tales como viviendas. Estas pérdidas por daños ocasionados por termitas ascienden a miles de millones de U.S. dólares cada año. Como nota final, muchas plagas de alimentos almacenados consumen y adulteran los alimentos almacenados. Estas pérdidas en alimentos almacenados ascienden a miles de millones de U.S. dólares cada año, pero, aún más importante, privan a la gente de alimentos necesarios.

Muchas composiciones de plaguicidas se han desarrollado en el curso del tiempo para destruir las plagas y mitigar los daños que éstas causan. Con respecto a por lo menos algunas de estas composiciones, inestabilidades físicas y químicas pueden llevar a la reducción en actividad plaguicida de la composición y/o presentar complicaciones cuando llega el momento de aplicar la composición a un ambiente donde es necesario o deseable el control de plagas. Por ejemplo, inestabilidades físicas y químicas pueden alterar una o más de las propiedades de la composición, las cuales dificultan o imposibilitan preparar soluciones apropiadas de la composición para empleo. Más particularmente, muchas composiciones de plaguicidas se proveen en una formulación concentrada del fabricante y,

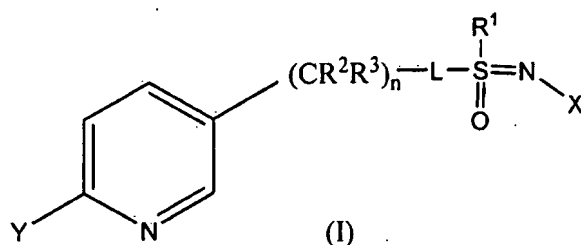
posteriormente se diluyen por un usuario final antes de su aplicación. Durante el tiempo entre fabricación y aplicación, las formas líquidas del plaguicida pueden solidificarse como resultado de inestabilidades físicas y químicas de la composición. A veces, esta solidificación impide o sustancialmente imposibilita la dispersión de la composición en una solución apropiada para aplicación, resultando en una mayor carga y costo para el usuario y/o productos plaguicidas echados a perder. Más aún, cuando las inestabilidades físicas y químicas llevan a una reducción en la actividad plaguicida de una composición, a menudo se requieren un aumento en la concentración, en la cual se aplica el plaguicida, y/o aplicaciones más frecuentes de la composición del plaguicida. Como resultado, pueden escalarse los costos para el usuario y el costo para los consumidores. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevas composiciones de plaguicida que exhiban propiedades incrementadas de estabilidad química y física.

La Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2007/0203191 A1 describe ciertos compuestos de (6-haloalquilpiridin-3-il) alquil sulfoximina N-sustituida y su uso en controlar insectos. Ahora se ha descubierto cómo mejorar la estabilidad de composiciones que incluyen uno o más de estos compuestos durante períodos más prolongados de tiempo.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención concierne a composiciones novedosas que incluyen una o más (6-haloalquilpiridin-3-il)alquil sulfoximinas N-sustituidas y un ácido orgánico o su sal, y a su uso en controlar insectos y algunos otros invertebrados, particularmente áfidos y otros insectos chupadores. Esta invención incluye igualmente novedosos procedimientos sintéticos para preparar las composiciones y métodos de controlar insectos empleando las composiciones.

Esta invención concierne a composiciones útiles para el control de insectos, especialmente útiles para el control de áfidos y otros insectos chupadores. Más específicamente, la invención concierne a composiciones que incluyen un ácido orgánico o su sal y un compuesto de la fórmula (I)



en donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

L representa un enlace simple o R^1 , S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

R^1 representa $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo;

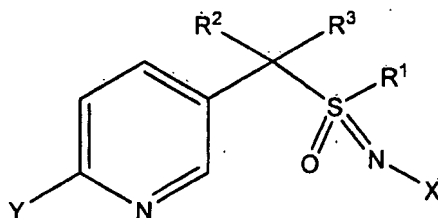
R^2 y R^3 son distintos uno del otro e individualmente representan hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro o bromo;

n es 1 cuando L representa un enlace simple y es 0 cuando R^1 , S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

Y representa $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R^4 representa $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquiol.

En una incorporación particular, la composición incluye un compuesto de fórmula (I) en donde L representa un enlace simple, es decir, que tiene la siguiente estructura en donde n es 1



en donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

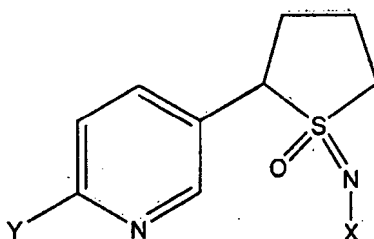
R^1 representa $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo;

R^2 y R^3 son distintos uno del otro e individualmente representan hidrógeno, metilo, etilo, flúor, cloro o bromo;

Y representa $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R^4 representa $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo.

En otra incorporación particular, la composición incluye un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , S y L tomados conjuntamente forman un anillo de 5 miembros saturado, y n es 0, es decir, que tiene la estructura



en donde

X representa NO_2 , CN o COOR^4 ;

Y representa (C_1 - C_4) haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R^4 representa (C_1 - C_3) alquilo.

En ciertas incorporaciones, la composición incluye compuestos de fórmula

(I) en una o más de las siguientes clases:

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

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

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

(4) Compuestos de fórmula (I) en donde R^1 representa CH_3 .

Se observará por las personas expertas en el arte que una o más de las composiciones descritas en esta especificación pueden contener combinaciones de las clases descritas más arriba del compuesto de fórmula (I).

En una o más incorporaciones particulares, el ácido orgánico es un ácido carboxílico seleccionado del grupo conformado por ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico.

En todavía otra incorporación, un método incluye aplicar a un ambiente donde se desea control una cantidad inactivadora de insectos de una composición de plaguicida.

Aún más, incorporaciones, formas, característica, aspectos, beneficios, objetos, y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada y los ejemplos suministrados.

SUSTITUYENTES (LISTADO NO EXHAUSTIVO)

Los ejemplos dados para los sustituyentes son (excepto para halo) no exhaustivos y no tienen que interpretarse como limitantes de la invención divulgada en este documento.

"alquilo" (incluyendo términos derivados tales como alcoxi) significa grupos de cadena recta, cadena ramificada y grupos cíclicos incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo y ciclopropilo.

"alcoxi" significa un alquilo que consta además de un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, *tert*-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi, y decoxi.

"arilo" significa un sustituyente cíclico, aromático que consta de hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, y bifenililo.

"halo" significa flúor, cloro, bromo, y yodo.

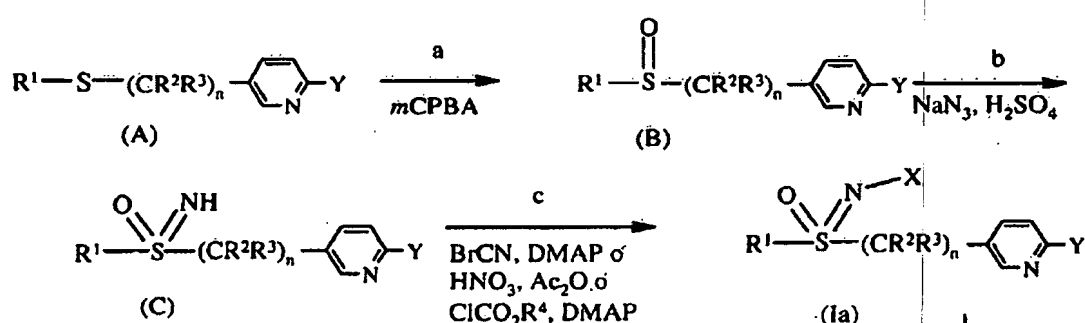
"haloalquilo" significa un grupo alquilo sustituido de uno al número máximo posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

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

Los compuestos de fórmula (Ia), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , λ y Y son como se definen previamente, L es un enlace simple y n es 1, pueden prepararse por los métodos ilustrados en Esquema A:

Esquema A



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

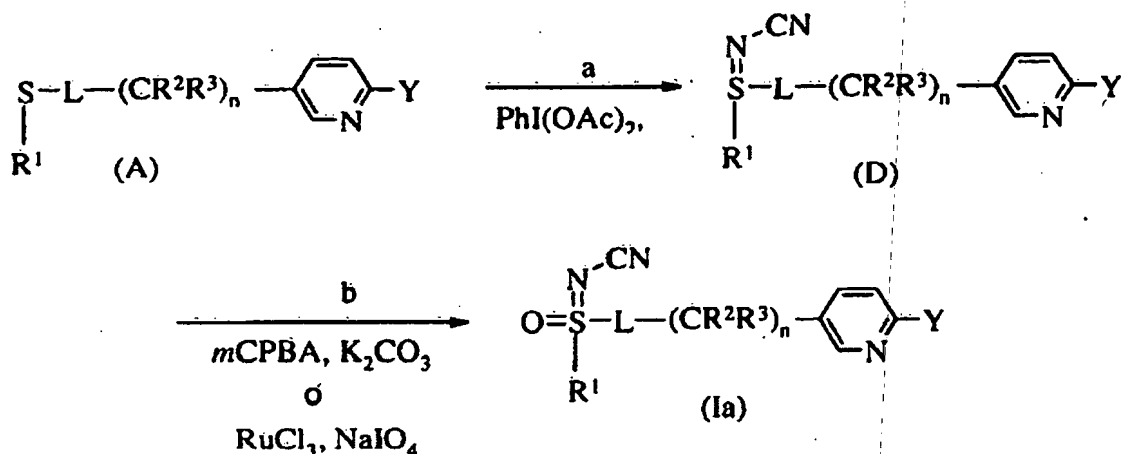
En el paso b de Esquema A, el sulfóxido (B) se imina con azida de sodio en la presencia de ácido sulfúrico concentrado en un disolvente aprótico bajo calentamiento para proporcionar la sulfoximina de fórmula (C). En la mayoría de los casos, cloroformo es el disolvente preferido para esta reacción.

En el paso c de Esquema A, el nitrógeno de la sulfoximina (C) puede cianizarse con bromuro de cianógeno en la presencia de una base, o nitrarse con ácido nítrico en la presencia de anídrido acético bajo temperatura ligeramente elevada, o carboxilarse con clorofornato de alquilo (R^4) en la presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proporcionar sulfoximina N-sustituida (Ia). La base se requiere para una eficiente cianización y carboxilación,

y la base preferida es DMAP, mientras que el ácido sulfúrico se usa como catalizador para una reacción de nitración eficiente.

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

Esquema B



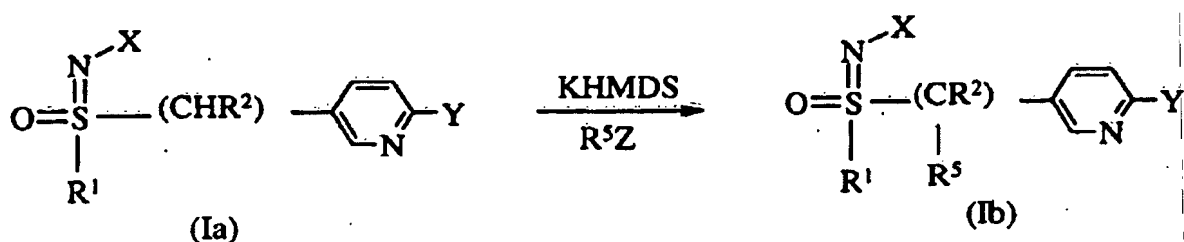
En el paso a de Esquema B, el sulfuro se oxida con diacetato de yodobenceno en la presencia de cianamida a 0 °C para producir sulfilimina (D). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar como CH_2Cl_2 .

En el paso b de Esquema B, la sulfilimina (D) se oxida con $m\text{CPBA}$. Una base tal como carbonato de potasio se emplea para neutralizar la acidez de $m\text{CPBA}$. Disolventes polares próticos tales como etanol y agua se utilizan para aumentar la solubilidad del material de partida sulfilimina y la base empleada. La sulfilimina (D) puede oxidarse también con solución de periodinato de potasio o sodio acuoso en la presencia del catalizador hidrato de tricloruro de rutenio o un catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser un disolvente aprótico polar tal como CH_2Cl_2 , cloroformo, o acetonitrilo.

El α -carbono de la sulfoximina N-sustituida de fórmula (Ia), es decir, $n=1$, $R^3 = \text{H}$ en el grupo (CR^2R^3) adyacente a la función de la sulfoximina N-sustituida puede alquilarse o halogenarse adicionalmente (R^5) en la presencia de una base tal como hexametildisilamida de potasio (KHMDs) para producir sulfoximas N-sustituidas de fórmula (Ib), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , λ L y Y son como se definen

previamente y Z es un grupo saliente apropiado, como se ilustra en Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro ($R^5 = \text{alquilo}$), bencenosulfonimida ($R^5 = \text{F}$), tetracloroetano ($R^5 = \text{Cl}$), y tetrafluoroetano ($R^5 = \text{Br}$).

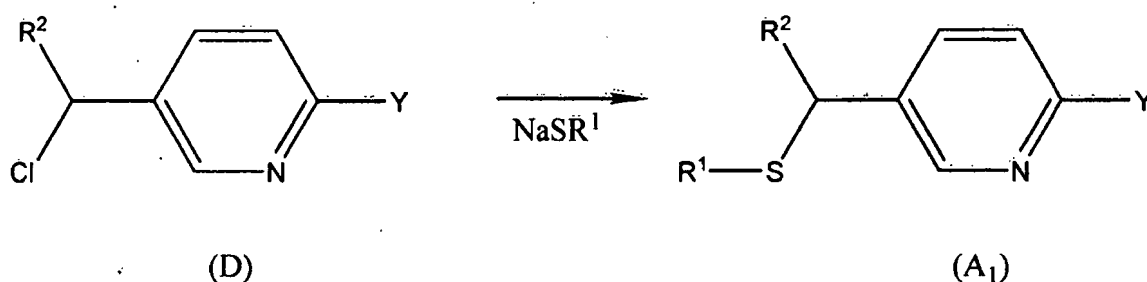
Esquema C



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

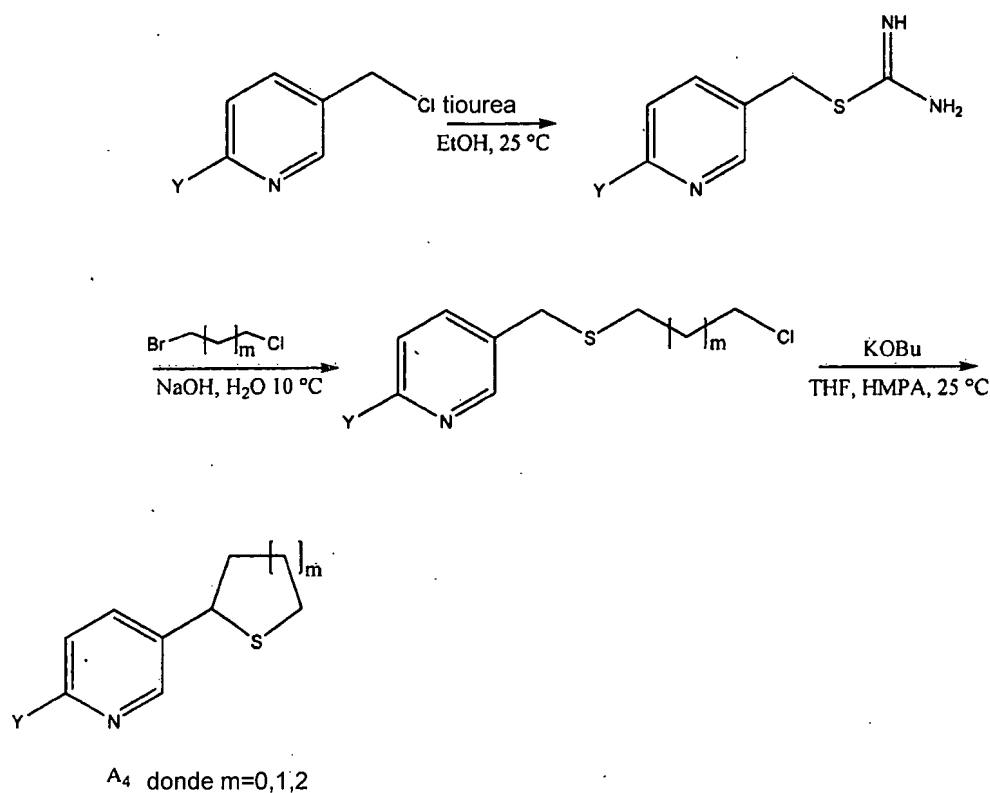
En Esquema D, el sulfuro de fórmula (A_1), en donde R^1 , R^2 y Y son como se definen previamente, $n=1$, y $R^3 = \text{H}$, puede prepararse del cloruro de fórmula (D) por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol.

Esquema D



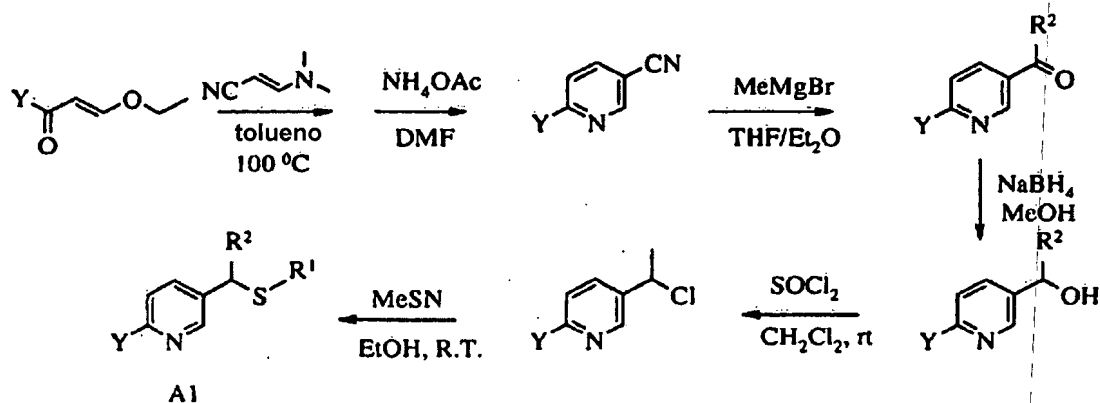
En Esquema E, el sulfuro de fórmula (A_4), en donde R^1 , S y L tomados conjuntamente representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros ($m = 0, 1$, o 2) y n es 0 puede prepararse de la clorometil piridina sustituida correspondiente por tratamiento con tiourea, hidrólisis y alquilación subsiguiente con el bromo cloroalcano apropiado ($m = 0, 1$, o 2) bajo condiciones de base acuosa, y ciclación en la presencia de una base como potasio-*t*-butóxido en un disolvente aprótico polar tal como THF.

Esquema E



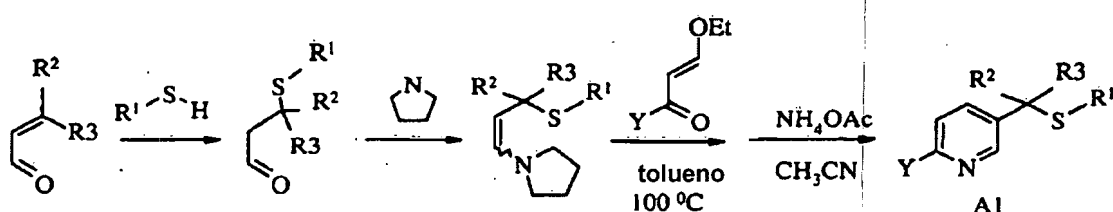
Los sulfuros de fórmula (A₁), en donde R¹, R² = CH₃, Y son como se definen previamente, y R³ = H, pueden prepararse alternativamente por métodos ilustrados en Esquema F. Por consiguiente, la enona apropiada se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y se cicla con acetato de amonio en DMF para proporcionar el nicotinonitrilo 6-sustituido correspondiente. El tratamiento con bromuro de metilmagnesio, la reducción con borohidruro de sodio, la cloración con cloruro de tionilo, y la sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol proporcionan los sulfuros deseados (A₁).

Esquema F



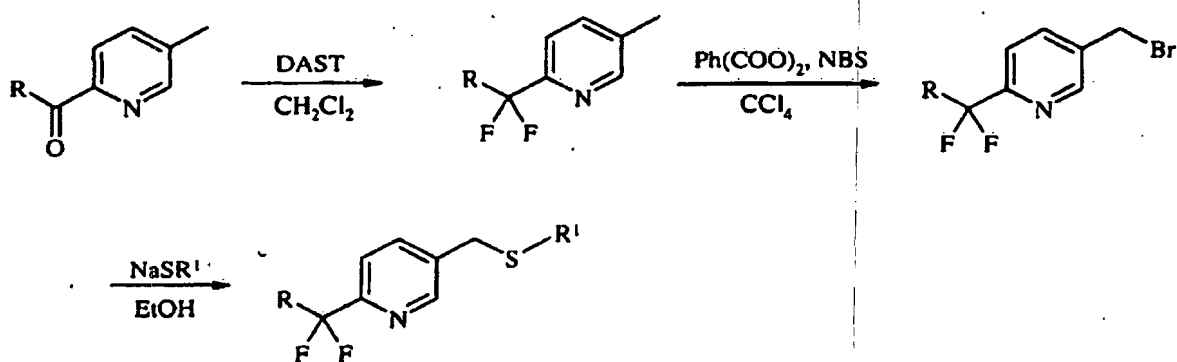
Sulfuros de fórmula (A_1), en donde R^1 = metilo o etilo, R^2 y R^3 son distintos unos de otros e independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo, y Y es como se define previamente, pueden prepararse mediante una variación de Esquema F, descrita en Esquema G, en donde enaminas, formadas de la adición de una amina, v.g., pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos α , β -insaturados apropiadamente sustituidos, se acoplan con enonas sustituidas y se ciclan con acetato de amonio en acetonitrilo para proporcionar los sulfuros (A_1) deseados.

Esquema G



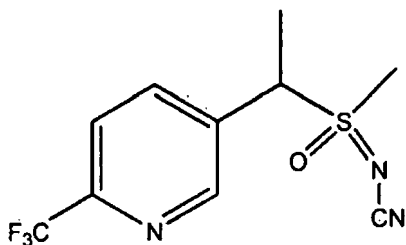
En Esquema H, sulfuros de fórmula (A_1), en donde Y es un grupo fluoroalquilo, R^1 , R^2 y R^3 son como se definen previamente, y $n=1$ pueden prepararse de la 6-acilpiridina o 6-formil piridina mediante reacción con dietilaminoazufre trifluoruro (DAST – *diethylaminosulfur trifluoride*). La halogenación subsiguiente del grupo 3-metilo con NBS, seguida por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un alquil tiol proporciona el sulfuro deseado.

Esquema H

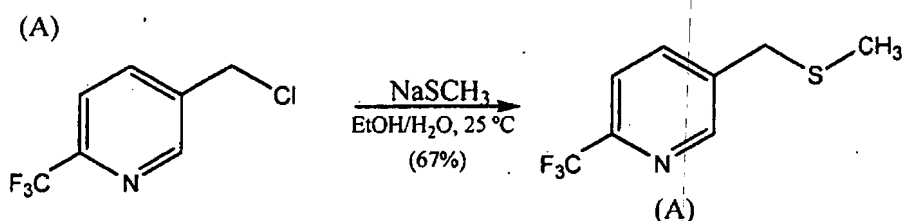


Ejemplos de compuestos limitantes de acuerdo con la fórmula (I):

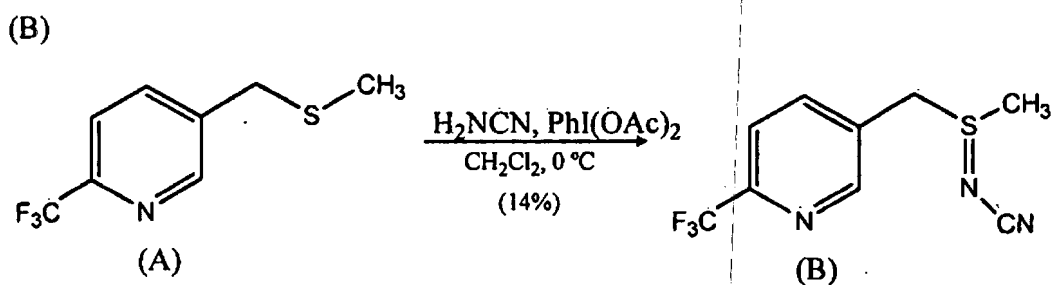
Ejemplo I. Preparación de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (2).



(2)



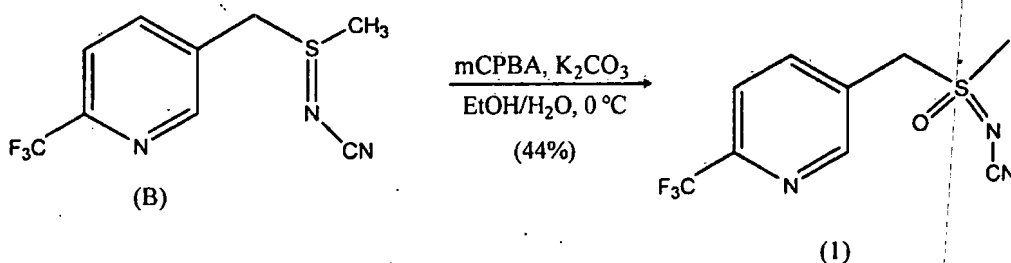
A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5.1 g, 26 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO; 20 mL) se agregó en una porción tiometóxido de sodio (1.8 g, 26 mmol). Se observó una violenta reacción exotérmica, la cual resultó en que la reacción se oscureciera. La reacción se agitó durante 1 hr, luego se agregó lentamente más tiometóxido de sodio (0.91 g, 13 mmol). La reacción se agitó de un día para otro, luego de lo cual se vertió en H₂O y se agregaron varias gotas de HCl concentrado. La mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (Prep 500, 10% acetona/hexanos) para proporcionar el sulfuro (A) como un aceite amarillo pálido (3.6 g, 67%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H); GC-MS: masa calculada para C₈H₈F₃NS [M]⁺ 207. Hallada 207.



A una solución de sulfuro (A) (3.5 g, 17 mmol) y cianamida (1.4 mg, 34 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) a 0 °C se agregó diacetato de yodobenceno (11.0 g, 34 mmol) de una vez. La reacción se agitó durante 30 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lavó con H₂O. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL), y las capas combinadas de CH₂Cl₂ y acetato de etilo se secaron sobre MgSO₄ y

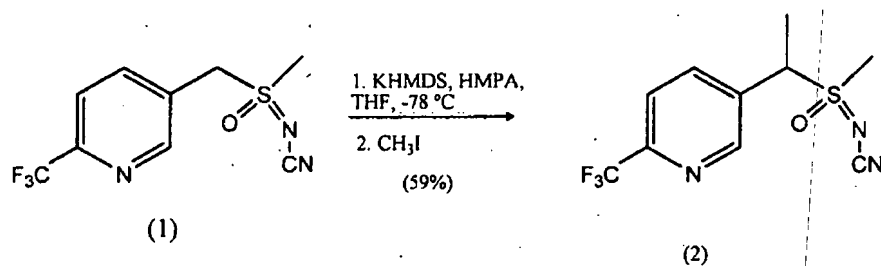
se concentraron. El producto crudo se trituró con hexanos y se purificó por cromatografía (chromatotron, 60 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (B) como una goma amarilla (0.60 g, 14 por ciento). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 2.9 (s, 3H); LC-MS (ESI): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.04. Hallada 248.

(C)



A una solución de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA; 80 por ciento, 1.0 g, 4.9 mmol) en EtOH (10 mL) at 0° se agregó una solución de K_2CO_3 (1.4 g, 10 mmol) en H_2O (7 mL). La solución se agitó durante 20 min, luego se agregó de una vez una solución de sulfilimina (B) (0.60 g, 2.4 mmol) en EtOH (20 mL). La reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hr. La reacción se extinguió entonces con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentró para eliminar etanol. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfoximina (1) como un sólido blancuzco (0.28 g, 44 por ciento). $\text{Mp}=135\text{-}137^\circ\text{C}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.7 (m, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264.04. Hallada 263.92.

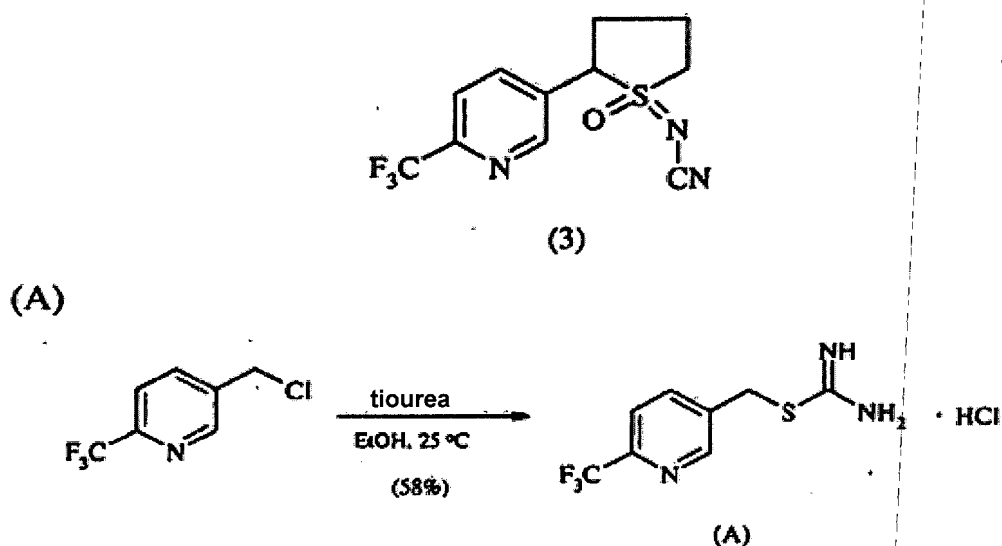
(D)



A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0.19 mmol) y hexametilfosforamida (HMPA; 17 μL , 0.10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 2 mL) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se agregó hexametildisilazano de potasio (KHMDS; 0.5 M en tolueno, 420 μL , 0.21 mmol) gota a gota. La solución se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 min más, luego de lo cual se agregó yodometano (13 μL , 0.21 mmol). La reacción se dejó

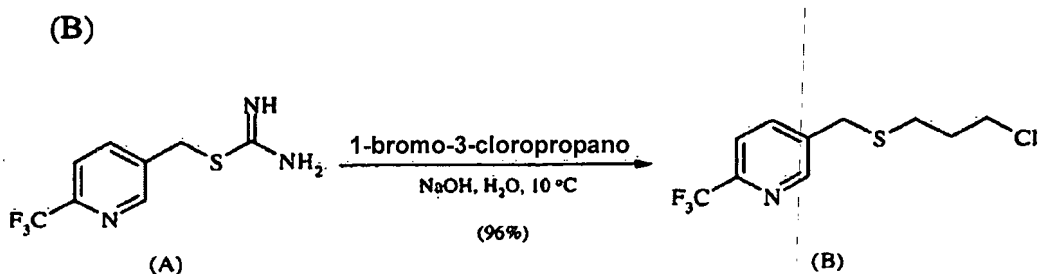
calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 1 hr, luego de lo cual se extinguió con NH_4Cl acuso saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 70 por ciento acetona/ CH_2Cl_2) para proporcionar la sulfoximina (2) como una mezcla 2:1 de diastereómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59 por ciento). La sulfoximina (2) se conoce comúnmente como sulfoxaflor, cuyos mayores detalles se encuentran a disposición en http://www.alanwood.net/pesticides/index_en.frame.html. De acuerdo con una versión revisada de la nomenclatura de la IUPAC, la sulfoximina (2) se designa también como [metil(oxido){1-[6-(trifluorometil)-3-piridyl]etil}- λ^6 -sulfaniliden]cianamida, y la denominación CAS dada a la sulfoximina (2) es *N*-[metiloxido[1-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]etil]- λ^4 -sulfaniliden]cianamida. ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) 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); (diastereómero secundario) 8.8 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 4.6 (q, 1H), 3.1 (s, 3H), 2.0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 278.06. Hallada 278.05.

Ejemplo II. Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-óxido-tetrahidro-1*H*-1 λ^4 -thien-1-ilidencianamida (3).

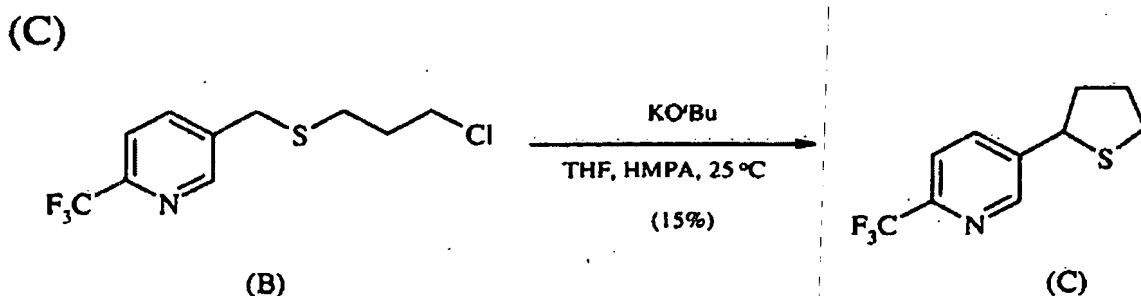


A una suspensión de tiourea (1.2 g, 16 mmol) en EtQH (25 mL) se agregó una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante los cuales se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró para producir el clorhidrato de amidina deseado como un sólido blanco (2.4 g, 58 por ciento). Mp = 186-188 °C. No se hizo ningún intento adicional para purificar el producto. ^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): masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_8\text{FN}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236.05. Hallada 236.01.

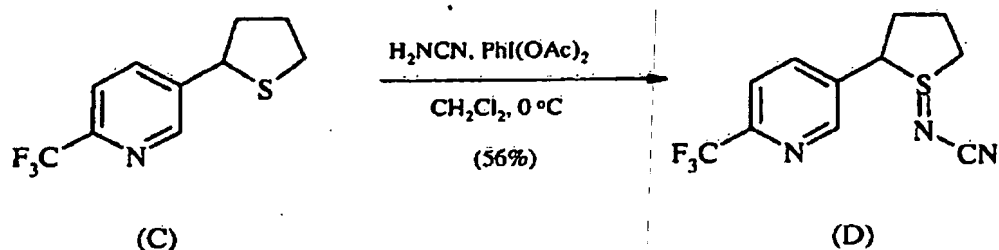


A una solución de clorhidrato de amidina (A) (1.8 g, 6.8 mmol) en H_2O (12 mL) a $10\text{ }^\circ\text{C}$ se agregó 10 N NaOH (0.68 mL, 6.8 mmol), lo cual resultó en la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, luego se enfrió a $10\text{ }^\circ\text{C}$. Entonces se agregó 10 N NaOH adicional (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 de un día para otro, luego se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar el sulfuro (B) como un aceite incoloro (1.7 g, 96 por ciento). No se hizo ningún intento adicional para 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).



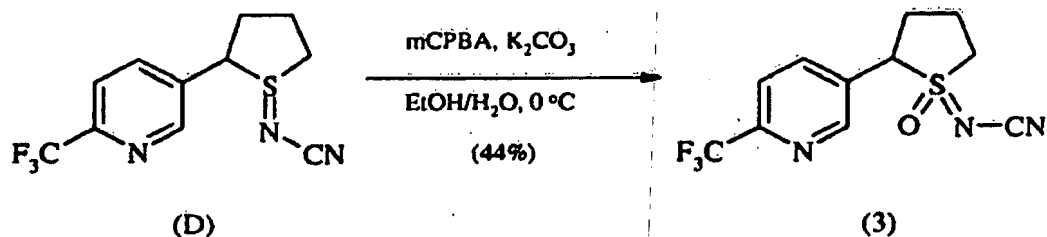
A una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (1.5 g, 13 mmol) en THF (12 mL) se agregó HMPA (1.7 mL, 10 mmol), seguido por una solución de sulfuro (B) (1.8 g, 6.7 mmol) en THF (3 mL) gota a gota. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente de un día para otro, seguida por concentración y purificación por cromatografía (Biotage, 40 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar un producto ciclado (C) como un aceite anaranjado (230 mg, 15 por ciento). ^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)



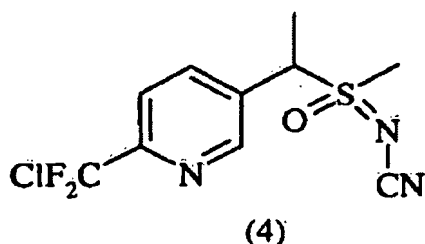
A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0.99 mmol) y cianamida (83 mg, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) at 0°C se agregó diacetato de yodobenceno (350 mg, 1.1 mmol) de una vez. La reacción se agitó durante 3 hr, luego se concentró y el producto crudo se purificó por cromatografía (chromatotron, 50 por ciento acetona/hexanos) para proporcionar la sulfilimina (D) como un aceite anaranjado (150 mg, mezcla de diastereómeros, 56 por ciento). ^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)

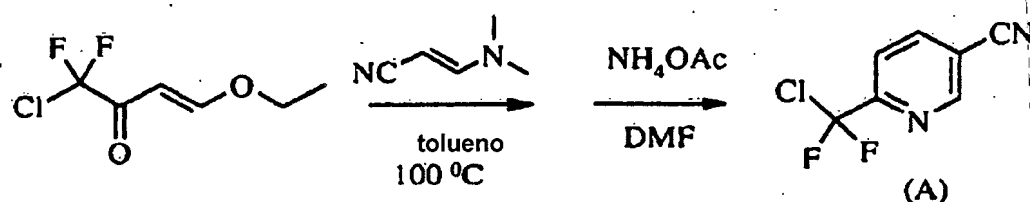


A una solución de mCPBA (80 por ciento, 180 mg, 0.82 mmol) en EtOH (3 mL) a 0°C se agregó una solución de K_2CO_3 (230 mg, 1.7 mmol) en H_2O (1.5 mL). La solución se agitó durante 20 min, entonces se agregó de una vez una solución de sulfilimina (D) (150 mg, 0.55 mmol) en EtOH (2 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 45 min, luego de lo cual el disolvente se decantó en un matraz separado y se concentró para producir un sólido blanco. El sólido se suspendió en CHCl_3 , se filtró, y se concentró para proporcionar sulfoximina pura (3) como un aceite incoloro (72 mg, 44 por ciento). ^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, 8H); 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. Hallada 289.99.

Ejemplo III. Preparación de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil) (metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (4).

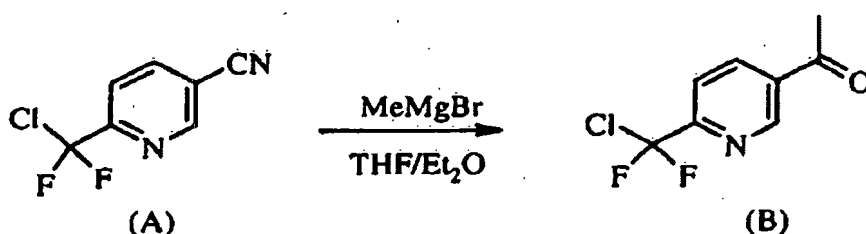


(A)



(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 se calentó a 100 °C durante 3.5 hr. El disolvente se retiró entonces bajo presión reducida y la mezcla restante se re-disolvió en DMF (20 mL), se trató con acetato de amonio (4.62 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. 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 se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice para producir 3.1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) como un aceite de color claro en 41 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Hallada 188.

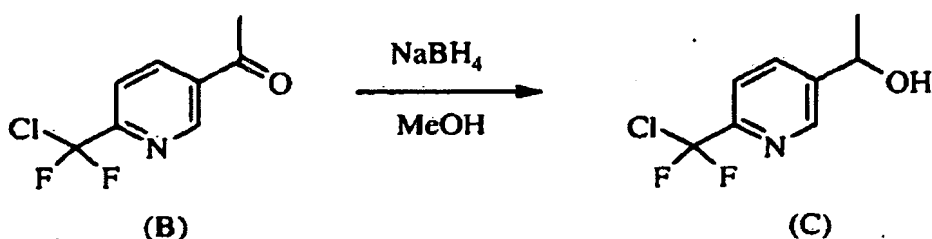
(B)



6-[Cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3.0 g 15.8 mmol) se disolvió en éter anhidro (25 mL) y se enfrió en un baño de agua helada. Una solución de 3 M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6.4 mL, 19 mmol) se agregó a través de una jeringa. Una vez concluida la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 hr y luego a temperatura ambiente durante 10 hr. La reacción se extinguió lentamente con 1 N solución de ácido cítrico acuoso a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a

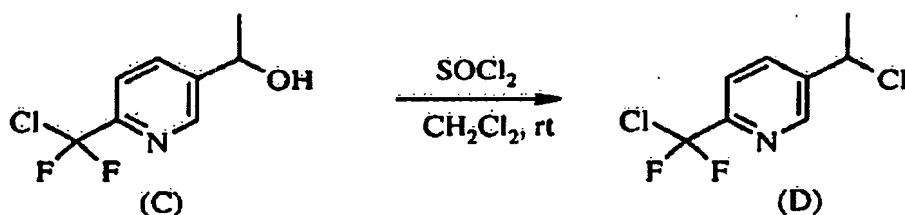
temperatura ambiente durante 1 hr. El pH se ajustó nuevamente a pH 7 con solución acuosa de NaHCO_3 saturado. Se separaron las dos fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se concentró. La mezcla restante se purificó en gel de sílice eluido con 15 por ciento acetona en hexano para producir 0.88 g del producto deseado 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}-etanona (B) como un aceite parduzco en 30 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 205. Hallada 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 NaBH_4 (0.16 g, 4.14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min y se agregó 2 M solución acuosa de HCl hasta que el pH alcanzó 7. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y la mezcla restante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y se secó *in vacuo* para producir 0.798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanol analíticamente puro (C) en GC-MS como un aceite amarillo claro en 93 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClF}_2\text{NO}$ $[\text{M}]^+$ 207. Hallada 207.

(D)



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) gota a gota a temperatura ambiente. Luego de 1hr, la reacción se extinguió lentamente con solución acuosa de NaHCO_3 saturado y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se secó en vacío para producir 0.83 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina cruda (D) como

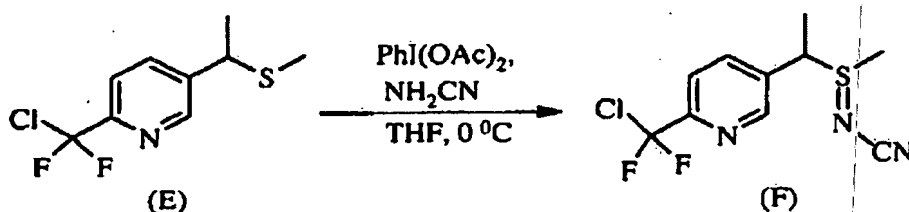
un aceite marrón en 98 por ciento de rendimiento, el cual se utilizó directamente para la reacción del siguiente paso. GC-MS: masa calculada para $C_8H_7Cl_2F_2N^+[M]^+$ 225. Hallada 225.

(E)



A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0.81 g, 3.6 mmol) en etanol (10 mL) se agregó tiometóxido de sodio (0.52 g, 7.4 mmol) agitando simultáneamente en una porción a 0 °C. Después de 10 min, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó de un día para otro. El disolvente etanol se eliminó entonces bajo presión reducida y el residuo se retomó en éter/ CH_2Cl_2 y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con CH_2Cl_2 una vez más. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, se purificó en gel de sílice usando 5 por ciento acetato de etilo en hexano para producir 0.348 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) en 40 por ciento de rendimiento GC-MS: masa calculada para $C_9H_{10}ClF_2NS^+[M]^+$ 237. Hallada 237.

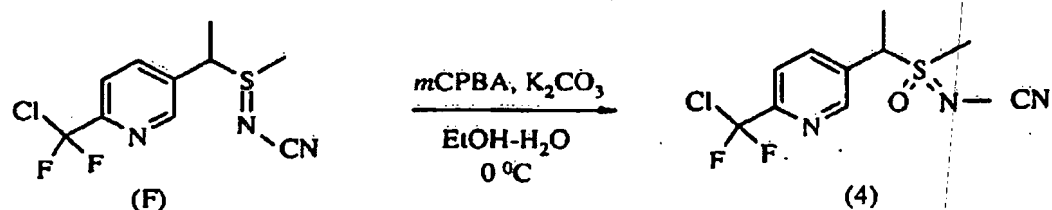
(F)



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 yodobenceno (0.44 g, 1.35 mmol) en una porción a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se eliminó entonces bajo presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con salmuera semi-saturada, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó en gel de sílice usando 50 por ciento acetona en hexano para producir 0.175 g de (1-{6-[cloro-

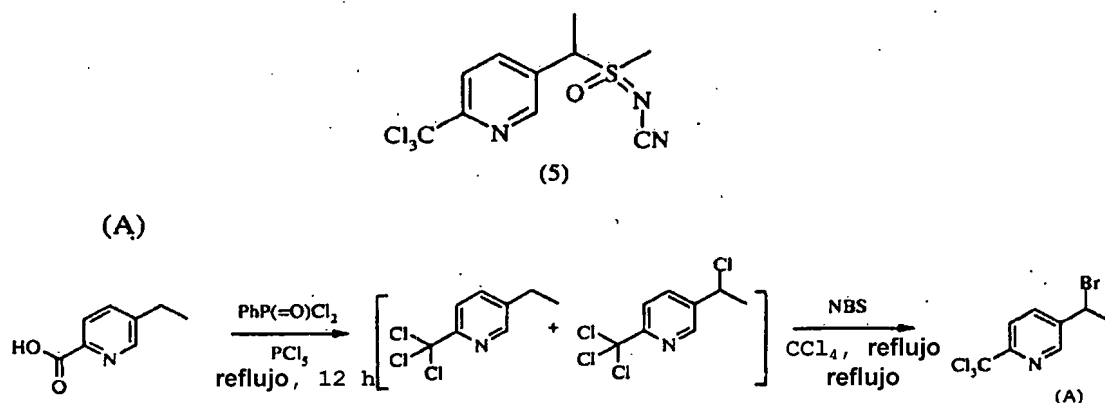
(difluoro) metil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (F) como un aceite amarillo claro en 48 por ciento de rendimiento. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 1 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 278. Hallada 278.

(G)



A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil) -(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (F) (0.16 g, 0.6 mmol) en etanol (10 mL) se agregó 20 por ciento de solución acuosa de carbonato de potasio (1.24 g, 1.8 mmol) a 0 °C agitando simultáneamente. Luego de 10 min de agitación, 80 por ciento mCPBA (0.19 g, aprox. 0.9 mmol) se agregó a la mezcla, la cual se agitó a 0 °C durante 2 hr, luego de lo cual la reacción se extinguió con una punta de espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente etanol se eliminó bajo presión reducida y se agregó una solución de NaHCO_3 saturado acuoso-salmuera (1:1, v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 35-50 por ciento acetona en hexano como eluyente para producir 0.092 g del producto (1-{6-[cloro(difluoro)-metil]piridin-3-il}etil)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (4) como aceite incoloro en 57 por ciento de rendimiento. ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73 (q, $J = 12$ Hz, 1H), 3.16 y 3.11 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos diastereoméricos $\alpha\text{-CH}_3$ entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}-1]^+$ 292. Hallada 292.

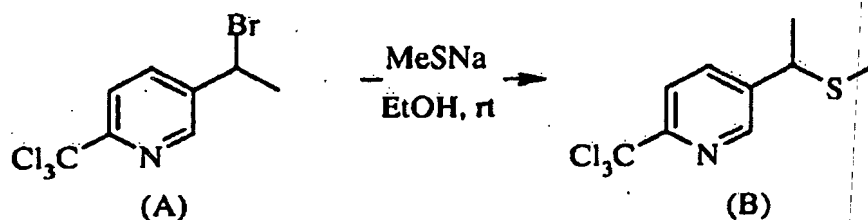
Ejemplo IV. Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil) -óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (5).



Una mezcla de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1.98 g, 13 minol), dicloruro fenil-fosfónico (2.8 g, 14.3 mmol), pentacloruro fosforoso (7.7 g, 32 mmol) se agitó y se calentó lentamente. Una vez se formó un líquido amarillo claro, la mezcla se calentó a reflujo de un día para otro. Luego de enfriar, se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en solución acuosa de carbonato de sodio saturado, enfriada en un baño de agua helada. La fase acuosa se extrajo luego con CH_2Cl_2 dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó parcialmente en gel de sílice eluido con 10 por ciento EtOAc en hexano para producir 2.7 g de producto crudo que contenía 5-etil-2-(triclorometil)piridina y 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada de 3:1 (datos GC, masas calculadas para $\text{C}_8\text{H}_8\text{Cl}_3\text{N}$ y $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_4\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 223 y 257 respectivamente. Halladas 223 y 257 respectivamente).

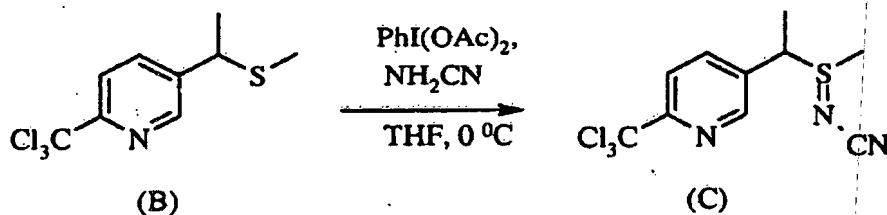
Una mezcla del producto crudo ya mencionado (2.6 g) en tetracloruro de carbono (100 mL) se trató entonces con 80 por ciento de N-bromosuccinimida (1.9 g, 11 mmol) y peróxido de benzoilo (0.66 g, 0.275 mmol) y se hizo refluir luego de un día para otro. El sólido se extrajo por filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó en gel de sílice usando 4 por ciento EtOAc en hexano para producir 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 25 por ciento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrCl}_3\text{N}$ $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 266. Hallada 266.

(B)



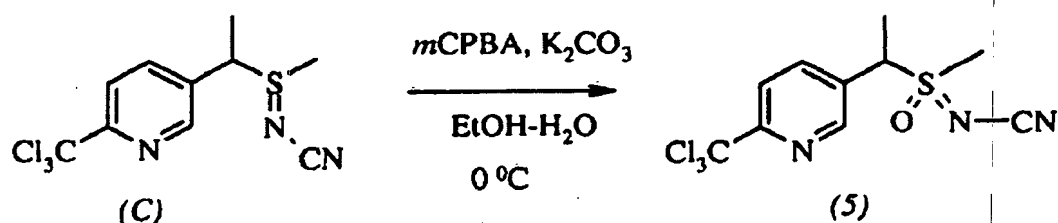
Una solución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0.95 g, 3.14 mmol) en etanol (15 mL) se trató con tiometóxido de sodio (0.44 g, 6.29 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. El disolvente etanol se eliminó entonces bajo a presión reducida y el residuo se retomó en CH₂Cl₂ y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 5 por ciento EtOAc en hexano para producir 0.57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina parcialmente pura (B) en 67 por ciento de rendimiento crudo. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀Cl₃NS [M]⁺ 269. Hallada 269.

(C)



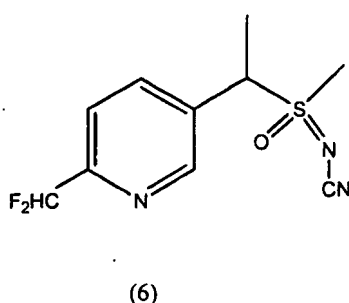
A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)-piridina (B) (0.55 g 2.3 mmol) y cianamida (0.097 g, 2.3 mmol) en THF (7 mL) enfriada a 0 °C se agregó diacetato de yodobenceno (0.75 g, 2.3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hr y luego a temperatura ambiente durante 2 hr. El disolvente se retiró *in vacuo* y la mezcla resultante se purificó en gel de sílice usando 50 por ciento acetona en hexano para producir 0.254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidencianamida (C) como un sólido blancuzco en 40 por ciento de rendimiento. ¹H NMR para la mezcla diastereomérica (300 MHz, d₆-acetona) δ 8.87 (s, 1H), 8.21-8.25 (m, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 2.86-2.66 (m, 3H), 1.88-1.92 (m, 3H).

(D)

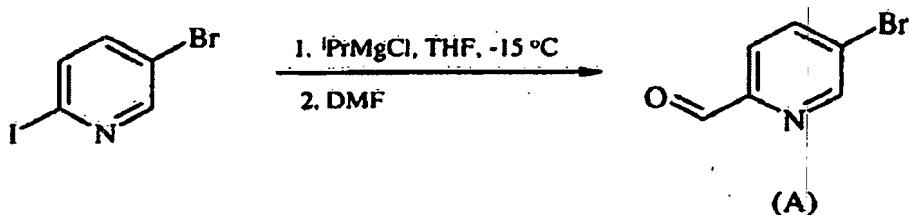


A una solución agitada de (1E)-metil {1-[6-(trichlorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidencianamida (C) (0.20 g, 0.65 mmol) en etanol (15 mL) se agregó 20 por ciento de solución de carbonato de potasio acuoso (1.3 mL) a 0 °C, seguida por la adición de 80 por ciento mCPBA. La mezcla resultante se agitó durante 2 hr a 0 °C y luego se extinguió con tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se agregó 1:1 NaHCO₃ saturado acuoso-salmuera (v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice usando 40 por ciento acetona en hexano para producir 0.10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil] (metil)-óxido-λ⁴-sulfaniliden-cianamida (5) como aceite incoloro en 50 por ciento de rendimiento. 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 diastereoméricos α-CH₃ entre la sulfoximina y la cola de piridina), 2.03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para C₁₀ H₁₂Cl₃N₃OS [M+I]⁺ 328. Hallada 328.

Ejemplo V. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidenicniamida (6).

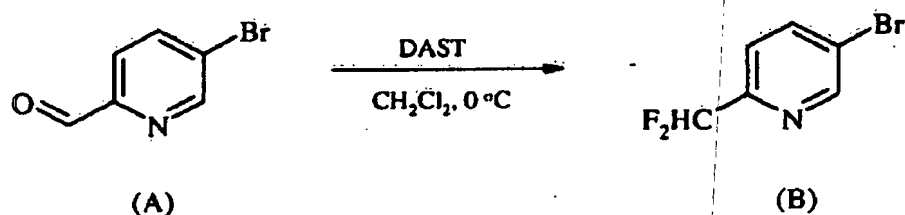


(A)



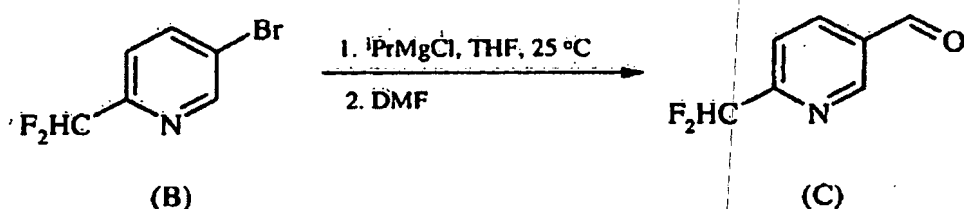
A una solución de 2-yodo-5-bromopiridina (18.4 g, 65 mmol) en THF (100 mL) a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2M, 35 mL, 70 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, luego se agregó DMF (7.5 mL, 97 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó durante 30 min, luego se calentó a temperatura ambiente durante 1 h más. La reacción se enfrió nuevamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agregó 2 N HCl (80 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de $20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego de agitar durante 30 min, se agregó 2 N NaOH hasta que alcanzó pH 7. Entonces se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida (SiO_2 , 10% EtOAc/hexanos) para proporcionar 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7.3 g, 60 por ciento). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.0 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H).

(B)



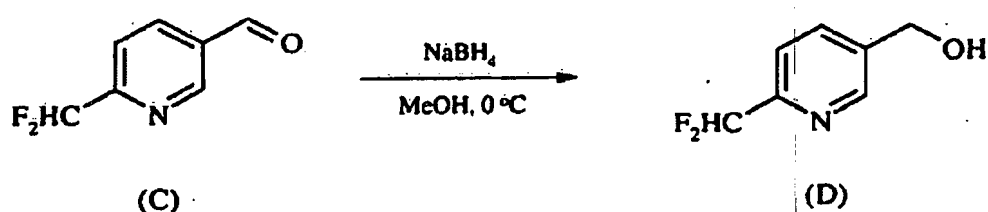
A una solución enfriada de 5-bromopiridina-2-carbaldehído (A) (7.0 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (300 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se agregó trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 10.8 mL, 83 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 6 h, luego se extinguió lentamente con H_2O , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación mediante almohadilla de gel de sílice (CH_2Cl_2 eluyente) proporcionó 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como cristales marrón (5.3 g, 67 por ciento). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H).

(C)



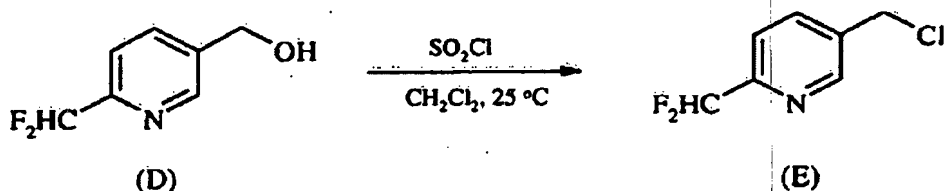
A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1.8 g, 8.6 mmol) en THF (40 mL) a 25 °C se agregó cloruro de isopropilmagnesio (2M, 8.6 mL, 17 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar durante 2 h, luego se agregó DMF (660 µL, 8.6 mmol) y la reacción se agitó durante 22 h más. La reacción se extinguió con 2M HCl y se basificó con 1M NaOH hasta que alcanzó pH 7. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida (10 por ciento EtOAc/hexanos) para proporcionar 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) como un aceite anaranjado (320 mg, 24 por ciento).

(D)



A una solución de 6-difluorometilpiridina-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3.2 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C se agregó NaBH₄ (60 mg, 1.6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 min, luego agregó 2M HCl se hasta que alcanzó pH 2. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar (6-difluorometil-piridin-3-il)metanol (D) como un aceite anaranjado (420 mg, 82 por ciento) el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. 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).

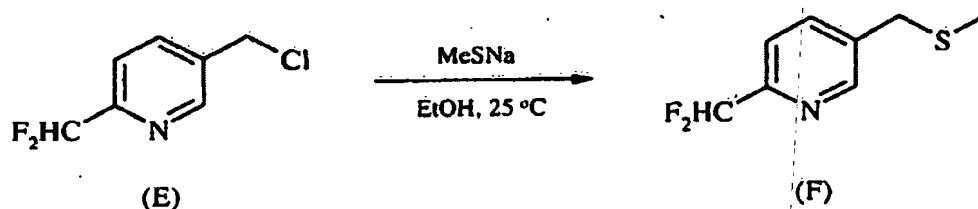
(E)



A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2.8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente se agregó SO₂Cl (230 µL, 3.1 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1 h, luego la reacción se extinguió lentamente con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La solución resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas combinadas

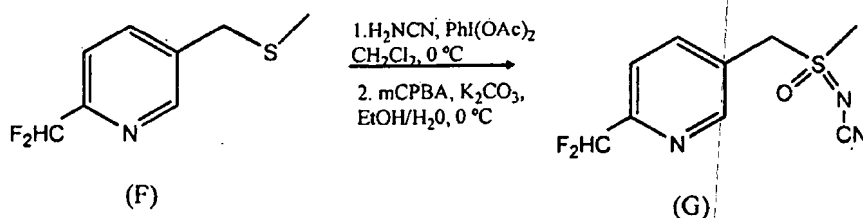
se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como un aceite marrón rojizo (490 mg, 98%), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 4.6 (s, 2H).

(F)



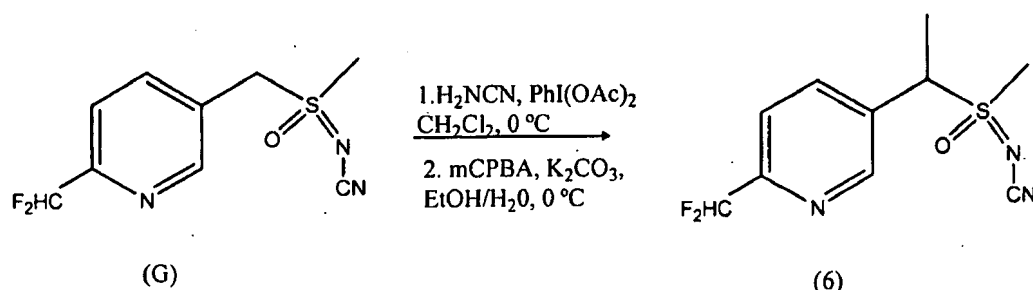
A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3.3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se agregó una solución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2.8 mmol) en EtOH (3 mL). La reacción se dejó agitar durante 9 h, luego la reacción se concentró, se absorbió en Et_2O , y se lavó con H_2O . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar 2-difluorometil-5-metiltiometil-piridina (F) como un aceite anaranjado (422 mg, 81%), el cual se utilizó en el siguiente paso sin purificación posterior. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 6.6 (t, 1H), 3.7 (s, 2H), 2.0 (s, 3H).

(G)



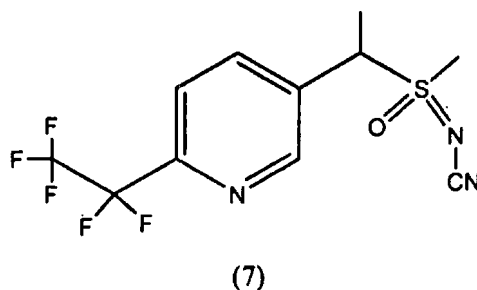
[(6-Difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (G) se sintetizó de 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en dos pasos como se describe en Ejemplos I-B y I-C, aislada como un sólido blanco (51% de rendimiento). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.7 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 6.7 (t, 1H), 4.7 (dd, 2H), 3.2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 246. Hallada 246.

(H)

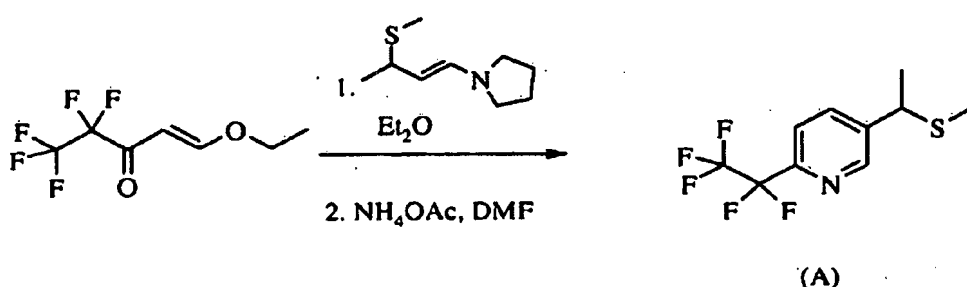


[1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (6) se sintetizó de [(6-difluorometilpiridin-3-il) metil](metil)-óxido- λ^4 -sulfan-ilidencianamida (G) en un paso como se describe en Ejemplo I, aislada como un aceite incoloro (74 por ciento de rendimiento) y una mezcla 1:1 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. Hallada 260.

Ejemplo VI. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil] (metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (7).



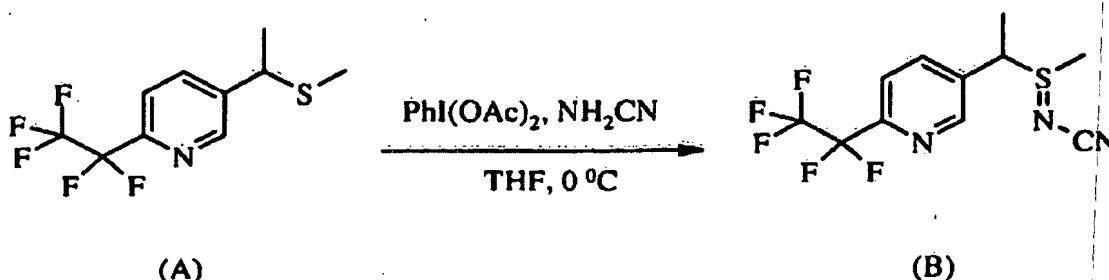
(A)



(E)-1-Etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1.09 g, 5 mmol) en éter etílico anhidro (5 mL) se trató con 1-((E)-3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina (0.85 g, 5 mmol) en 2 mL éter seco a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ durante un período de 5 min y la reacción se continuó durante 20 min. Entonces se dejó subir la temperatura a temperatura ambiente y la reacción se continuó durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo

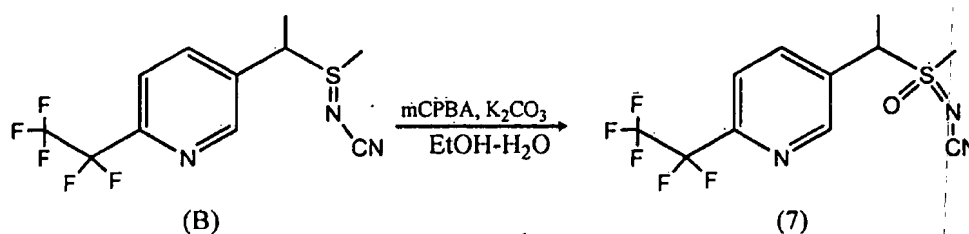
presión reducida y el residuo se re-disolvió en DMF anhidro (5 mL). Se agregó acetato de amonio (0.58 g, 7.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con éter tres veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó en gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano (v/v) para producir 0.16 g de la 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) deseada como un aceite de color parduzco en 12 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 271. Hallada 271.

(B)



A una solución agitada de 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoro-etilpiridina (A) (0.16 g, 0.6 mmol) y cianamida (0.025 g, 0.6 mmol) en THF (3 mL) enfriada a 0 °C se agregó diacetato de yodobenceno (0.19 g, 0.6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente de un día para otro. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla resultante se suspendió en salmuera- NaHCO_3 saturado (9:1), el cual se extrajo luego con CH_2Cl_2 -EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se secó para producir 0.16 g de (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (B) como un aceite parduzco en 85 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 311.28. Hallada $[\text{M}-\text{I}]^+$ 309.84.

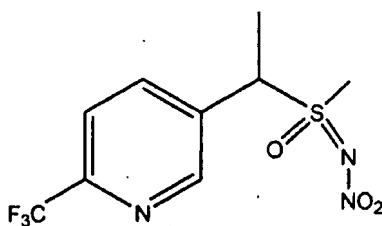
(C)



A una solución agitada de 80 por ciento ácido 3-cloroperoxibenzoico (0.17 g, aprox. 0.8 mmol) en etanol (3 mL) enfriada a 0 °C se agregó 20 por ciento carbonato de potasio acuoso (1.0 mL, 1.5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. Después se agregó de una sola vez (1-{6[pentafluoro-

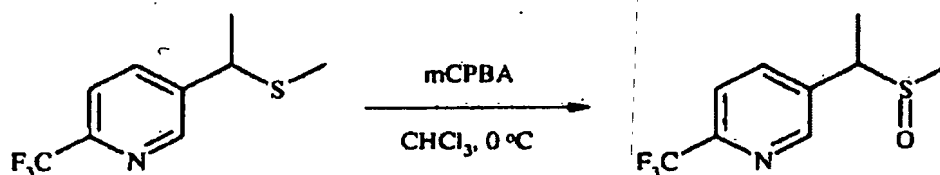
etil}piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (B) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se extinguió con una pequeña punta de espátula de tiosulfato de sodio sólido. Se evaporó la mayor parte del disolvente y se agregó solución de salmuera y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice usando 10% acetona en CH_2Cl_2 (v/v) para producir 0.089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (7) como un sólido blanco 54% de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 327.28. Hallada $[\text{M}-1]^+$ 325.83.

Ejemplo VII. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)[oxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (8).



(8)

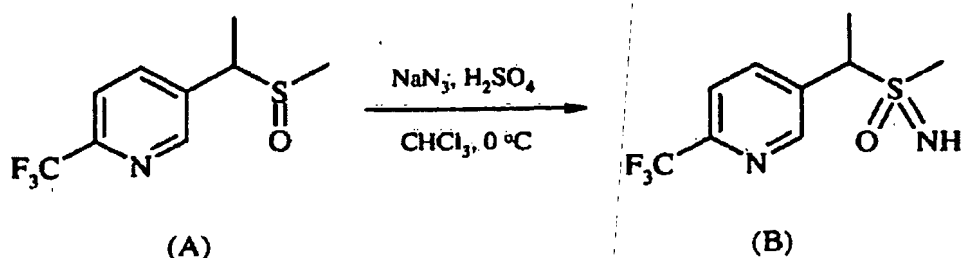
(A)



(A)

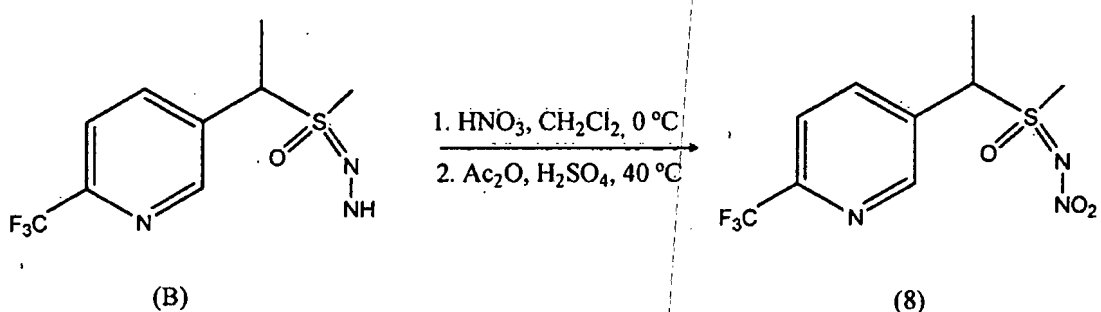
A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2.0 g, 9 mmol) en CHCl_3 (20 mL) a 0 °C se agregó una solución de mCPBA (2.1 g, 10 mmol) en CHCl_3 (25 mL) en el transcurso de 1.5 h. La solución se agitó 2 h más, luego se concentró y se purificó por cromatografía rápida (10 por ciento $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar 5-(1-metilsulfinil-etil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite amarillo (710 mg, 33 por ciento) y una mezcla ~2:1 de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereómero 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); (diastereómero secundario) 8.6 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 3.8 (q, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238. Hallada 238.

(B)



A una solución de 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) (600 mg, 2.5 mmol) en CHCl_3 (5 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se agregó azida de sodio (260 mg, 4.0 mmol) y H_2SO_4 (1 mL). La reacción se calentó a $55\text{ }^\circ\text{C}$ hasta que se observó evolución de gas, luego se enfrió nuevamente a temperatura ambiente de un día para otro. El líquido se decantó en un matraz separado y el jarabe residual se disolvió en H_2O , se basificó con Na_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida para proporcionar 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2- trifluorometilpiridina (B) como un aceite amarillo (130 mg, 20 por ciento) y una mezcla ~1:1 de diastereómeros. ^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): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Hallada 252.

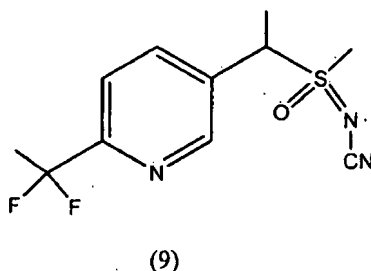
(C)



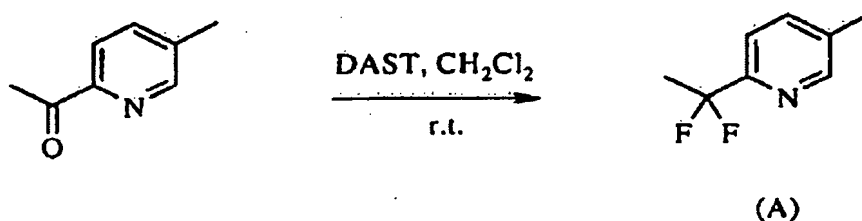
A una solución de 5-[1-(metilsulfonimidoil)etil]-2-trifluorometilpiridina (B) (100 mg, 0.4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ se agregó HNO_3 (16 μL , 0.4 mmol) gota a gota. A la suspensión resultante se agregó anhídrido acético (750 μL) y se concentró H_2SO_4 (5 μL) y la mezcla se calentó a $40\text{ }^\circ\text{C}$. La suspensión lentamente se volvió homogénea en el transcurso de 15 min. El disolvente se eliminó entonces y el residuo crudo se disolvió en H_2O . Se agregó Na_2CO_3 sólido hasta que alcanzó pH 8 y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía rápida para proporcionar 2-trifluorometil-5-(1-{metil(oxido)-[oxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (8) como un aceite amarillo (22 mg,

19 por ciento) y una mezcla 1:1 de diastereómeros. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereómeros) 8.8 (d, 2H), 8.1 (m, 2H), 7.8 (m, 2H), 5.1 (q, 1H), 5.0 (q, 1H), 3.3 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 298. Hallada 298.

Ejemplo VIII. Preparación de F6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil](metil) -óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (9).

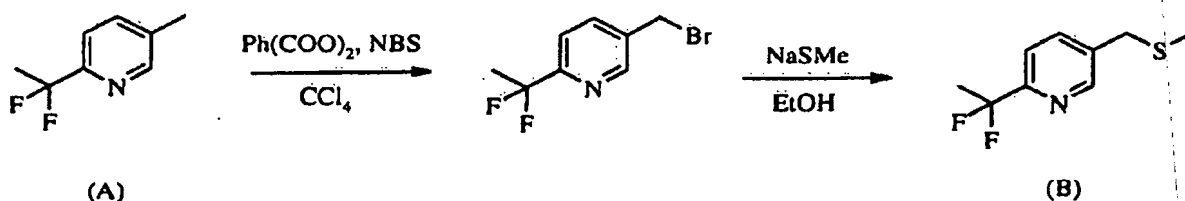


(A)



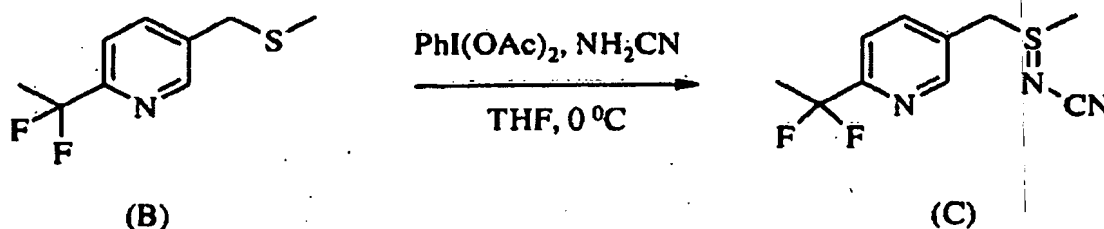
A una solución de 5-metil-2-acetilpiridina (9.9 g, 73.3 mmol) en mallas moleculares - CH_2Cl_2 seco (150 mL) se agregó trifluoruro de dietilaminosulfonilo (DAST) (25.8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente de un día para otro. Se agregó más DAST (12 g, 74 mmol) y la reacción se continuó durante dos días más, después de los cuales se agregó DAST adicional (3.8 g, 23 mmol) y la reacción se continuó durante otros 3 días. Luego de extinguir lentamente la reacción con NaHCO_3 saturado a 0°C , la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice eluido con 8% EtOAc en hexano para producir 3.91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite parduzco claro en 34 por ciento de rendimiento. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 157. Hallada 157.

(B)



Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2.0 g, 12.7 mmol), N-bromosuccinimida (2.2 g, 12.7 mmol) y peróxido de benzoilo (0.15 g, 0.63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 mL) se hizo refluir de un día para otro. Una vez eliminado el sólido por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se re-disolvió en etanol (40 mL) y se agregó tiometóxido de sodio (1.33 g, 19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla restante se disolvió en CH_2Cl_2 y agua. Después de la separación, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometil-piridina (B) era 94 por ciento puro en GC/MS, el cual se utilizó directamente para la próxima reacción sin purificación posterior. GG-MS: masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 203. Hallada 203.

(C)

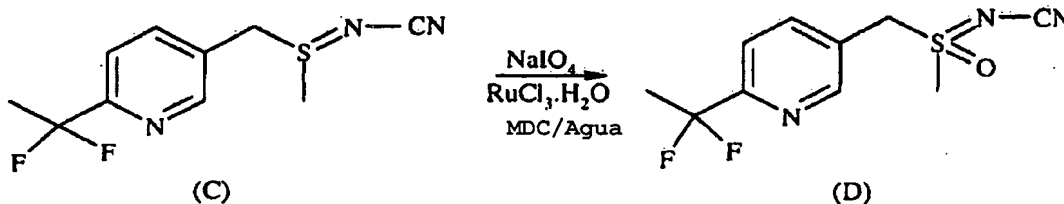


(B)

(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 diacetato de yodobenceno (1.93 g, 6.0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró *in vacuo* y la mezcla resultante se purificó en gel de sílice usando 60 por ciento acetona en hexano (v/v) para producir 1.22 g de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (C) (84 por ciento de rendimiento) como un aceite parduzco en el cual se transformó en un sólido parduzco luego de reposar en el refrigerador de un día para otro. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 243.28. Hallada $[\text{M}+1]^+$ 244.11.

(D)



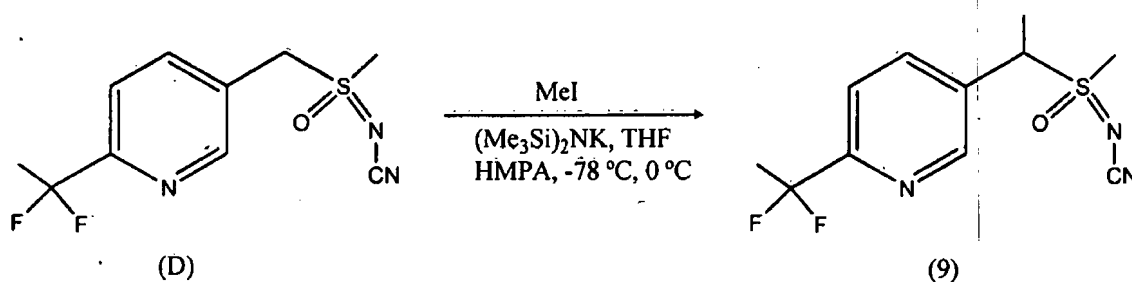
(C)

(D)

A un matraz de fondo Redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, embudo de adición, y termómetro se cargó el periodato de sodio (0.95

g, 4.44 mmol) y agua (12 mL). Una vez disuelto el sólido, se agregaron 15 mL de CH_2Cl_2 seguido por el hidrato de tricloruro de rutenio (0.033 g, 0.15 mmol). Durante un período de 30 min se agregó gota a gota [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamida (C) (0.72 g, 2.96 mmol) disuelta en 5 mL de CH_2Cl_2 . 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 se separó entonces en un embudo de separación luego de agregar acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 seco, se filtraron, se concentraron, y se purificaron brevemente en gel de sílice con 70 por ciento acetona en hexano para producir 0.652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (D) como un sólido blanco en 87 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 259.28. Hallada $[\text{M}+1]^+$ 260.02.

(E)



A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)(metil)-óxido λ^4 -sulfanilidencianamida (D) (0.55 g, 2.0 mmol) y HMPA (0.09 mL, 0.55 mmol) en 20 mL THF anhidro se agregó 0.5 M bis(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno (4.4 mL, 2.2 mmol) a -78 °C gota a gota. Después de 45 min, se agregó yodometano (0.14 mL, 2.2 mmol) en una porción a través de una jeringa. Diez minutos más tarde, se dejó subir la temperatura a 0 °C y se continuó agitando la mezcla durante 1.5 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl acuoso saturado, se diluyó con salmuera, se extrajo una vez con EtOAc y CH_2Cl_2 respectivamente. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 0.15 g de la [6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida deseada (9) en 26 por ciento de rendimiento. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 273.31. Hallada $[\text{M}+1]^+$ 274.21.

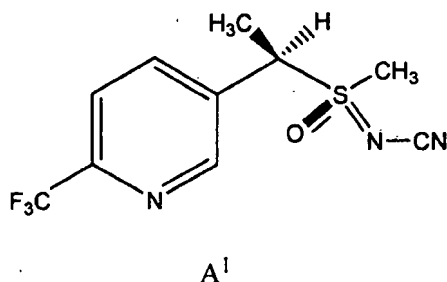
Más detalles con respecto a Ejemplos I-VIII y demás compuestos relacionados se proporcionan en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2007/0203191 A1, cuyo contenido se incorpora en esta especificación por referencia en su totalidad.

Debe observarse que las composiciones de esta invención pueden incluir compuestos que pueden existir como uno o más estereoisómeros.

Los diferentes estereoisómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Por consiguiente, las composiciones de la presente invención pueden incluir compuestos de mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Se observará por los expertos en el arte que un estereoisómero puede ser más activo que otros. Estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales usando materiales de partida resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

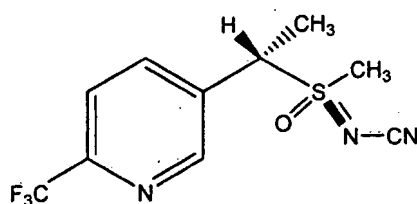
Como un ejemplo más particular con respecto a estereoisómeros, el compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida descrito en Ejemplo I incluye cuatro estereoisómeros separados. Estos cuatro estereoisómeros definen dos pares de diastereómeros, los cuales para los propósitos de este documento se identifican como grupos de diastereómeros A y B. El grupo de diastereómeros A se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (A^1) y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (A^2) como se representa a continuación.

Grupo de Diastereómeros A



{(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-

(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (A^1)

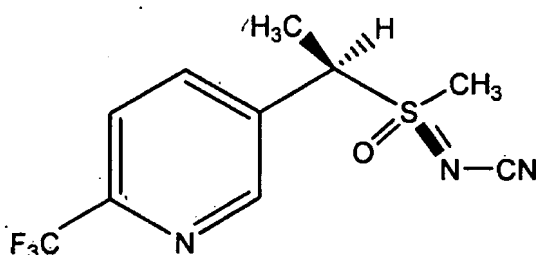


A^2

{{(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-
(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (A^2)}

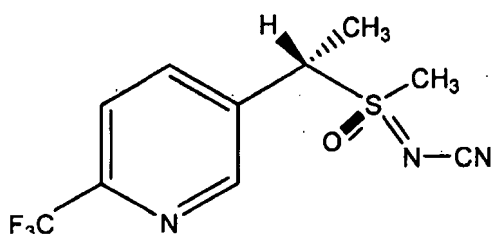
El grupo de diastereómeros B se define por {(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (B^1) y {(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (B^2) como se representa a continuación.

Grupo de Diastereómeros B



B^1

{{(R)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(S)-
(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (B^1)}



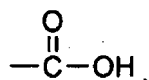
B^2

{{(S)-1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(R)-
(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (B^2)}

Siguiendo la síntesis inicial del compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida, los grupos de diastereómeros (A) y (B) están presentes en una mezcla aproximada 1:2. Sin embargo, se ha descubierto

que ocurre una conversión entre los grupos de diastereómeros (A) y (B) en el transcurso del tiempo. Por ejemplo, como se expone en el siguiente Ejemplo IX, la presencia del grupo de diastereómeros A aumenta significativamente como resultado de la exposición a temperaturas crecientes en el transcurso del tiempo, presentando así problemas de estabilidad química y física con respecto a composiciones que incluyen el compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida.

Se ha descubierto sorprendentemente ahora que la adición de pequeñas cantidades de uno o más ácidos orgánicos o sus sales a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) estabiliza sustancialmente la relación entre estereoisómeros del compuesto. En una forma, la adición de ácido orgánico mantiene la relación entre dos pares de diastereómeros. En una forma particular, el ácido orgánico incluye por lo menos un grupo funcional ácido carboxílico. Tal como se emplea en esta especificación, "grupo funcional ácido carboxílico" se refiere a un grupo funcional que tiene la fórmula estructural



Ejemplos de ácidos orgánicos con por lo menos un grupo funcional ácido carboxílico incluyen ácido carboxílico, ácido fórmico, ácido acético, ácido esteárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido acrílico, ácido oleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido malónico, ácido metacrílico, ácido oxálico, ácido isocítrico, ácido crotonico, ácido glicérico, ácido p-toluico, ácido propanoico, ácido heptanoico, ácido butanoico, ácido tartrónico, ácido nitroacético, ácido cianoacético, ácido metoxiacético, ácido flouroacético, ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido glutárico, ácido tricloroacético, ácido málico, ácido hexanoico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido aconítico, ácido tricarbalílico y ácido gálico. En otra incorporación, el ácido orgánico incluye tres grupos funcionales ácido carboxílico. Ejemplos de ácidos orgánicos con tres grupos ácido carboxílico incluyen ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido tricarbalílico, ácido aconítico y mezclas de los anteriores.

Tal como se emplea en esta especificación, la "sal" de un ácido orgánico se refiere a un compuesto en el cual el hidrógeno del ácido se reemplaza por un metal o sus equivalentes conservando simultáneamente la misma fracción

orgánica que el ácido orgánico. Ejemplos de metales que pueden hallarse en las sales incluyen, pero no se limitan a, potasio, sodio, litio, calcio, y aluminio. En una forma particular, la sal es una sal citrato de ácido cítrico. Ejemplos no limitantes de sales citrato incluyen citrato de sodio, dihidrato de citrato trisódico, dihidrato de citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de litio y mezclas de los anteriores. En otra forma, la sal es una sal biftalato de potasio de ácido ftálico. Aún más, se contempla que la sal puede proveerse igualmente en una o más formas alternativas.

En una incorporación, una composición incluye un compuesto o una mezcla de compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y un ácido orgánico o su sal. En una forma, la composición incluye una relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal desde alrededor de 300:1 a alrededor de 10:1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 280:1 a alrededor de 20:1. En todavía otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 260:1 a alrededor de 30:1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 250:1 a alrededor de 40:1. En otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 245:1 a alrededor de 45:1. En todavía otra forma, la relación, en peso, entre el compuesto de acuerdo con la fórmula (I) y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 240:1 a alrededor de 48:1.

En otra incorporación, un método incluye proveer una composición que contiene un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en una mezcla isomérica. Más particularmente, la mezcla isomérica se define por dos pares de diastereómeros. En una forma de esta incorporación, los dos pares de diastereómeros están presentes en una relación de alrededor de 2:1. No obstante, se contemplan valores alternativos para la relación entre los diastereómeros. Por ejemplo, los dos pares de diastereómeros pueden estar presentes en una relación desde alrededor de 1:4 a alrededor de 12:1, desde alrededor de 1:2 a alrededor de 8:1 o desde alrededor de 1:1 a alrededor de 4:1. El método incluye además agregar un ácido orgánico o su sal a la composición. En un aspecto de esta incorporación, agregar el ácido orgánico o su sal a la composición mantiene

sustancialmente la relación entre los dos pares de diastereómeros durante un período de tiempo. Ejemplos no limitantes del período de tiempo en que se mantiene la relación pueden ser por lo menos dos semanas, por lo menos un mes, por lo menos tres meses, por lo menos seis meses o por lo menos 12 meses o más. Sin embargo, se contemplan valores alternativos para el período de tiempo en que se mantiene la relación. En otro aspecto de esta incorporación, la relación entre los dos pares de diastereómeros se mantiene sustancialmente durante por lo menos dos semanas cuando la composición está en la presencia de temperaturas por encima de ambiente, lo cual, tal como se emplea en esta especificación, significa entre 18-28° C. Como un ejemplo un limitante, la temperatura por encima de ambiente está en el rango de 50-60° C, aunque se contemplan rangos alternativos para la temperatura por encima de ambiente, así como el período de tiempo en el cual se mantienen las relaciones.

Las composiciones de esta invención puede proveerse asimismo con un vehículo inerte fitológicamente aceptable en la forma de aerosoles, tratamientos tópicos, geles, recubrimientos de semillas, microencapsulaciones, absorción sistémica, cebos, aretes repelentes, píldoras de gran tamaño, generadores de niebla, aerosoles fumigantes, aspersores y muchos otros. Por lo general, las formulaciones se aplican como suspensiones acuosas o emulsiones. Tales suspensiones o emulsiones se producen de formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua, o emulsionables, las cuales son (1) sólidos, conocidos usualmente como polvos humectables o gránulos dispersables en agua o (2) líquidos, conocidos usualmente como concentrados emulsionables, emulsiones acuosas, concentrados en suspensión y cápsulas suspendidas en agua que contienen la composición. Como se observará fácilmente, puede usarse cualquier material al cual pueda agregarse la composición, siempre y cuando proporcione la utilidad deseada sin interferencia significativa con la actividad de la composición como plaguicida.

Polvos humectables, que pueden compactarse, extruirse o procesarse mediante una dispersión en agua, seguida por secamiento por aspersión o aglomeración en lecho fluidizado para formar gránulos dispersables en agua, contienen una mezcla íntima de la composición, un vehículo inerte y tensioactivos. La concentración de la composición en el polvo humectable es usualmente de 10 por ciento a 90 por ciento en peso basada en el peso total del polvo humectable,

más preferiblemente 25 por ciento en peso a 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones de polvos humectables, la composición puede componerse con cualquier sólido finamente dividido, tales como pirofilita, talco, tiza, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas de montmorillonita, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En tales operaciones, el vehículo finamente dividido y tensioactivos se combinan típicamente con la composición y se muelen.

Concentradas emulsionables de la composición incluyen concentración conveniente, tal como de 5 por ciento en peso a 75 por ciento en peso de la composición, en un líquido apropiado, basada en el peso total del concentrado. La composición se disuelve en un vehículo inerte, el cual es agua, un disolvente miscible en agua, un disolvente no miscible en agua, o una mezcla de los anteriores y emulsificantes. Los concentrados pueden diluirse con agua y aceite para formar mezclas atomizables en la forma de emulsiones aceite en agua. Disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente porciones naftalénicas y olefínicas, con alto punto de ebullición, de petróleo, tales como nafta aromática pesada. Pueden emplearse asimismo otros disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, disolventes terpénicos, incluyendo derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos, tales como 2-etoxietanol.

Emulsionantes que pueden emplearse ventajosamente en esta especificación pueden determinarse fácilmente por las personas en el arte e incluyen varios emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfotéricos, o una mezcla de dos o más emulsionantes. Ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en preparar los concentrados emulsionables incluyen éteres de polialquilen glicol y productos de condensación de fenoles alquílicos y arílicos, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los fenoles alquílicos etoxilados y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o polialquilalquilen. Emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Emulsionantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (v.g., calcio) de ácidos alquilaril sulfónicos, sales solubles en aceite o éteres de poliglicol sulfatados y sales apropiadas de éter de poliglicol fosfatado.

Líquidos orgánicos representativos que pueden emplearse en preparar los concentrados emulsionables de la composición son los líquidos aromáticos tales como fracciones xileno, propilbenceno; o fracciones naftaleno mixtas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo; queroseno; amidas dialquílicas de varios ácidos grasos, particularmente las amidas dimetílicas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como el éter n-butilico, éter etílico y éter metílico de dietilen glicol, y el éter metílico de trietilen glicol y similares. Mezclas de dos o más líquidos orgánicos pueden emplearse igualmente en la preparación del concentrado emulsionable. Líquidos orgánicos preferidos incluyen fracciones xileno, y propilbenceno, siendo las más preferidas las fracciones de propilbenceno. Agentes emulsionantes tensoactivos se emplean generalmente en formulaciones líquidas en una cantidad de 0.1 a 20 por ciento en peso basadas en el peso combinado del agente emulsionante con la composición. Las formulaciones que contienen la composición de la presente invención pueden contener además otros aditivos compatibles, por ejemplo, acaricidas, insecticidas, reguladores de crecimiento vegetal, otros fungicidas, y demás compuestos biológicamente activos empleados en la agricultura.

Suspensiones acuosas contienen suspensiones de la composición, dispersadas en un vehículo acuoso en una concentración en el rango de 5 a 50 por ciento en peso, basada en el peso total de la suspensión acuosa. Suspensiones acuosas se preparan mezclando vigorosamente la composición de la presente invención, o su solución, en un vehículo que se compone de agua y tensoactivos seleccionados de los mismos tipos discutidos anteriormente. Otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas naturales o sintéticas, pueden agregarse además para aumentar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Ejemplos de suspensiones acuosas incluyen suspensiones de gotículas de aceite (EW's), sólidos (SC's), y cápsulas (CS's).

La composición puede aplicarse también como formulaciones granulares, las cuales son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granulares contienen usualmente de 0.5 a 10 por ciento en peso, basadas en el peso total de la formulación granular de la composición, dispersadas en un excipiente inerte que consiste enteramente en una gran parte de material inerte gruesamente dividido tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia similar de bajo precio. Tales formulaciones se preparan usualmente

diluyendo la composición en un disolvente apropiado y aplicándola a un vehículo granular que se ha premoldeado al tamaño de partículas apropiado, en el rango de desde 0.5 a 3 mm. UN disolvente apropiado es un disolvente en el cual el compuesto es sustancial o completamente soluble. Tales formulaciones pueden prepararse igualmente elaborando una masa o pasta del excipiente y la composición y disolvente, y triturando o secando para obtener la partícula granular deseada.

La composición de la presente invención puede aplicarse asimismo como un gránulo dispersable en agua, o formulación autosuspensible seca. Gránulos dispersables en agua contienen por lo general de 10 a 70 por ciento de la composición, basadas en el peso total de la formulación. Tales formulaciones se obtienen típicamente mezclando y/o rociando la mezcla sobre un excipiente con la adición de un agente dispersante y/o humectante, y combinando con agua para formar una mezcla apropiada para procesamiento posterior usando técnicas de granulación bien conocidas, tales como granulación en cazoleta, extrusión, secamiento por aspersion, aglomeración en lecho fluidizado, y similares.

Polvos que contienen la composición pueden prepararse mezclando íntimamente la composición con un vehículo agrícola pulverulento apropiado, tales como, por ejemplo, arcilla caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener apropiadamente de 1 a 10 por ciento en peso de la composición, basada en el peso total del polvo. Los polvos pueden prepararse asimismo impregnando la composición en un excipiente en una manera similar a la descrita para los gránulos ya mencionados.

Las formulaciones de la presente invención pueden contener adicionalmente tensoactivos coadyuvantes para potenciar la deposición, la humectación y penetración de la composición en el cultivo y el organismo de interés. Estos tensoactivos coadyuvantes pueden emplearse opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensoactivo coadyuvante variará generalmente de 0.01 a 1.0 por ciento en volumen, basado en el volumen-aspersion de agua, preferiblemente 0.05 a 0.5 por ciento en volumen. Tensoactivos coadyuvantes apropiados incluyen, pero no se limitan fenoles de nonilo etoxilados, alcoholes naturales o sintéticos etoxilados,

sales de los ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y mezclas de tensoactivos con aceites vegetales o minerales.

Ejemplo IX. Estabilidad de una composición que incluye {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida.

Se preparó una composición (i) que tenía un volumen total de 1 litro (~1100 g peso total) agregando primero agua desionizada a un vaso de pico limpio, equipado con un agitador mecánico. Los siguientes ingredientes se agregaron entonces al vaso de pico, en particular, bajo agitación continuada: 3.5 g de Agnique® DFM 112S, un antiespumante a base de silicona disponible comercialmente del Cognis Group, con sede principal en Monheim, Alemania; 20 g de Tersperse® 2500, un tensoactivo polimérico disponible comercialmente de Huntsman Performance Products, 10003 Woodloch Forest Drive, The Woodlands, TX 77380; 30 g de Morwet® D-360, un tensoactivo disponible comercialmente de Akzo Nobel Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 20 g de Etilan® NS 500 LQ, un tensoactivo disponible comercialmente de Akzo Nobel Surfactants, 525 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 40 g de propilen glicol; 1 g de Proxel® GXL, una solución microbiostática disponible comercialmente de Arch Chemicals, Inc., 1955 Lake Drive, Suite 100, Smyrna, GA 30080. A continuación se agregaron 240 g de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida al vaso de pico, seguida por la adición de 10 g de Avicel® CL-611, un estabilizante disponible comercialmente de FMC BioPolymer, 1735 Market Street, Philadelphia, PA 19103, y 2 g de Kelzan, una goma xantana disponible comercialmente de CP Kelco, 1000 Parkwood Circle, Suite 1000, Atlanta, GA 30339. Los ingredientes se agitaron, hasta obtener una mezcla homogénea. La mezcla se molió entonces con un de perlas de vidrio a un tamaño medio de partículas de 3-5 µm. La formulación final de la composición (i) se expone en Tabla 1.

Tabla 1
Composición (i)

Ingredientes	g/L
{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ ⁴ -sulfanilidencianamida	240
Agnique® DFM 112S	3.5
Avicel® CL-611	10
Tersperse® 2500	20

Morwet® D-360	30
Etilan® NS 500 LQ	20
Propilene glycol	40
Proxel® GXL	1
Kelzan®	2
Agua	balance

Se tomaron dos muestras de 20 mL de la composición (i) y se almacenaron individualmente a temperatura ambiente y 54 °C durante un período de dos semanas en pots de vidrio sellados de 1 oz. Después de dos semanas, las muestras se recogieron y analizaron por cromatografía para medir la relación entre grupos de diastereómeros A y B de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida en la composición (i). Los resultados del análisis cromatográfico se proveen en la Tabla 2.

Tabla 2

Relaciones de diastereómeros de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}-(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida en la composición (i) luego de dos semanas de almacenamiento.

Grupo de Diastereómeros:	Temperatura ambiente, %	54 °C, %
A	37.7	98.5
B	62.3	1.5

Ejemplo X. Estabilidad de composiciones que incluían {1-[6-(trifluorometil)piridin -3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida y un ácido orgánico o su sal.

Las composiciones (ii)-(xii), cada una con un volumen total de 1 litro (~1100 g) se prepararon individualmente en la manera expuesta más arriba con respecto a Ejemplo IX. Cada una de las composiciones (ii)-(xii) incluía los ingredientes de la composición (i) y, con la excepción de agua, cada ingrediente se proporcionó en la misma cantidad. En contraste con la preparación de la composición (i) sin embargo, se agregó una pequeña cantidad de un ácido orgánico o una sal de un ácido orgánico a cada una de las composiciones (ii)-(xii) antes de agregar los 240 g de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil) óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida, 10 g de Avicel® CL-611 y 2 g de Kelzan. Las formulaciones finales de las

composiciones (ii)-(xii) se exponen en la Tabla 3, presentándose el ácido orgánico/sal específica y la cantidad de los mismos para cada una de las composiciones (ii)-(xii) en la Tabla 4.

Tabla 3
Composiciones (ii)-(xii)

Ingredientes	g/L
{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ ⁴ -sulfanilidencianamida	240
Agnique® DFM 112S	3.5
Avicel® CL-611	10
Tersperse® 2500	20
Morwet® D-360	30
Etilan® NS 500 LQ	20
Propilen glicol	40
Proxel® GXL	1
Kelzan®	2
Ácido orgánico/sal	**
Agua	Balance

Tabla 4
Ácido orgánicos/sales de las Composiciones (ii)-(xii)

Composición	Ácido orgánico/sal	g/L
ii	Ácido cítrico	1
iii	Ácido cítrico	2
iv	Ácido cítrico	5
v	Biftalato de potasio	1
vi	Biftalato de potasio	5
vii	Ácido DL-málico	1.3
viii	Ácido tartárico	1.5
ix	Ácido maleico	1.2
x	Ácido malónico	1
xi	Ácido láctico	1
xii	Ácido succínico	1.2

Se tomaron dos muestras de 20 mL de cada una de las composiciones (ii)-(xii) y se almacenaron individualmente a 5 °C y 54 °C durante un período de dos semanas en potes de vidrio sellados de 1 oz. Después de dos semanas, las muestras se recogieron y analizaron por cromatografía para medir la relación entre los grupos de diastereómeros A y B de {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida en las composiciones (ii)-(xii). Los

resultados del análisis cromatográfico se proveen en la Tabla 5, la cual indica también el pH de cada composición y el porcentaje en peso, basado en el peso total de la composición respectiva, del compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido-λ⁴-sulfanilidencianamida.

Tabla 5

Composición	5 °C, 2 semanas				54 °C, 2 semanas			
	A%	B%	pH	Análisis Total, % p/p	A%	B%	pH	Análisis Total, % p/p
ii	33.9	66.1	4.15	22.3	36.8	63.	4.22	21.9
iii	37.4	62.6	3.90	22.5	38.9	61.	3.80	22.5
iv	33.9	66.1	3.28	22.1	34.4	65.	3.37	21.6
v	34.0	66.0	4.56	21.9	46.6	53.	4.88	21.6
vi	33.9	66.1	4.59	21.6	41.8	58.	4.62	21.3
vii	37.4	62.6	3.99	22.4	39.0	61.	3.86	22.5
viii	37.4	62.6	3.73	22.5	38.4	61.	3.65	22.4
ix	37.4	62.6	3.77	22.4	38.9	61.	3.80	22.4
x	37.4	62.6	3.91	22.4	39.2	60.	3.91	22.7
xi	37.4	62.6	4.38	22.6	42.5	57.	4.32	22.6
xii	37.4	62.6	4.39	22.5	41.7	58.	4.29	22.6

Se observará que los Ejemplos anteriores son para propósitos de ilustración y no tienen como finalidad que se interpreten como limitando la invención divulgada en este documento a únicamente las incorporaciones divulgadas en estos ejemplos. Por ejemplo, se contempla que el compuesto {1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]etil}(metil)-xido-λ⁴-sulfanilidencianamida en las composiciones (ii)-(xii) pueda reemplazarse con uno o una mezcla de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) o con ácido orgánico alternativo o su sal. De manera similar, se contempla que las composiciones puedan prepararse con uno o más co-ingredientes aparte, o en lugar, de los indicados en los Ejemplos.

Utilidad Insecticida

Las composiciones divulgadas en este documento son útiles para el control de invertebrados incluyendo insectos. Por consiguiente, la presente invención se dirige asimismo a un método para inhibir un insecto, el cual comprende aplicar una cantidad inhibitoria de un insecto de la composición a un ambiente del insecto, al área a protegerse, o directamente al insecto que se va a controlar. Las composiciones de la invención pueden usarse igualmente para controlar otras plagas de invertebrados tales como ácaros y nemátodos.

El "ambiente" de insectos u otras plagas es un término empleado en esta especificación para referirse al entorno en el cual los insectos u otras plagas viven o donde sus huevos están presentes, incluyendo el aire que los rodea, el alimento que consumen, u objetos que contactan. Por ejemplo, insectos que ingieren, dañan o contactan plantas comestibles, comerciales, ornamentales, césped o pastizales pueden controlarse aplicando las composiciones a las semillas de la planta antes de plantarlas, a la plántula, o esqueje que se planta, las hojas, tallos, frutos, granos, y/o raíces, o al suelo u otro medio de cultivo antes o después de que se planta el cultivo. La protección de estas plantas contra enfermedades producidas por virus, hongos o bacterias puede obtenerse asimismo indirectamente controlando plagas que se alimentan de savia tales como mosca blanca, hemíptero, áfido y arañela roja. Tales plantas incluyen aquellas que se propagan mediante métodos convencionales y que se modifican genéticamente usando biotecnología moderna para obtener características de resistencia a los insectos, resistencia a los herbicidas, mejoramiento nutricional, y/u otras características benéficas.

Se contempla que las composiciones podrían ser igualmente útiles para proteger textiles, papel, granos almacenados, semillas y otros alimentos, casas y otras edificaciones que puedan ocuparse por humanos y/u otros animales de compañía, granja, hacienda, zoológico, o demás, aplicando una composición activa a tales objetos, o cerca de ellos. Animales domesticados, edificios o seres humanos podrían protegerse con las composiciones controlando plagas de invertebrados y/o nematodos que son parásitos o son capaces de transmitir enfermedades infecciosas. Tales plagas incluyen, por ejemplo, niguas, garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas y gusanos del corazón. Aplicaciones no

agronómicas incluyen asimismo control de plagas invertebradas en bosques, corrales, a lo largo de bordes de carreteras y líneas ferroviarias.

El término "inhibir un insecto" se refiere a una disminución en los números de insectos vivos, o una disminución en el número de huevos de insectos viables. La magnitud de la reducción realizada por una composición depende, naturalmente, de la tasa de aplicación de la composición, la composición particular utilizada, y la especie de insecto de interés. Debe usarse por lo menos una cantidad inactivadora. El término "cantidad inactivadora de insecto" se emplea para describir la cantidad, que es suficiente para producir una reducción cuantificable en la población de insectos tratada. Generalmente se emplea una cantidad en el rango desde alrededor de 1 a alrededor de 1000 ppm en peso de compuesto activo. Por ejemplo, insectos u otras plagas que pueden inhibirse incluyen, pero no se limitan a:

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

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

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

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

Tisanópteros -- *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips dorsalis*

Isópteros -- *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.

Dípteros -- *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.

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

Malófagos (piojos masticadores)

Anopluros (piojos chupadores) -- *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

Ortópteros (saltamontes, grillos) -- *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Gryllotalpidae* (mole crickets).

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

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

Ácaros -- *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.

Neátodos -- *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera* spp., *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp., *Rotylenchus reniformis*, *Crictonemella ornata*, *Ditylenchus* spp., *Aphelenchoides besseyi*, *Hirschmanniella* spp.

La cantidad efectiva de la composición a aplicarse a los ambientes de insectos y ácaros no es crítica y puede determinarse fácilmente por las personas expertas en el arte en vista de los ejemplos ya mencionados. En general, se espera que concentraciones de 10 ppm a 5000 ppm en peso del compuesto proporcionen un excelente control. Con muchos de los compuestos, bastarán concentraciones de 100 a 1500 ppm.

El ambiente al cual se aplica la composición puede ser cualquier ambiente habitado por un insecto o ácaro, por ejemplo, cultivos vegetales, árboles frutales y nogales, viñedos, plantas ornamentales, animales domesticados, las superficies interiores o exteriores de edificaciones, y al suelo alrededor de las edificaciones.

Debido a la capacidad única de los huevos de insectos de resistir la acción de la sustancia tóxica, pueden ser deseables aplicaciones repetidas para controlar larvas recién salidas, como es cierto de otros insecticidas y acaricidas conocidos.

El movimiento sistémico de las composiciones de la invención en plantas puede utilizarse para controlar plagas en una porción de la planta aplicando las composiciones a una porción diferente de ésta. Por ejemplo, los insectos que se alimentan del follaje pueden controlarse mediante irrigación de goteo o aplicación en surco, o tratando la semilla antes de plantarla. El tratamiento de las semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas de las cuales germinarán plantas transformadas genéticamente para expresar características especializadas. Ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas a plagas de invertebrados tales como *Bacillus thuringiensis* u otras proteínas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a los herbicidas, tales como la semilla "Roundup Ready®", o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan proteínas insecticidas, resistencia a los herbicidas, mejoramiento de la nutrición y/u cualesquiera otras características benéficas.

La composición puede proveerse igualmente como una formulación de cebo insecticida que incluya sustancias atrayentes y/o estimulantes de ingestión que pueden usarse para aumentar la eficacia de la composición contra plagas de insectos en un dispositivo tal como una trampa, estación de sebos, y similares. La formulación del sebo es usualmente una matriz de sebo sólida, semi-sólida (incluyendo un gel) o líquida que contiene los estimulantes y uno o más insecticidas no microencapsulados o microencapsulados en una cantidad efectiva para actuar como agentes de eliminación.

A menudo, las composiciones de la presente invención se aplican en conjunción con uno o más insecticidas o fungicidas o herbicidas para obtener control de una variedad más amplia de enfermedades por plagas y malezas. Cuando se usan en conjunción con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, las composiciones reivindicadas actualmente pueden formularse con otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, mezclarse en tanque con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas, o aplicarse secuencialmente con los otros insecticidas o fungicidas o herbicidas.

Algunos de los insecticidas que pueden emplearse benéficamente en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen: *insecticidas antibióticos* tales como alosamidina y turingiensina; *insecticidas de lactona macrocíclica* tales como spinosad, spinetoram, y otras espinosinas incluyendo las 21-butenil espinosinas y sus derivados; *insecticidas de avermectina* tales como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina y selamectina; *insecticidas de milbemicina* tales como lepimectina, milbemectina, oxima de milbemicina y moxidectina; *insecticidas arseniacales* tales como arseniato de calcio, acetoarsenita de cobre, arseniato de cobre, arseniato de plomo, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *insecticidas biológicos* tales como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis subsp. aizawai*, *B. thuringiensis subsp. kurstaki*, *B. thuringiensis subsp. tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, *Cydia pomonella granulosus virus*, polilla de hierba en el abeto Douglas NPV, polilla gitana NPV, *Helicoverpa zea* NPV, polilla india de la harina, virus de la granulosis, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, factor oostático modulador de la tripsina, *Xenorhabdus nematophilus*, y *X. bovienii*; *insecticidas protectores incorporados a las plantas* tales como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1A. 105, Cry2Ab2, Cry3A, mir

Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35, y VIP3A; *insecticidas botánicos* tales como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quassia, rotenona, riania y sabadilla; *insecticidas de carbamato* tales como bendiocarb y carbarilo; *insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo* tales como benfuracarb, carbofurán, carbosulfán, decarbofurán y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* tales como dimitán, dimetilán, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas de oxima de carbamato* tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomil, nitrilacarb, oxamil, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas de metilcarbamato de fenilo* tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; *insecticidas de dinitrofenol* tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de flúor* tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio sulfluramida; *insecticidas de formamídina* tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formparanato; *insecticidas fumigantes* tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, para-diclorobenceno, 1,2-dicloropropano, formiato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracloroetano; *insecticidas inorgánicos* tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; *inhibidores de la síntesis de quitina* tales como bistriflurón, buprofezina, clorfluazurón, ciromazina, diflubenzurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumurón, lufenurón, novalurón, noviflumurón, penflurón, teflubenzurón y triflumurón; *imitadores de la hormona juvenil* tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifén y tripreno; *hormonas juveniles* tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de la hormona de la muda* tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de la muda* tales como α -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de la muda* tales como diofenolán; *precocenos* tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores no clasificados del crecimiento de insectos* tales como diciclanilo; *insecticidas de análogo de la nereistoxina* tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; *insecticidas nicotinoides* tales como flonicamida; *insecticidas de*

nitroguanidina tales como clotianidina, dinotefurán, imidacloprida y tiametoxam; *insecticidas de nitrometileno* tales como nitenpiram y nitiazina; *insecticidas de piridilmetilamina* tales como acetamiprida, imidacloprida, nitenpiram y tiacloprida; *insecticidas organoclorados* tales como bromo-DDT, canfecloro, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; *insecticidas de ciclodieno* tales como aldrin, bromociclén, clorbiciclén, clordano, clordecona, dieldrina, dilor, endosulfán, endrina, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzano, isodrina, keleván y mirex; *insecticidas de organofosfato* tales como bromfenvinfós, clorfenvinfós, crotoxifós, diclorvós, dicrotofós, dimetilvinfós, fospiratoe, heptenofós, metocrotofós, mevinfós, monocrotofós, naled, naftalofós, fosfamidón, propafós, TEPP y tetraclorvinfós; *insecticidas organotiofosfato* tales como dioxabenzofós, fosmetilán y fentoato; *insecticidas de organotiofosfato alifático* tales como acetión, amitón, cadusafós, cloretoxifós, clormefós, demefión, demefión -O, demefión-S, demetón, demetón-O, demetón-S, demetón-metilo, demetón-O-metilo, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfón, disulfotón, etión, etoprofós, PSP, isotioato, malatión, metacrifós, oxidometón-metilo, oxidoprofós, oxidisulfotón, forato, sulfotep, terbufós y tiometón; *insecticidas de organotiofosfatos y amida alifáticos* tales como amiditién, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotión, mecarbam, ometoato, protoato, sophamide y vamidotión; *insecticidas de oxima organotiofosfato* tales como clorfoxim, foxim y foxim-metil; *insecticidas de organotiofosfato heterocíclico* tales como azametifós, coumafós, coumitoato, dioxatión, endotión, menazon, morfotión, fosalone, piraclofós, piridafentión y quinotión; *insecticidas de benzotiopirano organotiofosfato* tales como diticrofós y ticrofós; *insecticidas de benzotriazina organotiofosfato* tales como azinfós-etil y azinfós-metil; *insecticidas de isoindol organotiofosfato* tales como dialifós y fosmet; *insecticidas de isoxazol organotiofosfato* tales como isoxatión y zolaprofós; *insecticidas de pirazolopirimidina organotiofosfato* tales como clorprazofós y pirazofós; *insecticidas de piridina organotiofosfato* tales como clorpirifós y clorpirifós-metil; *insecticidas de pirimidina organotiofosfato* tales como butatofós, diazinon, etrimfós, lirimfós, pirimifós-etil, pirimifós-metil, primidofós, pirimitato y tebupirimfós; *insecticidas de quinoxalina organotiofosfato* tales como quinalfós y quinalfós-metil; *insecticidas de tiadiazol organotiofosfato* tales como atidatión, litiidatión, metidatión y protidatión; *insecticidas de triazol organotiofosfato* tales como isazofós y triazofós; *insecticidas de fenil organotiofosfato* tales como azotoato, bromofós, bromofós-etil, carbofenotión, clortiofós, cianofós, citioato, dicaptón, diclofentión, etafós, famphur, fenclorfós, fenitrotión fensulfotión, fentión,

fentión-etil, heterofós, jodfenfós, mesulfenfós, paratión, paratión-metil, fankaptón, fosniclor, profenofós, protiofós, sulprofós, temnefós, triclormetafós-3 y trifenofós; *insecticidas de fosfotioato* tales como butonato y triclorfón; *insecticidas de fosfonotioato* tales como mecarfón; *insecticidas de fenil etifosfonotioato* tales como fonofós y tricloronat; *insecticidas de fenil fenilfosfonotioato* tales como cianofenfós, EPN y leptofós; *insecticidas de fosforamidato* tales como crufoato, fenamifós, fostietán, mefosfolán, fosfolán y pirimetafós; *insecticidas de fosforamidotioato* tales como acefato, isocarbofós, isofenfós, metamidofós y propetamfós; *insecticidas de fosforodiamida* tales como dimefox, mazidox, mipafox y schradan; *insecticidas de oxadiazina* tales como indoxacarb; *insecticidas de ftalimida* tales como dialifós, fosmet y tetrametrina; *insecticidas de pirazol* tales como, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, tebufenpirad, tolfenpirad y vaniliprol; *insecticidas de éster piretroide* tales como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrina, cicetrina, cicloprotrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, theta-cipermetrina, zeta-cipermetrini, cifenotrina, deltametrina, dimeflutrina, dimetrina, empentrina, fenflutrina, fenpiritrina, fenpropatrina, fenvalerato, esfenvalerato, flucotrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrina, imiprotrina, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrina, praletrina, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrina, teflutrina, teraletrina, tetrametrina, tralometrina y transflutrina; *insecticidas éter piretroide* tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbute y silafluofen; *insecticidas de pirimidinamina* tales como flufenerim y pirimidifén; *insecticidas de pirrol* tales como clorfenapir; *insecticidas de ácido tetrónico* tales como spifodiclofén, spiromesifén y spirotetramat; *insecticidas de tiourea* tales como diafentiurón; *insecticidas de urea* tales como flucofurón y sulcofurón; e *insecticidas no clasificados* tales como AKD-3088, closantel, crotamitón, ciflumetofén, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnon, IKI-2002, isoprotilano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazona, nifluridide, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridabén, piridalil, Qcide, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triarateno y triazamato y cualesquiera combinaciones de los anteriores.

Algunos de los fungicidas que pueden empelarse en combinación con las composiciones de la presente invención incluyen: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomyces, quisqualis,

azaconazol, azoxistrobin, *Bacillus subtilis*, benalaxil, benomil, bentiavalicarb-isopropil, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenil, bismertiazol, bitertanol, blasticidina-S, bórax, mezcla Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimate, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvone, cloroneb, clorotalonil, clozolate, 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, etilen bis-(ditiocarbamato) de diamonio, diclofluanida, diclorofén, diclocimet, diclomezina, diclorán, dietofencarb, difenoconazol, ión de difenzoquat, diflumentorim, dimetomorf, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, dodemorf acetato, dodina, base libre de dodina, edifenfós, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanil, fenpiclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentina, acetato de feritina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumorf, fluopicolide, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutolanil, flutriafol, folpet, formaldehído, fosetil, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxil, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, ipconazol, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, kasugamicina, hidrato de clorhidrato de kasugamicina, kresoxim-metil, mancopper, mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronil, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxil, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanil, nabam, nitrotal-isopropil, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixil, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurona, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato de potasio hidroxiquinolona, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobina, pirazofós, piributicarb, pirifenox, pirimetanil, piroquilona, quinoclamina, quinoxifén, quintozene, extracto de *Reyhoutria sachalinensis*, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sodio,

bicarbonato de sodium, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, aceites de brea, tebuconazol, tecnaceno, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamida, tiofanato-metil, tiram, tiadinil, tolclorfen-metil, tolilfluaniid, triadimefon, triadimenol, triazoxide, triciclazol, tridemof, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamide, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina 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 tiocianateme: ampropilfós, anilazina, azithiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanil, benquinox, bentalurona, benzamacril; benzamacril-isobutil, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributiltina), butiobato, sulfato de cromato de zinc cobre calcio cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetán, clorfenazol, clorquinox, climbazol, bis(3-fenilsalicilato) de cobre, cormato de zinc cobre, cufraneb, sulfato de hidrazinio cúprico, cuprobam, ciclafuramid, cependazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocetona, dinosulfona, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfós, dodicina, drazoxolona, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanil, fenitropán, fluotrimazol, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofós, ICIA0858, isopamfós, isovalediona, mebenil, mecarbinzid, metazoxolona, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitril, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluor, ticiofeno, tioclorfenphim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifós, triarimol, triazbutil, triclamida, urbacid, XRD-563, y zarilamid, y cualesquiera combinaciones de los anteriores.

Algunos de los herbicidas que pueden emplearse en conjunción con las composiciones de la presente invención incluyen: *herbicidas de amida* tales como alidoclor, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamida, ciprazol, dimetenamida, dimetenamida-P, difenamida, epronaz, etnipromida, fentrazamida, flupoxam, fomesafén, halosafén, isocarbamida, isoxabén, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamida y tebutam; *herbicidas de anilida* tales como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromida, diflufenicán, etobenzanida, fenasulam, flufenacet, flufenicán, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafén y propanil; *herbicidas de arilalanina* tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatil, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfán y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalina; *herbicidas antibióticos* tales como bilanafós; *herbicidas de ácido benzoico* tales como clorambén, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tales como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas de ácido picolínico* tales como aminopiralida, clopiralida y picloram; *herbicidas de ácido quinolinacarboxílico* tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arseniacales* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanodiona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranilo* tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, carboxazol clorprocarb, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tales como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etil, profam y swep; *herbicidas de ciclohexeno oxima* tales como aloxidima, butroxidima, cletodima, cloproxidima, cicloxidima, profoxidima, setoxidima, tepraloxidima y tralcoxidima; *herbicidas de ciclopropilisoxazol* tales como isoxaclortole e isoxaflutole; *herbicidas de dicarboximida* tales como benzfendizona, cinidon-etil, flumezina, flumiclorac, flurhioxazina y flumipropina; *herbicidas de dinitroanilina* tales como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, nitalina, orizalina, pendimetalina,

prodiamina, profluralina y trifluralina; *herbicidas de dinitrofenol* tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofén y medinoterb; *herbicidas de éter difenílico* tales como etoxifén; *herbicidas de éter nitrofenílico* tales como acifluorfén, aclonifén, bifenox, clometoxifén, clornitrofén, etnipromid, fluorodifén, fluoroglicofén, fluoronitrofén, fomesafén, furiloxifén, halosafén, lactofén, nitrofén, nitrofluorfén y oxifluorfén; *herbicidas de ditiocarbamato* tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tales como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquina e imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrito* tales como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, yodobonil, ioxinil y piraclonil; *herbicidas organofosforosos* tales como amiprofós-metil, anilofós, bensulida, bilanafós, butamifós, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato y piperofós; *herbicidas fenoxi* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopentén, disul, erbon, etnipromida, fenteracol y trifopsime; *herbicidas fenoxiacéticos* tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetil y 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiónicos* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofof, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilendiamina* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazolilo* tales como benzofenap, pirazolinato, pirasulfotolo, pirazoxifén, piroxasulfona y topramezona; *herbicidas de pirazolfeniletilo* tales como fluazolato y piraflufén; *herbicidas de piridazilina* tales como credazina, piridafol y piridato; *herbicidas de piridazinona* tales como brompirazón, cloridazón, dimidazón, flufenpir, metflurazón, norflurazón, oxapirazón y pidanón; *herbicidas de piridina* tales como aminopiralida, cliodinato, clopiralida, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafén, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas de pirimidindiamina* tales como iprimidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato,

orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazil, tri-alato y vernolato; *herbicidas de tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* tales como metiurón; *herbicidas de triazina* tales como dipropetrina, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tales como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* tales como atratón, metometón, prometón, secbumetón, simetón y terburhetón; *herbicidas de metiltiotriazina* tales como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina y terbutrina; *herbicidas de triazinona* tales como ametrídona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrón y metribuzina; *herbicidas de triazol* tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metil; *herbicidas de triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracilo* tales como butafenacil, bromacil, flupropacil, isocil, lenacil y terbacil; *herbicidas de urea 3-feniluracilos* tales como benztiazurón, cumilurón, ciclurón, dicloralurea, diflufenzopir, isonorurón, isourón, metabenztiazurón, monisourón y norurón; *herbicidas de fenilurea* tales como anisurón, buturón, clorbromurón, cloreturón, clorotolurón, cloroxurón, daimurón, difenoxurón, dimefurón, diurón, fenurón, fluometurón, fluotiurón, isoproturón, linurón, metiurón, metildimurón, metobenzurón, metabromurón, metoxurón, monolinurón, monurón, neburón, paraflurón, fenobenzurón, sidurón, tetraflurón y tidiazurón; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfurón, azimsulfurón, bensulfurón, clorimurón, ciclosulfamurón, etoxisulfurón, flazasulfurón, flucetosulfurón, flupirsulfurón, foramsulfurón, halosulfurón, imazosulfurón, mesosulfurón, nicosulfurón, ortosulfamurón, oxasulfurón, primisulfurón, pirazosulfurón, rimsulfurón, sulfometurón, sulfosulfurón y trifloxisulfurón; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfurón, cinosulfurón, etametsulfurón, yodosulfurón, metsulfurón, prosulfurón, tifensulfurón, triasulfurón, tribenurón, triflusulfurón y tritosulfurón; *herbicidas de tiadiazolilurea* tales como butiurón, etidimurón, tebutiurón, tiazaflurón y tidiazurón; y *herbicidas no clasificados* tales como acroleína, alcohol alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclona, butidazol, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona,

flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofán, metazol, isotiacianato de metilo, nipiraclofén, OCH, oxadiargil, oxadiazona, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, pinoxadén, prosulfalina, piribenzoxim, piriftalida, quinoclamina, rodetanil, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturón, tripropindano y tritac.

Antes de que pueda usarse o venderse comercialmente un insecticida, tal composición se somete a prolongados procesos legales de evaluación por varias autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Requisitos de datos voluminosos se especifican por las autoridades reguladoras y tienen que tratarse mediante la generación y entrega de datos por el que registra el producto o por otro en nombre del que registra el producto. Estas autoridades gubernamentales revisan entonces tales datos y, si se concluye una determinación de seguridad, otorgan al usuario potencial y/o vendedor una aprobación de registro del producto. A partir de entonces, en la localidad en la que se otorga y sustenta el registro del producto, tal usuario y/o vendedor puede usar y/o vender tala compuesto.

Cualquier teoría, mecanismo de operación, prueba, o hallazgo indicado en esta especificación tiene como finalidad mejorar el entendimiento de la presente invención y no pretende en modo alguno hacer depender la presente invención de tal teoría, mecanismo de operación, prueba, o hallazgo. Debe entenderse que aunque el uso de la palabra preferible, preferiblemente o preferido en la descripción que antecede indica que la característica así descrita puede ser más deseable, ésta no obstante puede no ser necesaria e incorporaciones que carezcan de la misma pueden contemplarse como dentro del ámbito de la invención, definiéndose ese ámbito por las reivindicaciones que siguen. Al leer las reivindicaciones se pretende que cuando se empleen palabras tales como "un/una," "uno/una," "por lo menos uno/una," "por lo menos una porción", no haya intención de limitar la reivindicación a únicamente un elemento, a menos que específicamente se indique lo contrario en la reivindicación. Además, cuando se emplea la expresión idiomática "por lo menos una porción" y/o "una porción", el elemento puede incluir una porción y/o todo el elemento a menos que expresamente se manifieste lo contrario. Aunque la invención se ha ilustrado y descrito en detalle en los dibujos y la descripción que antecede, la misma tiene que considerarse como ilustrativa y no de carácter restrictivo, entendiéndose que

únicamente se han mostrado y descrito las incorporaciones seleccionadas y que se desea que se protejan todos los cambios, modificaciones y equivalentes que caen dentro del espíritu de la invención, como se define en esta especificación, o por cualquiera de las siguientes reivindicaciones.

RESUMEN

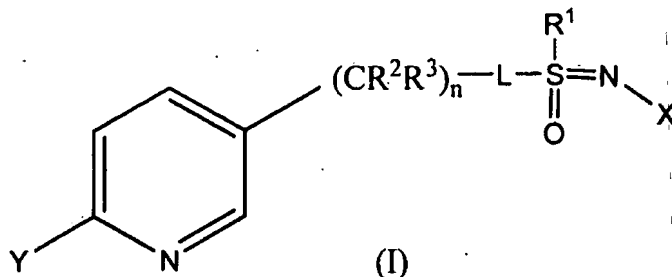
Composiciones para el control de insectos, que incluyen un compuesto (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilsulfoximina N-sustituida y un ácido orgánico o su sal, exhiben estabilidad mejorada.

AHA\AHA\ID-250757\WPC10975

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

Lo que se reivindica es:

- Una composición, que contiene:
un compuesto que tiene la siguiente fórmula (I):



en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R¹ representa (C₁-C₄) alquilo;

R² y R³ son distintos uno del otro e individualmente representan hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro o bromo;

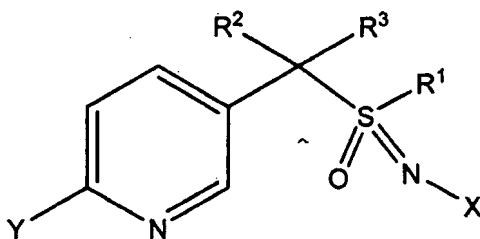
n es 1 cuando L representa un enlace simple o es 0 cuando R¹, S y L tomados conjuntamente representan a un anillo de 4, 5 o 6 miembros;

Y representa (C₁-C₄) haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R⁴ representa (C₁-C₃) alquilo;

y un ácido carboxílico o una sal del mismo.

- La composición de la reivindicación 1, en donde L representa un enlace simple y el compuesto incluye la siguiente estructura:



en donde

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

R¹ representa (C₁-C₄) alquilo;

R^2 y R^3 son distintos uno del otro e individualmente representan hidrógeno, metilo, etilo, fluoro, cloro o bromo;

Y representa (C_1-C_4) haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R^4 representa (C_1-C_3) alquilo.

3. La composición de la reivindicación 1, en donde R^1 , S y L tomados conjuntamente forman un anillo de 5 miembros y n es 0 y el compuesto incluye la siguiente estructura:

en donde

X representa NO_2 , CN o $COOR^4$;

Y representa (C_1-C_4) haloalquilo, F, Cl, Br, o I; y

R^4 representa (C_1-C_3) alquilo.

4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde X representa NO_2 o CN.

5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde Y representa $-CF_3$.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el citado ácido orgánico es un ácido carboxílico.

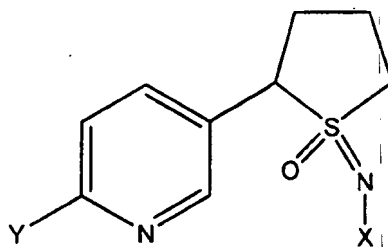
7. La composición de la reivindicación 6, en donde el citado ácido carboxílico se selecciona del grupo conformado por ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico.

8. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que contiene además un excipiente fitológicamente aceptable.

9. Un método de controlar insectos, método que comprende aplicar a un entorno en el que se desea control una cantidad inactivadora de insectos de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Un composición, que contiene:
un compuesto que tiene la siguiente estructura:

y un ácido carboxílico o su sal.



11. La composición de la reivindicación 10, en donde el citado ácido orgánico es un ácido carboxílico seleccionado del grupo conformado por ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malónico, ácido láctico y ácido succínico.
12. La composición de la reivindicación 10, que contiene además uno o más de otros insecticidas o fungicidas.
13. La composición de la reivindicación 10, en donde la relación, en peso, entre el compuesto y el ácido orgánico o su sal es desde alrededor de 240:1 a alrededor de 48:1.
14. Un método de controlar insectos, método que comprende aplicar a un entorno en el que se desea controlar una cantidad inactivadora de insectos de una composición de acuerdo con la reivindicación 10.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

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

Dow AgroSciences LLC

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

por el presente ratificamos la

presentada por

como agente oficioso ante

en

el

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

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

hereby ratify the

filed without a Power of Attorney by

before

in

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

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

A la vuelta →

Over →

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-21 (MINUTA N° 12.1.1.2.9.r USA)

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

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy February 6, 1998
 in/en Indianapolis, Indiana 46268
United States of America
Kenneth L. Loertscher
 Signature _____ Firma _____
 Kenneth L. Loertscher
 Assistant Secretary
 & General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

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

No. 254

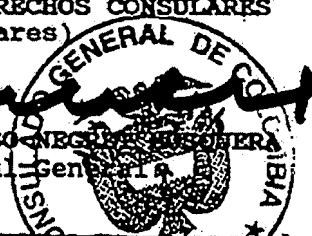
Chicago, FEB 20 1998

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

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

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

CARLOS ALFONSO NEGRETTE
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Centos
721220

ESTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE EMPEÑA
PORCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 A. 11: 55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Demarda R. de Marilnes
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 633 Minjusticia 1991

UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County
and that the term of said office included the date of February 6, 1998; that to all his/her official acts as said offi-
cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
February, 1998

The Great Seal of the State of Indiana is a circular emblem. It features a central figure of a Native American holding a bow and arrow, with a star above his head. The words "SEAL OF THE STATE OF INDIANA" are inscribed around the perimeter, and the year "1816" is at the bottom.

Sue Anne Gilroy
Secretary of State

by: Mary Brewer
Deputy

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

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

Notario Público Notary Public

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

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

a quien(es) conozco personalmente y que firme(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía

denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:

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

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC

es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente

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

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

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

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

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

Ciudad INDIANAPOLIS

Estado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

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

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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

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

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

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

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC

is a Limited Liability Company legally constituted and in existence

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

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

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

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

City Indianapolis

State Indiana

This 6th day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens

Notary Public, State of Indiana
Hendricks County

My Commission Expires 03/05/00

* Documents must be identified with date and origin.

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

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

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICATION**

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

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

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

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

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

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

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

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

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público

(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00

(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA

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

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

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

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

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

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

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

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

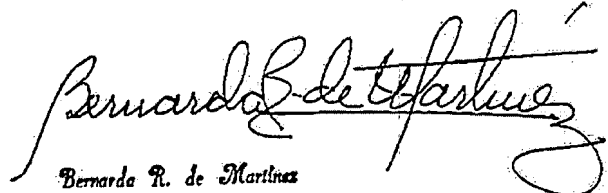
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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

Bogotá, 17 de marzo de 1998.

COLO 6641-801-001-3

BRM.137



Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 653 Minjusticia 1994

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

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMU 56

JEFE DE LOCALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998 .

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

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



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARIAS, 22 OCT 2009
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparecedo(aron) *Emilio Ferrer*
Williamson y Luz Clemencia
Gómez de Paez
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 20355
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrer
Luz Clemencia Gómez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0089686
		Bogotá D.C., Septiembre 09 de 2013 - 11:22:21

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS					NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***						
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO	
RECIBO DE CA	999999999	89680	09/09/2013		2.175.000.00	

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
*****_
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-216091- -00000-0000
Fecha: 2013-09-11 16:42:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-078826- -00008-0000
Fecha: 2013-09-11 16:42:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 78

1020! 10075-841-0192-9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0088899

Bogotá D.C., Septiembre 06 de 2013 - 11:28:26

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	88864	06/09/2013		2.310.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
			\$450.000.00

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-216091-00000-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 78

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-078826-00008-0000

Fecha: 2013-09-11 16:42:14
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 851 DIVISIONAL

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 78

0020: 50975-841-192-9

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Septiembre 6 de 2013 - 11:28:27