PROCESO PARA LA PRODUCCIÓN DE DERIVADOS DE 2-(ARILAMINO)ACETONITRILOS COMO LARVICIDAS EN AEDES AEGYPTI

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención pertenece al campo de la química, particularmente a procesos de síntesis de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo y su utilidad como agentes larvicidas en mosquitos vectores de enfermedades.

ANTECEDENTES

El mosquito es el principal vector de los virus causantes del Dengue, Chikungunya, Mayaro y Zika, los cuales afectan primordialmente a los pobladores de las zonas tropicales. Colombia, debido a su ubicación geográfica y condiciones climáticas facilitan la reproducción del vector. Aunque existen diferentes especies de mosquito transmisoras de enfermedades, el mosquito *Aedes aegypti* es la especie más representativa como vector de enfermedades que afectan al ser humano y otros animales.

Este mosquito es antropofílico y doméstico; su proliferación se debe a la presencia de criaderos en viviendas y sus alrededores. Los criaderos son acumulaciones, depósitos u aglomeraciones de agua limpia en neumáticos, floreros, estanques, botellas, objetos, construcciones y formaciones rocosas ubicadas en las cercanías de las zonas urbanas y semiurbanas. Su estructura física posee líneas curvas de color blanco que adornan el tórax, y también tienen anillos blancos en las patas. Las hembras de esta especie son las responsables de trasmitir y contagiar las enfermedades a los seres humanos; ellas prefieren lugares oscuros para descansar, y también como su refugio, por lo general viven cerca al lugar donde se reproducen, y es una especie de hábitos domésticos cuyas hembras se alimentan principalmente de sangre humana y de animales domésticos.

El *Aedes aegypti* tiene cuatro etapas diferentes en su ciclo de vida: huevo, larva (cuatro estadios), pupa y adulto. En la etapa larval los insectos son acuáticos, y su tiempo de desarrollo varía según las condiciones ambientales. Por lo general tiene una duración de 5 a 7 días, pero en estado salvaje donde no hay condiciones óptimas varía de 7 a 14 días. Durante este tiempo, las larvas pasan por cuatro instares, y es en este estadio larval que es más factible hacer el control químico de la población de los mosquitos.

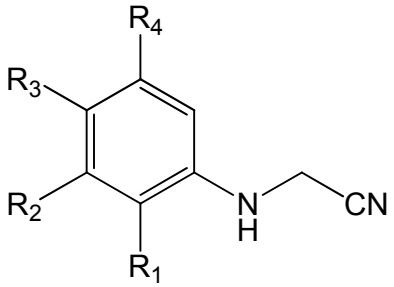
La mayoría de los procedimientos para el control de mosquitos del género Aedes (v.g., *Ae. aegypti*) se basan en el uso de insecticidas químicos tales como hidrocarburos clorados, organofosforados, carbamatos y piretroides, entre los que se destacan compuestos como Malatión, Temefos, Cloripirifos, Fentión, Fenitrotión y Etilbromofos. No obstante, la resitencia de las poblaciones de mosquitos a estos pesticidas químicos está aumentando a una dramática tasa debido a su manejo y uso desproporcionado, poniendo en peligro la eficacia de cualquier método de control. Adicionalmente, estos pesticidas manejan elevados costos de producción y muchos efectos adversos en diferentes especies, debido a su alto grado de toxicidad.

En el estado de la técnica se conocen compuestos útiles como derivados de benzimidazol, benzotriazol-1-il-aminoacetonitrilo e indolaminoacetonitrilo útiles para el control de pestes (nematodos, moscas y garrapatas), tales como *Trichostrongylus clubriformis*, *Haemonchus contortus*, *Lucilia sericata*, *Boophilus microplus*, *Amblyomma hebraeum*, *Dermanyssus gallinae* y *Musca domestica* (véase p.ej. US7279495 B2 y US7084280 B2). También se divulgan compuestos pesticidas derivados de cianocarboxamida (US6239077 B1 y WO2002/050052 A1), derivados de cianocarboxamida como insecticidas (WO2003/004474 A1), entre otros derivados de cianoaminas (US3313683A), cianofenilaminas (US4487721A) y arilcarboxamidas (US4377587). Sin embargo, en el estado de la técnica no se encontraron larvicidas eficientes y de baja resistencia, basados en la estructura de 2-(arilamino)acetonitrilos, en mosquitos del género Aedes, ni tampoco un proceso rápido y eficiente para sintetizarlos.

Por consiguiente, existe la necesidad de diseñar nuevos procesos sintéticos para obtener, de manera más eficiente, compuestos con actividad larvicida sobre mosquitos vectores trasmisores de enfermedades.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a un proceso para la síntesis de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I):



(I)

en donde:

R_1 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

R_2 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; o

R_1 y R_2 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4};

R_3 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

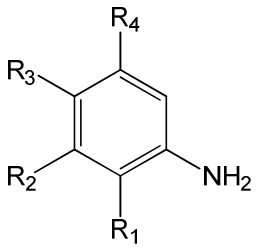
R_4 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; y

R_2 y R_3 o R_3 y R_4 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno;

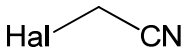
o sales, solvatos, o mezclas insecticidas aceptables de los mismos;

que comprende los pasos de:

a- mezclar y disolver en un disolvente adecuado un derivado de arilamina de Fórmula (IA) y un derivado de haloacetonitrilo de Fórmula (IB):



(IA)



(IB)

donde R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente, y Hal es un halógeno;

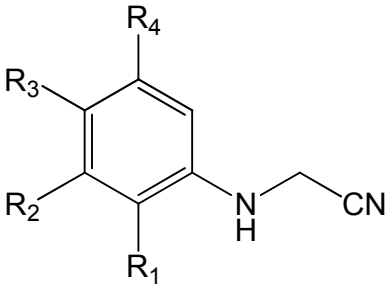
en presencia de una sal de yoduro y una base, en donde el reactivo de Fórmula (IA) está en una proporción menor que el reactivo de Fórmula (IB);

b- agitar constantemente la mezcla del paso (a) a una temperatura de 40°C a 120°C durante 4 a 16 horas, y luego enfriar la mezcla;

c- tratar la mezcla del paso (b) con agua; y

d- extraer dicha mezcla con un disolvente adecuado.

En un segundo aspecto, la presente invención hace referencia a los compuestos derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I) obtenidos por el procedimiento anteriormente descrito:



(I)

o sales, solvatos, o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En un tercer aspecto, la invención también hace referencia a una composición insecticida que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, en combinación con al menos un excipiente insecticida aceptable.

En un cuarto aspecto, la invención hace referencia al uso de los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, y/o de las composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), sales, solvatos o mezclas insecticidas

aceptables de los mismos, para el control poblacional de mosquitos vectores de enfermedades para el ser humano y animales.

En un quinto aspecto, la invención hace referencia a un método para el control poblacional del mosquito, que comprende principalmente los pasos de:

a- identificar un criadero de mosquitos;

b- identificar la etapa de ciclo de vida del criadero; y

c- aplicar un derivado de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, sobre dicho criadero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Para efectos de la presente invención, el significado de los términos "halógeno", "haloalquilo", "alquilo", "alcoxilo", "nitro", "ciano", "sales", "solvatos" y "opcionalmente sustituido" es el que se les da comúnmente en el campo de la química orgánica.

El término "halógeno" hace referencia a un elemento perteneciente al grupo 17 de la tabla periódica, entre ellos, flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada no cíclica ramificada o no ramificada. Dentro del alcance de la invención, "alquilo" se refiere a un alquilo C_{1-4} como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo.

El término "haloalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada no cíclica con al menos un átomo de hidrógeno sustituído por halógeno. Dentro del alcance de la invención, "haloalquilo" se refiere a un alquilo C_{1-4} como se definió anteriormente, donde 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de hidrógeno son sustiuidos con halógenos independientemente seleccionados entre flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alcoxilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada no cíclica ramificada o no ramificada que contiene un átomo de oxígeno cargado negativamente enlazado a un

átomo de carbono mediante un enlace simple. Dentro del alcance de la presente invención, "alcoxilo" se refiere a un alcoxilo C_{1-4}, como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, isobutoxilo y terc-butoxilo.

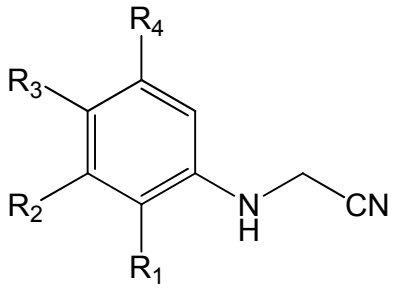
El término "sales" o "sales insecticidas aceptables" se refiere a las sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos de los compuestos de la presente invención que presenten una actividad insecticida. Estas sales se pueden preparar *in situ* con algún excipiente de una composición pesticida, en el proceso de elaboración de una composición pesticida, o mediante la reacción por separado de un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal formada de esta manera durante la purificación subsiguiente. Las sales representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, lauril-sulfonato y otras similares.

El término "solvato" o "solvato insecticida aceptable" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluyendo sales insecticidas aceptables de los mismos) con una o más moléculas de disolventes que presente una actividad insecticida. Tales moléculas de disolventes son las utilizadas habitualmente en la técnica, por ejemplo, agua, etanol, etc.

El término "opcionalmente sustituido" hace referencia a la presencia no obligatoria de diferentes sustituyentes sobre los grupos arilo definidos anteriormente. Particularmente, "opcionalmente sustituido" se refiere a la presencia no obligatoria de 1 a 3 sustituyentes sobre los grupos arilo definidos previamente, seleccionados entre halógeno y alquilo C_{1-4}, como se definieron anteriormente. Cuando estos sustituyentes no están presentes, los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos por átomos de hidrógeno.

<u>Síntesis de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I)</u>

En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a un proceso para la síntesis de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I):



(I)

en donde:

R_1 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

R_2 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; o

R_1 y R_2 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4};

R_3 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

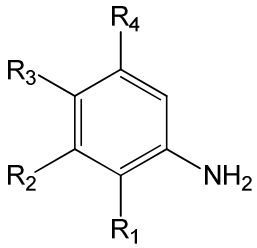
R_4 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; y

R_2 y R_3 o R_3 y R_4 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno;

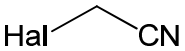
o sales, solvatos, o mezclas insecticidas aceptables de los mismos;

que comprende los pasos de:

a- mezclar y disolver en un disolvente adecuado un derivado de arilamina de Fórmula (IA) y un derivado de haloacetonitrilo de Fórmula (IB):



(IA)



(IB)

donde R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente, y Hal es un halógeno;

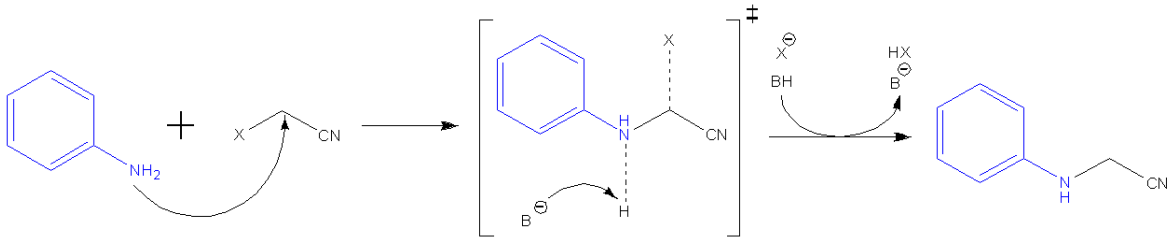
en presencia de una sal de yoduro, y una base, en donde el reactvo de Fórmula (IA) está en una proporción menor que el reactivo de Fórmula (IB);

b- agitar constantemente la mezcla del paso (a) a una temperatura de 40°C a 120°C durante 4 a 16 horas, y luego enfriar la mezcla;

c- tratar la mezcla del paso (b) con agua; y

d- extraer dicha mezcla con un disolvente adecuado.

La reacción se da por medio de un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) entre una arilamina (v.g., una anilina) y un haloacetonitrilo, donde la arilamina representa el nucleófilo y el haloacetonitrilo representa un electrófilo. Esencialmente, el mecanismo de reacción consiste en que el nucleófilo ataca el centro nucleofílico del haloacetonitrilo para formar un nuevo enlace C-N y liberando un ion halogenuro, como se muestra en el Esquema A. Una base permite la liberación de un atomo de hidrógeno de la arilamina. La velocidad total de este proceso depende de la concentración de ambos reactivos. Este tipo de reacción entre arilaminas y agente alquilantes en condiciones básicas se nombra N-alquilación de anilinas.



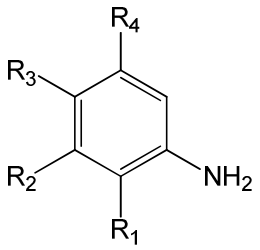
Esquema A. Mecanismo de reacción general S_N2 de N-alquilación de anilinas

Se sabe que las arilaminas secundarias se pueden preparar mediante la reacción de anilinas y haluros de alquilo en presencia de una base que actúa como catalizador. Aunque las arilaminas son aminas primarias con basicidad (y nucleofilicidad) reducida, al alquilar un grupo amino con halogenuros de alquilo, estos compuestos sufren reacciones de poli-alquilaciones. La mezcla compleja resultante proporciona usualmente un rendimiento bajo de producto y su purificación puede ser difícil. Estos inconvenientes dificultan preparar productos monoalquilados y pueden causar problemas cuando la reacción se lleva a cabo a escala comercial.

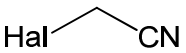
Por eso, muchos procesos para la preparación de arilaminas similares, proponen catalizadores y/o promotores (o bases) para esta reacción (p. ej. alcóxidos de sodio, potasio, cesio, amiduros de sodio y potasio, catalizadores metálicos, aminas y fosfinas terciarias, guanidinas, entre otros). Las desventajas de todos estos métodos son que las reacciones se llevan a cabo con catalizadores que suelen ser a) tóxicos (por ejemplo, catalizadores metálicos); b) contaminantes del agua (por ejemplo, aminas terciarias o sales de amonio cuaternario y fosfinas terciarias); c) costosos (por ejemplo, catalizadores metálicos) d) corrosivos (por ejemplo, alcóxidos), y d) se pueden ser utilizados sólo una vez.

En el proceso desarrollado no se usan estos catalizadores o condiciones de reacción adicionales; el procedimiento anunciado es muy simple y se efectúa con alta eficiencia.

En una modalidad, los derivados de arilamina y haloacetonitrilo son de fórmula general (IA) y (IB), respectivamente:



(IA)



(IB)

en donde R_1, R_2, R_3 y R_4 son como se definieron anteriormente, y Hal es un halógeno. Los reactivos de Fórmulas (IA) y (IB) pueden obtenerse comercialmente o ser sintetizados mediante técnicas conocidas por la persona medianamente versada en la materia.

La proporción molar de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) de la presente invención es tal, que asegura una reacción tendiente al producto de Fórmula (I). En una modalidad, el reactivo de Fórmula (IA) está en menor proporción molar que el reactivo de Fórmula (IB). En una modalidad, la proporción molar de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) está entre 1:1,1 y 1:3, respectivamente. En otra modalidad, la proporción molar de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) está entre 1:1,2 y 1:2, respectivamente. En otra modalidad, la proporción molar de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) está entre 1:1,3 y 1:1,7. En otra

modalidad, la proporción molar de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) es 1:1,5, respectivamente.

El disolvente empleado para disolver los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) corresponde a un disolvente adecuado como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, acetona, dioxano, hexametilforsforamida, N-metilpirrolidona, anisol, benzoato de etilo, cloroformo, dibutil éter, dietil éter, N,N-dietilacetamida, 1,2-dimetoxietano, nitrobenceno, nitrometano, trietilamina, éteres corona, sulfolano y mezclas de los mismos. En una modalidad de la invención, el disolvente adecuado para disolver los reactivos de Fórmula (IA) y (IB) es acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilacetamida, diclorometano, tolueno y sus mezclas. En otra modalidad, el disolvente es acetonitrilo.

La sal de yoduro del paso a) del proceso de la presente invención promueve la reacción hacia el producto final, ya que reacciona con el reactivo de Fórmula (IB) vía la reacción de Finkelstein, que extrae el halógeno Hal del reactivo de Fórmula (IB) para formar un subproducto de menor solubilidad, lo que altera el equilibrio de reacción hacia los compuestos de Fórmula (I) de la presente invención.

En una modalidad, las sales de yoduro corresponden a yoduro de metales alcalinos y alcalinotérreos. En otra modalidad, la sal de yoduro se selecciona entre LiI, NaI, KI, RbI, CsI, BeI_2, MgI_2, CaI_2, SrI_2, BaI_2 y yoduro de tetrabutilamonio. En otra modalidad, la sal de yoduro se selecciona entre LiI, NaI, KI, RbI, CsI y yoduro de tetrabutilamonio. En otra modalidad, la sal de yoduro es NaI.

La cantidad de sal de yoduro a agregar en el paso a) del proceso de la presente invención es la necesaria para que se promueva la formación del yodoacetonitrilo derivado del reactivo de Fórmula (IB). En una modalidad de la invención, la cantidad de sal de yoduro a agregar es mayor en comparación con la cantidad de reactivo de Fórmula (IB). En otra modalidad, se agregan entre 1,1 y 3,0 equivalentes molares en comparación con el reactivo de Fórmula (IB). En otra modalidad, se agregan entre 1,3 y 2,0 equivalentes molares. En otra

modalidad, la sal de yoduro se agrega en cantidades de 1,5 equivalentes molares en comparación con el reactivo de Fórmula (IB). Las sales pueden agregarse de manera directa o pueden disolverse en el mismo disolvente de reacción y posteriormente adicionarse a la mezcla de los reactivos (IA) y (IB).

La base mencionada que promueve el ataque nucleofílico es la base empleada en el paso a) del procedimiento de la presente invención, y corresponde a cualquier base seleccionada entre bases inorgánicas y bases orgánicas, ya sean fuertes o débiles. Entre las bases útiles para el proceso de la presente invención se pueden mencionar: NaOH, KOH, LiOH, CsOH, RbOH, Na_2CO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3, Cs_2CO_3, Rb_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, $CsHCO_3$, $RbHCO_3$, NH_3, NH_4OH, $Mg(OH)_2$, $Ca(OH)_2$, $LiNH_2$, NH_2Na, $TiCl_3$, piridina, trimetilamina, trietilamina, y sales ácidas de metales alcalinos o alcalinotérreos, como sales a partir de ácido pirofosfórico, propanoico, succínico, sulfúrico, sulfuroso, tiosulfúrico, trans-butanodioico, tricloroacético, acético, yódico, yodoacético, arsénico, arsenioso, hemimelítico, benzoico, bórico, bromoacético, butanoico, carbónico, cianoacético, cítrico, cloroacético, 3-cloroprpopanoico, cloroso, crómico, dicloroacético, fenilacético, fórmico, fosfórico, fosforoso, ftálico, 1,6-hexanodioico, hidrazoico, hipobromoso, hipocloroso, hipofosforoso, hipoyodoso, malónico, mercaptoacético, 1-naftoico, 2-naftoico, nitrilotriacético, 2-nitrobenzoico, 4-nitrobenzoico, nitroso, oxálico, oxoacético, oxobutanodioico, 2-oxopropanoico, 1,5-pentanodioico, piridin-2-carboxílico, nicotínico.

En una modalidad, la base se selecciona de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos a partir de ácido carbónico. En otra modalidad, la base se selecciona entre Na_2CO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3, Cs_2CO_3, Rb_2CO_3, $NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiHCO_3$, $CsHCO_3$, $RbHCO_3$ y $NaNH_2$. En otra modalidad, la base se selecciona entre Na_2CO_3, K_2CO_3, y Cs_2CO_3. En otra modalidad, la base corresponde a K_2CO_3.

En una modalidad, la cantidad de base a agregar es menor en comparación con la cantidad de reactivo de Fórmula (IB). En otra modalidad, la base se agrega en cantidades entre 0,2 y 0,9 equivalentes molares. En otra modalidad, la base se agrega entre 0,4 y 0,8 equivalentes molares. En otra modalidad, la base se agrega en una cantidad de 0,7 equivalentes molares

en comparación con el reactivo de Fórmula (IB). La base puede agregarse de manera directa o puede disolverse en el mismo disolvente de reacción y posteriormente adicionarse a la mezcla de los reactivos (IA) y (IB). En una modalidad, la base se mezcla con el reactivo de Fórmula (IA) antes de agregarse a la mezcla de reacción que comprende el reactivo de Fórmula (IB) y la sal de yoduro.

Las condiciones de temperatura y tiempo del paso b) del proceso de la invención son aquellas necesarias para que la reacción entre los reactivos de Fórmulas (IA) y (IB) avance completamente hacia el producto de Fórmula (I). El avance de la reacción puede seguirse mediante procedimientos conocidos en el estado de la técnica, como la cromatografía en capa delgada (CCD), en la que se observa la generación del producto de Fórmula (I) y el consumo de los reactivos de Fórmula (IA) y (IB).

En una modalidad, la temperatura de reacción varía entre 40°C y 120°C. En otra modalidad, le temperatura de reacción varía entre 40°C y 100°C. En otra modalidad, la temperatura de reacción es al menos al punto de ebullición del disolvente empleado en el proceso desarrollado. El tiempo de reacción del proceso de la invención varía entre 4 y 16 horas. En otra modalidad, el tiempo de reacción varía entre 8 y 12 horas. En otra modalidad, el tiempo de reacción es de 10 horas.

El tratamiento de la mezcla del paso b) con agua consiste en la adición de agua (fase acuosa) a la mezcla de reacción del paso b) (fase orgánica). Esto permite que los subproductos inorgánicos y reactivo de Fórmula (IA) sin reaccionar sean disueltos en la fase acuosa, facilitando la obtención del producto de Fórmula (I) de la fase orgánica mediante procedimientos de purificación comúnmente conocidos en el estado de la técnica, como cromatografía en columna de dióxido de silicio como soporte sólido y un disolvente adecuado.

El disolvente adecuado para extraer la fase orgánica del paso d) del proceso de la presente invención es un disolvente comúnmente conocido en la técnica que sea inmiscible con una solución acuosa. En una modalidad de la invención, el disolvente de extracción se

selecciona de diclorometano, acetato de etilo, cloroformo, dibutil éter, dietil éter, y/o mezclas de los mismos. En otra modalidad, el disolvente se selecciona entre diclorometano, cloroformo y acetato de etilo. En otra modalidad, el disolvente corresponde al acetato de etilo.

En una modalidad, el proceso desarrollado en la presente invención se hace a modo de *one-pot* (en un mismo reactor, sin aislar ni adicionar otros reactivos), lo que lo convierte en un proceso de fácil procesamiento. A continuación, se muestran algunos ejemplos por los cuales se llevó a cabo el proceso desarrollado:

***Método 1*:** En un reactor de 50 mL (un balón redondo de dos bocas), se disuelven 11,4 mmol del reactivo de Fórmula (IB), junto con 1,5 equivalentes de sal de yoduro (NaI), en 10 mL de acetonitrilo. Luego, se agregan 7,6 mmol del reactivo de Fórmula (IA) junto con 0,7 equivalentes de una base (K_2CO_3) y se agita la mezcla por 10 a 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 85°C durante 10 horas. El avance de la reacción es monitoreado por medio de cromatografía en capa delgada (CCD).

Posteriormente, la mezcla se deja enfriar y se pasa a un embudo de decantación, donde se agregan 10 mL de agua, y se realizan tres extracciones con 10 mL de un disolvente de extracción (acetato de etilo). Se agrega sulfato de sodio anhidro al extracto resultante para secarlo. Se destila el disolvente de extracción para obtener productos crudos sólidos y posteriormente se purifica el producto de Fórmula (I) con cromatografía en columna de dióxido de silicio como soporte sólido (SiO_2, 70-230 mesh, una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente, 3:1).

***Método 2*:** En un reactor de 50 mL (un balón redondo de dos bocas), se disuelven 8,4 mmol del reactivo de Fórmula (IB), junto con 3 equivalentes de sal de yoduro (KI), en 10 mL de tolueno. Luego, se agregan 7,6 mmol del reactivo de Fórmula (IA) junto con 0,2 equivalentes de una base (Na_2CO_3) y se agita la mezcla por 10 a 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 110°C

durante 8 horas. El avance de la reacción es monitoreado por medio de cromatografía en capa delgada (CCD).

Posteriormente, la mezcla se deja enfriar y se pasa a un embudo de decantación, donde se agregan 10 mL de agua, y se realizan tres extracciones con 10 mL de un disolvente de extracción (diclorometano). Se agrega sulfato de sodio anhidro al extracto resultante para secarlo. Se destila el disolvente de extracción para obtener productos crudos sólidos y posteriormente se purifica el producto de Fórmula (I) con cromatografía en columna de dióxido de silicio como soporte sólido (SiO_2, 70-230 mesh, una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente, 3:1).

***Método 3*:** En un reactor de 50 mL (un balón redondo de dos bocas), se disuelven 15,2 mmol del reactivo de Fórmula (IB), junto con 2,3 equivalentes de sal de yoduro (NaI), en 10 mL de N-metilpirrolidona. Luego, se agregan 7,6 mmol del reactivo de Fórmula (IA) junto con 0,4 equivalentes de una base (Cs_2CO_3) y se agita la mezcla por 10 a 20 minutos a temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 120°C durante 6 horas. El avance de la reacción es monitoreado por medio de cromatografía en capa delgada (CCD).

Posteriormente, la mezcla se deja enfriar y se pasa a un embudo de decantación, donde se agregan 10 mL de agua, y se realizan tres extracciones con 10 mL de un disolvente de extracción (cloroformo). Se agrega sulfato de sodio anhidro al extracto resultante para secarlo. Se destila el disolvente de extracción para obtener productos crudos sólidos y posteriormente se purifica el producto de Fórmula (I) con cromatografía en columna de dióxido de silicio como soporte sólido (SiO_2, 70-230 mesh, una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente, 3:1).

***Método 4*:** En un reactor de 50 mL (un balón redondo de dos bocas), se disuelven 22,8 mmol del reactivo de Fórmula (IB), junto con 1,2 equivalentes de sal de yoduro (KI), en 10 mL de N,N-dimetilformamida. Luego, se agregan 7,6 mmol del reactivo de Fórmula (IA) junto con 0,8 equivalentes de una base (Na_2CO_3) y se agita la mezcla por 10 a 20 minutos a

temperatura ambiente. Luego se calienta la mezcla en un baño de aceite a una temperatura de 120°C durante 6 horas. El avance de la reacción es monitoreado por medio de cromatografía en capa delgada (CCD).

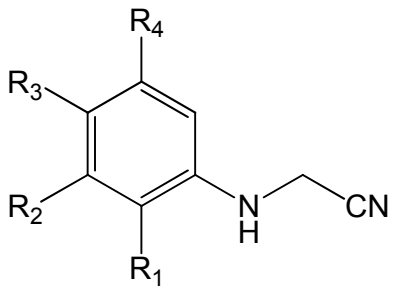
Posteriormente, la mezcla se deja enfriar y se pasa a un embudo de decantación, donde se agregan 10 mL de agua, y se realizan tres extracciones con 10 mL de un disolvente de extracción (acetato de etilo). Se agrega sulfato de sodio anhidro al extracto resultante para secarlo. Se destila el disolvente de extracción para obtener productos crudos sólidos y posteriormente se purifica el producto de Fórmula (I) con cromatografía en columna de dióxido de silicio como soporte sólido (SiO_2, 70-230 mesh, una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo como efluente, 3:1).

La identificación de los productos obtenidos a partir de cualquiera de los procedimientos de la presente invención se realizó por medio de técnicas comúnmente empleadas en la técnica (IR, RMN de ^{1}H y ^{13}C, RMN 2D, y CG-EM).

La simpleza del procedimiento sintético (síntesis directa, libre de catalizadores metálicos, tiempos de reacción cortos, régimen de temperatura suave, tratamiento común y sencillo, facilitad de purificación, etc.) junto a la asequibilidad de los materiales de partida y la estabilidad físico-química de los compuestos de Fórmula (I) hacen que el proceso desarrollado sea eficiente, económicamente viable y ambientalmente seguro.

Compuestos derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I)

En un segundo aspecto, la presente invención hace referencia a los compuestos derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I) obtenidos por el procedimiento anteriormente descrito:



(I)

en donde:

R_1 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

R_2 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; o

R_1 y R_2 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno y alquilo C_{1-4};

R_3 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano;

R_4 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano; y

R_2 y R_3 o R_3 y R_4 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un grupo arilo C_6 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de halógeno;

o sales, solvatos, o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En una modalidad, R_1 es H. En otra modalidad, R_1 es un halógeno seleccionado entre flúor, cloro, boromo o yodo. En otra modalidad, R_1 es un alquilo C_{1-4} seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, un alquilo C_{1-3} seleccionado entre metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, un alquilo C_{1-2} seleccionado entre metilo y etilo, o un alquilo C_1 como metilo. En otra modalidad, R_1 es un haloalquilo C_{1-4} correspondiente a un alquilo C_{1-4} sustituido entre 1 a 9 veces por halógenos seleccionados independientemente entre flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblmente un haloalquilo C_{1-2} seleccionado entre mono-, di- o trifluorometilo, entre mono-, di- o triclorometilo, entre mono-, di- o tribromometilo, entre mono-, di- o triyodometilo, 1- o 2-fluoroetilo, 1- o 2-cloroetilo, 1- o 2-bromoetilo, 1- o 2-yodoetilo, 1,1- o 2,2-difluoroetilo, 1,1- o 2,2-dicloroetilo, 1,1- o 2,2-dibromoetilo, 1,1- o 2,2-diyodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tribromoetilo y 2,2,2-triyodoetilo. En otra modalidad, R_1 es un alcoxilo

C_{1-4} seleccionado entre metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, isobutoxilo y terc-butoxilo, un alcoxilo C_{1-3} seleccionado entre metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo, un alcoxilo C_{1-2} seleccionado entre metoxilo y etoxilo, o un alcoxilo C_1 como metoxilo. En otra modalidad, R_1 es nitro. En otra modalidad, R_1 es ciano. En otra modalidad, R_1 se selecciona entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, trifulorometilo, clorometilo, metoxilo, etoxilo, nitro o ciano, preferiblemente H, cloro, metilo, nitro y ciano.

En una modalidad, R_2 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano, como se definió para R_1. En otra modalidad, R_2 se selecciona entre H, flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxilo, etoxilo, trifluorometilo, ciano, nitro, preferiblemente H, cloro y trifluorometilo.

En una modalidad, R_1 y R_2 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo. En otra modalidad, el grupo fenilo se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados entre cloro, bromo, metilo, etilo, n-propilo, e isopropilo. En otra modalidad, el grupo fenilo se encuentra opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados entre cloro y metilo. En otra modalidad, el grupo fenilo se encuentra opcionalmente sustituido en posiciones 3,4,5, 3,4,6 o 3,5,6, donde las posiciones 1 y 2 corresponden a los átomos a los cuales se encuentran enlazados R_1 y R_2, respectivamente. En otra modalidad, el grupo fenilo se encuentra opcionalmente sustituido en posiciones 3,4, 3,5, 3,6, 4,5, 4,6 o 5,6 donde las posiciones 1 y 2 corresponden a los átomos a los cuales se encuentran enlazados R_1 y R_2, respectivamente. En otra modalidad, el grupo fenilo se encuentra opcionalmente sustituido en posiciones 3, 4, 5, o 6, donde las posiciones 1 y 2 corresponden a los átomos a los cuales se encuentran enlazados R_1 y R_2, respectivamente. En otra modalidad, el grupo arilo se encuentra sin sustituir. En otra modalidad, el grupo arilo en combinación con el anillo de benceno al cual R_1 y R_2 están enlazados forma el grupo 2-aminonaftaleno y 6-bromo-2-aminonaftaleno.

En una modalidad, R_3 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, haloalquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano, como se definió para R_1. En otra modalidad, R_3 se selecciona entre H, fluoro, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, propilo, clorometilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, nitro o ciano, preferbilemente entre H, cloro y metoxilo.

En una modalidad, R_4 es H, halógeno, alquilo C_{1-4}, alcoxilo C_{1-4}, nitro o ciano como se definió para R_1. En otra modalidad, R_4 se selecciona entre H, fluoro, cloro, bromo, metilo, trifluorometilo, metoxilo, etoxilo, nitro o ciano, preferiblemente H.

En una modalidad, R_2. y R_3 o R_3 y R_4 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno. En otra modalidad, R_2. y R_3 o R_3 y R_4 en combinación con los átomos a los cuales están enlazados forman un anillo fenilo sustituido con un átomo de cloro. En otra modalidad, el anillo fenilo formado en combinación con el anillo de benceno al cual R_2 y R_3 o R_3 y R_4 están enlazados, genera la formación de los grupos 2-aminonaftaleno y 5-cloro-2-aminonaftaleno.

En una modalidad preferida de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre:

2-(fenilamino)acetonitrilo;
2-((2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;
2-((4-metoxifenil)amino)acetonitrilo;
2-((4-clorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((2-clorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((3-cloro-2-metilfenil)amino)acetonitrilo;
2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo;
2-((cianometil)amino)benzonitrilo; y
2-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;

o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo, o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I) es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo.

Composiciones insecticidas de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I)

En un tercer aspecto, la invención también hace referencia a una composición insecticida que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, solvato, o mezclas insectidias aceptebales de los mismos, en combinación con al menos un excipiente insecticida aceptable.

En las composiciones insecticidas de la presente invención, el compuesto de Fórmula (I) está presente en una cantidad entre 0,01% y 98% del peso total de la composición. En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insectidas aceptables de los mismos, se agrega en concentraciones entre 2 ppm a 150 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insectidas aceptables de los mismos, se agega en cantidades entre 2 ppm y 145 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insectidas aceptables de los mismos, se agrega en concentraciones entre 3 ppm y 110 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insectidas aceptables de los mismos, se agrega en concentraciones entre 5 ppm y 154 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insectidas aceptables de los mismos, se agrega en concentraciones no mayores a 10 ppm.

Las composiciones insecticidas de la presente invención pueden producirse en forma sólida (por ejemplo, polvos gránulos, geles), en forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, microemulsiones) o en combinación con un excipiente gaseoso, empleando ingredientes comunes en el estado de la técnica. Las composiciones

insecticidas de la presente invención también pueden encapsularse para obtener una liberación controlada en el tiempo.

Cuando la composición insecticida de la presente invención está en forma sólida, el excipiente es, por ejemplo, polvos o gránulos finamente molidos de una arcilla aceptable, como caolín, suelos diatómicos, bentonia, sílice, talco y otros minerales inorgánicos (por ejmplo, carbón activado, carbonato de calcio), donde también es posible seleccionar el material inorgánico a partir de fertilizantes inorgánicos; una sustancia como algodón, seda, lana y celulosa; y una resina sintética como polietileno, polipropileno, poliésteres, poliamidas, polibutadienos, poliestirenos, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacetales, polisulfonas, polieterimidas, copolímeros de los mismos y mezclas de polímeros y/o copolímeros.

Cuando la composición insecticida de la presente invención está en forma líquida, el excipiente es, por ejemplo un hidrocarburo alifático o aromático, como xileno, tolueno, naftaleno, alquilnaftaleno, camfor, queroseno, hexano, ciclohexano y mezclas, y mezclas isoméricas de los mismos; un hidrocarburo halogenado como clorobenceno, diclorometano y dicloroetano; un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol y mezclas de los mismos; éteres como dietilenglicol dimetil éter, dietilenglicol monometil éter, propilenglicol monometil éter, tetrahidrofurano, dioxano y mezclas de los mismos; ésteres como acetato de etilo, acetato de butilo, miristato de isopropilo, adipato de diisobutilo, glutarato de diisobutilo, succinato de diisobutilo, lactato de 2-etilhexilo, polisorbatos y mezclas de los mismos; cetonas como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ciclohexanona y mezclas de los mismos; N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y mezclas de los mismos; carbonatos de alquildieno como carbonato de propileno; aceites vegetales como aceite de soya, aceite de canola, aceite de semilla de algodón, aceites vegetales esenciales como aceite de naranja, aceite de limón y mezclas de los mismos; y agua.

Cuando la composición insecticida de la presente invención está en forma gaseosa, el excipiente es, por ejemplo, gas butano, gas de petróleo licuado, y dióxido de carbono.

Uso de derivados de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I)

En un cuarto aspecto, la invención hace referencia al uso de los compuestos de Fórmula (I), sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, y/o de las composiciones que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, para el control poblacional de mosquitos vectores de enfermedades para el ser humano y animales.

En una modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Malaria, Dengue, Fiebre Amarilla, Zika, Chikungunya, Mayaro, *Dirofilaria immitis*, Encefalitis del Valle Murray, Virus del Río Ross, Virus del Valle Cache, *Plasmodium gallinaceum*, Virus del Cañón Jamestown, Virus de Bunyamwera, Virus de Encefalitis de California, Encefalitis Equina del Este, Encefalitis de San Luis, Virus de Sindbis, Encefalitis de LaCrosse, Encefalitis Equina del Oeste, Virus de Encefalitis Equina Venezolana, Virus Trivittatus, *Wuchereira bancrofti*, Virus de la Selva Barmah, Virus Kunjin, Encefalitis Japonesa, Meningitis, Urticaria, Virus Usutu o Virus del Nilo del Oeste. En otra modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Malaria, Dengue, Fiebre Amarilla, Zika, Chikungunya o Virus del Nilo del Oeste. En otra modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Dengue, Zika, Mayaro y Chikungunya.

En una modalidad, el mosquito es del género *Aedes*. En otra modalidad, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*, *Aedes africanus*, *Aedes albopictus*, *Aedes atropalpus*, *Aedes cantator*, *Aedes cinereus*, *Aedes fulvus*, *Aedes grossbecki*, *Aedes hensilli*, *Aedes infirmatus*, *Aedes intrudens*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes melanimon*, *Aedes polynesiensis*, o *Aedes vexans*. En otra modalidad, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, o *Aedes vexans*. En otra modalidad, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*. En otra modalidad, el mosquito es *Aedes aegypti* cepas Rockefeller y cepa salvaje Piedecuesta.

En otra modalidad, el mosquito es un vector de enfermedades para el ser humano y animales domésticos, perteneciente a cualuiqera de los géneros *Anopheles*, *Coquillettidia*,

Culex, *Culiseta*, *Mansonia*, *Ochlerotatus*, *Psorophora*, *Uranotaenia*, *Wyeomyia*, *Orthopodomyia*, *Deinocerites* y *Toxorhynchites*.

En una modalidad, el compuesto a ser usado como larvicida del mosquito es seleccionado entre:

2-(fenilamino)acetonitrilo;
2-((2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;
2-((4-metoxifenil)amino)acetonitrilo;
2-((4-clorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((2-clorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo;
2-((3-cloro-2-metilfenil)amino)acetonitrilo;
2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo;
2-((cianometil)amino)benzonitrilo; y
2-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;

o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto a ser usado como larvicida del mosquito es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo, o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto a ser usado como larvicida del mosquito es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo.

<u>Método de control poblacional del mosquito</u>

En un quinto aspecto, la invención hace referencia a un método para el control poblacional del mosquito, que comprende principalmente los pasos de:

d- identificar un criadero de mosquitos;
e- identificar la etapa de ciclo de vida del criadero; y

f- aplicar un derivado de 2-(arilamino)acetonitrilo de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, sobre dicho criadero.

En una modalidad, el criadero de mosquitos se encuentra en un recinto cerrado, como el hogar, escuelas, granjas, oficinas y otros espacios públicos, o en ambientes abiertos como jardines, parques y superficies de uso agrícola. El criadero de mosquitos también puede ser un estanque natural o artificial de agua estancada. Más particularmente, el criadero de mosquito puede ser agua estancada en recipientes del hogar o la industria, como canecas, ollas, tanques de agua, lavaderos, embalses, neumáticos, floreros, estanques, botellas, construcciones y formaciones rocosas ubicadas en las cercanías de las zonas urbanas y semiurbanas. El criadero también puede ser un depósito de agua natural como charcos, pozos, lagos, etc. El criadero también puede ser un objeto, como tejidos, sábanas, tapetes, muebles, cobijas, fundas, colchones, limpiones, etc. El criadero de mosquitos también puede ser el aire presente en cualquiera de los espacios ya mencionados, o la superficie de tales espacios.

En una modalidad, el criadero es de mosquitos vectores de enfermedades para el ser humano y animales. En otra modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Malaria, Dengue, Fiebre Amarilla, Zika, Chikungunya, Mayaro, *Dirofilaria immitis*, Encefalitis del Valle Murray, Virus del Río Ross, Virus del Valle Cache, *Plasmodium gallinaceum*, Virus del Cañón Jamestown, Virus de Bunyamwera, Virus de Encefalitis de California, Encefalitis Equina del Este, Encefalitis de San Luis, Virus de Sindbis, Encefalitis de LaCrosse, Encefalitis Equina del Oeste, Virus de Encefalitis Equina Venezolana, Virus Trivittatus, *Wuchereira bancrofti*, Virus de la Selva Barmah, Virus Kunjin, Encefalitis Japonesa, Meningitis, Urticaria, Virus Usutu o Virus del Nilo del Oeste. En otra modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Malaria, Dengue, Fiebre Amarilla, Zika, Chikungunya, Mayaro o Virus del Nilo del Oeste. En otra modalidad, la enfermedad transmitida por el mosquito es Dengue, Zika, Mayaro o Chikungunya.

En una modalidad, el criadero de mosquitos es un criadero de mosquito del género *Aedes*. En otra modalidad, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes*

africanus, *Aedes atropalpus*, *Aedes cantator*, *Aedes cinereus*, *Aedes fulvus*, *Aedes grossbecki*, *Aedes hensilli*, *Aedes infirmatus*, *Aedes intrudens*, *Aedes luteocephalus*, *Aedes melanimon*, *Aedes polynesiensis*, o *Aedes vexans*. Particularmente, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, o *Aedes vexans*. En otra modalidad, el mosquito es de la especie *Aedes aegypti*. En otra modalidad, el mosquito es *Aedes aegypti* cepa Rockefeller y cepa salvaje Piedecuesta.

En una modalidad, el mosquito es un vector de enfermedades para el ser humano y animales domésticos, perteneciente a cualuiqera de los géneros *Anopheles*, *Coquillettidia*, *Culex*, *Culiseta*, *Mansonia*, *Ochlerotatus*, *Psorophora*, *Uranotaenia*, *Wyeomyia*, *Orthopodomyia*, *Deinocerites* y *Toxorhynchites*.

En una modalidad, la etapa de ciclo de vida del criadero de mosquitos es, mayoritariamente, la etapa larval. En otra modalidad, la etapa de ciclo de vida del criadero de mosquitos es, mayoritariamente, la etapa larval en el primer, segundo, tercer o cuarto instar. Más particularmente, la etapa de ciclo de vida del criadero de mosquitos es, mayoritariamente, la etapa larval en segundo o tercer instar. Más particularmente, la etapa de ciclo de vida del criadero de mosquitos es, mayoritariamente, la etapa larval en tercer instar.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, se aplica directamente al criadero, solo o en una composición insecticida que comprende dicho compuesto y al menos un excipiente insecticida aceptable. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, se aplica alrededor del criadero, solo o en una composición insecticida que comprende dicho compuesto y al menos un excipiente insecticida aceptable. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, se aplica directamente y alrededor del criadero solo o en una composición insecticida que comprende dicho compuesto y al menos un excipiente insecticida aceptable.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, se aplica solo o en una composición insecticida que comprende dicho compuesto y al menos un excipiente insecticida aceptable, cada 2, 4, 6, 8, 12, 24 o 48 horas. En otra modalidad el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se aplica cada 6, 8, 12 o 24 horas. En otra modalidad, el compuestó de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se aplica cada 24 horas.

En una modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos, se agrega en concentraciones entre 2 ppm a 150 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se agega en cantidades entre 2 ppm y 145 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se agrega en concentraciones entre 3 ppm y 110 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se agrega en concentraciones entre 5 ppm y 154 ppm. En otra modalidad, el compuesto de Fórmula (I), o sales, solvatos o mezclas del mismo, se agrega en concentraciones no mayores a 10 ppm.

En una modalidad, se identificó un criadero de mosquitos de la especie *Aedes aegypti* en un cuerpo de agua estancado en un ambiente exterior semiurbano, del cual se tomó una muestra y se identificaron distintas etapas del ciclo de vida del mosquito, principalmente, larvas de tercer instar. Se aplicó un compuesto de la Fórmula (I) disuelto en agua en una concentración seleccionada entre 4,78 ppm, 7,28 ppm, 9,59 ppm, 12,10 ppm, 19,4 ppm, 67,4 ppm, 142,9 ppm y 144,4 ppm. Al cabo de un tiempo entre 6 y 48 horas se observó que la mayoría de mosquitos del criadero habían muerto, en su mayoría dichas larvas en tercer instar.

En una modalidad, el compuesto a ser aplicado sobre el criadero de mosquitos es seleccionado entre:

2-(fenilamino)acetonitrilo;

2-((2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;

2-((4-metoxifenil)amino)acetonitrilo;

2-((4-clorofenil)amino)acetonitrilo;

2-((2-clorofenil)amino)acetonitrilo;

2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo;

2-((3-cloro-2-metilfenil)amino)acetonitrilo;

2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo;

2-((cianometil)amino)benzonitrilo; y

2-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetonitrilo;

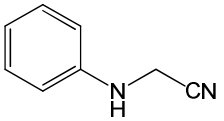
o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto a ser aplicado sobre el criadero de mosquitos es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo, o sales, solvatos o mezclas insecticidas aceptables de los mismos.

En otra modalidad, el compuesto a ser aplicado sobre el criadero de mosquitos es seleccionado entre 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo y 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo.

EJEMPLOS

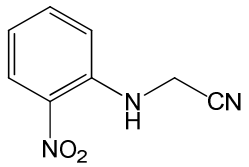
<u>Ejemplo 1. 2-(fenilamino)acetonitrilo</u>



Compuesto preparado según el método de la invención a partir de anilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (11,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 592 mg (4,48 mmol) de un sólido marrón, con un rendimiento de 59%; R_f= 0,56 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 36-39 °C. IR (Disco de KBr): 3384 $\nu_{(-NH)}$, 3032 $\nu_{(=CHAr)}$, 1600 $\nu_{(CH_2)}$, 1512 $\nu_{(C-N)}$, 1492 $\nu_{(C-N-C)}$ cm^{-1}. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,30-7,26 (2H, m, 6 y 8-H_{Ar}), 6,92-6,88 (1H, m, 7-H_{Ar}), 6,72 (1H, d, J = 1,0 Hz, 9-H_{Ar}), 6,70 (1H, d, J = 0,9 Hz, 5-H_{Ar}), 4,07 (2H, s, -CH_2-), 3,79 (1H, br, s, NH). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$),

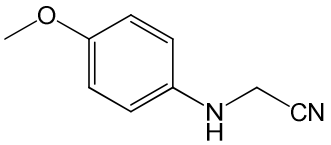
$\delta_{(ppm)}$: 145,0, 129,6 (2C, +), 120,0 (+), 117,1, 113,6 (2C, +), 32,6 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 19,7 min; m/z (%): 132 ($M^{+\cdot}$, 100), 131 (56), 92 (53), 77 (39), 65 (36). Fórmula molecular: $C_8H_8N_2$ (P.M.: 132,17 g/mol).

Ejemplo 2. 2-((2-nitrofenil)amino)acetonitrilo



Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 2-nitroanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (8,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1211 mg (6,84 mmol) de un sólido amarillo con un rendimiento de 90%; R_f= 0,43 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 134-137 °C. IR (Disco de KBr): 3388 $\nu_{(-NH)}$, 2916 $\nu_{(=CHAr)}$, 1612 $\nu_{(CH_2)}$, 1570 $\nu_{(C-N)}$, 1498 $\nu_{(C-N-C)}$, 1330 $\nu_{(N=O)_2}$, 740 $\nu_{(C-NO_2)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,38 (1H, dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 7-H_{Ar}), 6,77-6,73 (1H, m, 6-H_{Ar}), 6,08 (1H, d, J = 8,6 Hz, 8-H_{Ar}), 6,06-6,02 (1H, m, 5-H_{Ar}), 3,46 (2H, d, J = 6,5 Hz, -CH_2-), 0,80 (1H, br, s, NH). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 142,6, 136,9 (+), 133,8, 127,3 (+), 118,3 (+), 115,6, 113,3 (+), 31,5 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 23,1 min; m/z (%): 177 ($M^{+\cdot}$, 56), 105 (100), 102 (45), 77 (38), 104 (29). Fórmula molecular: $C_8H_7N_3O_2$ (P.M.: 177,16 g/mol).

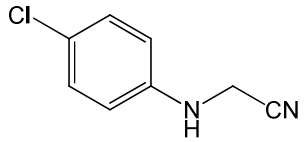
Ejemplo 3. 2-((4-metoxifenil)amino)acetonitrilo



Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 4-metoxianilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (15,2 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 394 mg (2,43 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 32%; R_f= 0,43 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 70-73 °C. IR (Disco de KBr): 3340 $\nu_{(-NH)}$, 2960 $\nu_{(=CHAr)}$, 2835 $\nu_{(-CH_3)}$, 1508 $\nu_{(CH_2)}$, 1463 $\nu_{(C-N)}$, 1431 $\nu_{(C-N-C)}$, 1234 $\nu_{(C-O-C)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 6,86-6,84 (2H, m, 6 y 8-H_{Ar}), 6,70-6,68 (2H, m, 5 y 9-H_{Ar}), 4,04 (2H, d, J = 6,6 Hz, -CH_2-), 3,77 (3H, s, -OCH_3), 1,25 (1H, br, s, NH). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 153,9, 138,9, 117,3, 115,4 (2C, +), 115,1 (2C, +), 55,7 (+), 33,8 (-). CG-

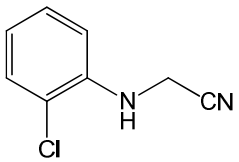
EM: $t_{R:}$ 21,4 min; m/z (%): 162 ($M^{+\cdot}$, 91), 122 (100), 147 (76), 121 (24), 161 (20). Fórmula molecular: $C_9H_{10}N_2O$ (P.M.: 162,19 g/mol).

Ejemplo 4. 2-((4-clorofenil)amino)acetonitrilo



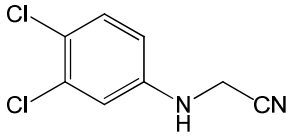
Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 4-cloroanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (22,8 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 859 mg (5,16 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 68%; R_f = 0,56 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 65-67 °C. IR (Disco de KBr): 3408 $\nu_{(-NH)}$, 2978 $\nu_{(=CHAr)}$, 1597 $\nu_{(CH_2)}$, 1498 $\nu_{(C-N)}$, 1425 $\nu_{(C-N-C)}$, 815 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,24-7,20 (2H, m, 6 y 8-H_{Ar}), 6,65-6,61 (2H, m, 5 y 9-H_{Ar}), 4,07 (2H, s, -CH_2-), 3,72 (1H, br, s, N*H*). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 143,6, 129,5 (2C, +), 124,9, 116,8, 114,8 (2C, +), 32,7 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 21,3 min; m/z (%): 166 ($M^{+\cdot}$, 99), 126 (100), 99 (43), 128 (36), 168 (35). Fórmula molecular: $C_8H_7ClN_2$ (P.M.: 166,61 g/mol).

Ejemplo 5. 2-((2-clorofenil)amino)acetonitrilo



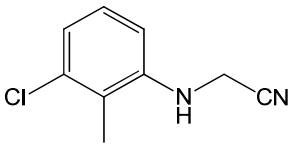
Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 2-cloroanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (11,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1126 mg (6,76 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento de 89%; R_f = 0,7 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). IR (Disco de KBr): 3398 $\nu_{(-NH)}$, 2979 $\nu_{(=CHAr)}$, 1597 $\nu_{(CH_2)}$, 1504 $\nu_{(C-N)}$, 1438 $\nu_{(C-N-C)}$, 742 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,32 (1H, dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 8-H_{Ar}), 7,25-7,22 (1H, m, 6-H_{Ar}), 6,81 (1H, td, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 7-H_{Ar}), 6,76 (1H, dd, *J* = 8,1, 1,3, 5-H_{Ar}), 4,72 (1H, br, s, N*H*), 4,15 (2H, s, -CH_2-). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 141,1, 129,6 (+), 128,1 (+), 120,2, 119,9 (+), 116,6, 111,6 (+), 32,1 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 18,9 min; m/z (%): 166 ($M^{+\cdot}$, 100), 126 (76), 99 (48), 165 (44), 168 (34). Fórmula molecular: $C_8H_7ClN_2$ (P.M.: 166,61 g/mol).

Ejemplo 6. 2-((3,4-diclorofenil)amino)acetonitrilo



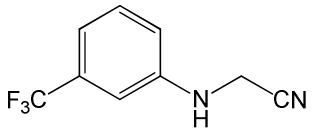
Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 3,4-dicloroanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (8,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 472 mg (2,35 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 31%; R_f = 0,42 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 95-98 °C. IR (Disco de KBr): 3361 $\nu_{(-NH)}$, 2978 $\nu_{(=CHAr)}$, 1598 $\nu_{(CH_2)}$, 1512 $\nu_{(C-N)}$, 1469 $\nu_{(C-N-C)}$, 844 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,29 (1H, d, *J* = 4,5 Hz, 6-H_{Ar}), 6,79 (1H, d, *J* = 2,8 Hz, 9-H_{Ar}), 6,54 (1H, dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 5-H_{Ar}), 4,15 (1H, br, s, N*H*), 4,08 (2H, d, *J* = 5,6 Hz, -CH_2-). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 144,6, 133,4, 131,1 (+), 123,1, 116,3, 115,1 (+), 113,2 (+), 32,6 (-). CG-EM: t_R: 24,4 min; m/z (%): 200 ($M^{+\cdot}$, 100), 160 (84), 202 (65), 162 (57), 133 (27). Fórmula molecular: $C_8H_6Cl_2N_2$ (P.M.: 201,05 g/mol).

Ejemplo 7. 2-((3-cloro-2-metilfenil)amino)acetonitrilo



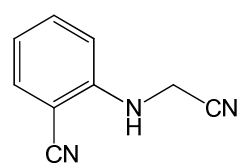
Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 3-cloro-2-metilanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (15,2 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1000 mg (5,54 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 73%; R_f= 0,58 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 62-64 °C. IR (Disco de KBr): 3415 $\nu_{(-NH)}$, 3076 $\nu_{(=CHAr)}$, 2920 $\nu_{(-CH_3)}$, 1579 $\nu_{(CH_2)}$, 1508 $\nu_{(C-N)}$, 1460 $\nu_{(C-N-C)}$, 763 $\nu_{(C-Cl)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,11 (1H, td, *J* = 8,1, 0,4 Hz, 6-H_{Ar}), 6,94 (1H, dd, *J* = 8,0, 0,6 Hz, 7-H_{Ar}), 6,60 (1H, d, *J* = 8,1 Hz, 5-H_{Ar}), 4,14 (2H, s, -CH_2-), 4,01 (1H, br, s, N*H*), 2,22 (3H, s, -CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 144,4, 135,2, 127,5 (+), 121,4, 120,8 (+), 116,9, 109,0 (+), 32,7 (-), 13,5 (+). CG-EM: t_R: 21,9 min; m/z (%): 180 ($M^{+\cdot}$, 63), 140 (100), 142 (37), 77 (26), 182 (21). Fórmula molecular: $C_9H_9ClN_2$ (P.M.: 180,63 g/mol).

Ejemplo 8. 2-((3-(trifluorometil)fenil)amino)acetonitrilo



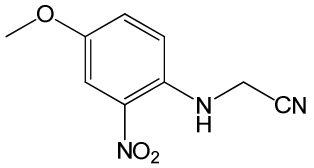
Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 3-triflurometilanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (22,8 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 942 mg (4,71 mmol) de un aceite amarillo, con un rendimiento de 62%; R_f = 0,6 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). IR (Disco de KBr): 3388 $\nu_{(-NH)}$, 2989 $\nu_{(=CHAr)}$, 1616 $\nu_{(CH_2)}$, 1519 $\nu_{(C-N)}$, 1496 $\nu_{(C-N-C)}$, 1112 $\nu_{(C-F)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,36 (1H, td, J = 7,6, 3,7 Hz, 6-H_{Ar}), 7,14-7,10 (1H, m, 7-H_{Ar}), 6,90 (1H, d, J = 1,7 Hz, 9-H_{Ar}), 6,85 (1H, dd, J = 8,2, 2,5, 5-H_{Ar}), 4,30 (1H, br, s, NH), 4,12 (2H, d, J = 6,5 Hz, -CH_2-). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 145,4, 132,1, 131,8, 130,2 (+), 125,4 (+), 122,7, 116,5 (+), 110,1 (+), 32,4 (-). CG-EM: t_R: 17,7 min; m/z (%): 200 ($M^{+\cdot}$, 100), 199 (70), 174 (49), 160 (34), 145 (28). Fórmula molecular: $C_9H_7F_3N_2$ (P.M.: 200,16 g/mol).

Ejemplo 9. 2-((cianometil)amino)benzonitrilo



Compuesto preparado según el método de la invención a partir de antranilonitrilo (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (11,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 392 mg (2,50 mmol) de un sólido beige, con un rendimiento de 33%; R_f = 0,46 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 114-117 °C. IR (Disco de KBr): 3377 $\nu_{(-NH)}$, 2985 $\nu_{(=CHAr)}$, 2198 $\nu_{(-CN)}$ 1602 $\nu_{(CH_2)}$, 1517 $\nu_{(C-N)}$, 1458 $\nu_{(C-N-C)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,54 (1H, dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 8-H_{Ar}), 7,49 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz, 6-H_{Ar}), 6,89 (1H, td, J = 7,7, 0,8 Hz, 7-H_{Ar}), 6,81 (1H, d, J = 8,4, 5-H_{Ar}), 5,14 (1H, br, s, NH), 4,21 (2H, d, J = 6,6 Hz, -CH_2-). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 147,6, 134,7 (+), 133,3 (+), 119,3 (+), 117,2, 116,0, 111,1 (+), 97,8, 31,8 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 22,1 min; m/z (%): 157 ($M^{+\cdot}$, 100), 103 (91), 130 (61), 129 (54), 156 (41). Fórmula molecular: $C_9H_7N_3$ (P.M.: 157,18 g/mol).

Ejemplo 10. 2-((4-metoxi-2-nitrofenil)amino)acetonitrilo



Compuesto preparado según el método de la invención a partir de 4-metoxi-2-nitroanilina (7,6 mmol) y bromoacetonitrilo (8,4 mmol). Después de cromatografía en columna se obtuvieron 1338 mg (6,46 mmol) de un sólido anaranjado, con un rendimiento de 85%; R_f= 0,45 (3:1 éter de petróleo/acetato de etilo). p.f.= 108-112 °C. IR (Disco de KBr): 3381 $\nu_{(-NH)}$, 2945 $\nu_{(=CHAr)}$, 2842 $\nu_{(-CH_3)}$, 1573 $\nu_{(CH_2)}$, 1504 $\nu_{(C-N)}$, 1400 $\nu_{(C-N-C)}$, 1323 $\nu_{(N=O)_2}$, 1222 $\nu_{(C-O-C)}$, 756 $\nu_{(C-NO_2)}$ cm^{-1}. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 7,70 (1H, d, *J* = 3,0 Hz, 8-H_{Ar}), 7,63 (1H, dt, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 6-H_{Ar}), 7,29 (1H, ddd, *J* = 8,4, 2,9, 1,4 Hz, 5-H_{Ar}), 4,30 (2H, d, *J* = 6,1 Hz, -CH_2-), 3,82 (3H, s, -OCH_3), 3,58 (1H, br, s, N*H*). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), $\delta_{(ppm)}$: 151,6, 147,3, 137,7, 126,4 (+), 119,8, 114,7 (+), 108,6 (+), 56,0 (+), 31,8 (-). CG-EM: $t_{R:}$ 26,4 min; m/z (%): 207 ($M^{+\cdot}$, 100), 135 (62), 118 (61), 159 (34), 106 (30). Fórmula molecular: $C_9H_9N_3O_3$ (P.M.: 207,19 g/mol).

Ejemplo 11. Actividad larvicida de los compuestos de Fórmula (I)

El potencial insecticida de los 2-(arilamino)acetonitrilos obtenidos en la presente invención se determinó por primera vez al evaluar su actividad larvicida frente a larvas de tercer instar de *Aedes aegypti* cepa Piedecuesta (una cepa tipo salvaje altamente resistente al malatión, y moderadamente al clorpirifos) y *Ae. aegypti* cepa Rockefeller (Cepa de referencia usada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades-CDC alrededor del mundo).

La bioevaluación de estos compuestos se realizó siguiendo el protocolo de la Organización Mundial de la Salud, analizando sus CL_{50} (concentración letal sobre el 50% de la población) y CL_{95} (concentración letal sobre el 95% de la población) y comparando los controles positivos (insecticidas comerciales - malatión, temefos, clorpirifos, fentión, fenitrotión, y etilbromofos) en larvas de *A. aegypti*, cepas Piedecuesta y Rockefeller como se observa en la Tabla 1.

Los mosquitos adultos fueron mantenidos con un fotoperiodo de 14:12 horas de luz artificial y oscuridad, respectivamente, a una temperatura de 26,4±0,7 ºC y 73,1±4,2 % de humedad relativa. Se alimentaron de forma permanente con solución de sacarosa al 10%, y tres veces por semana se les suministró sangre. Para alimentar las larvas se usó PURINA® DOG CHOW CACHORROS® (mezcla de Maíz, Harina de Soya, Harina de Gluten de Maíz, Grasa Animal y/o aceite vegetal estabilizado con antioxidantes (BHT, BHA y/o TBHQ), Harina de vísceras de Pollo, Trigo, Harina de pescado, Harina de Carne y Hueso, Arroz partido, Digesto animal, Inulina, Leche en polvo, Banano deshidratado, Banano deshidratado, Sal, Fosfato bicálcico, Vitamina E, Acido Ascórbico (fuente de vitamina C), L-lisina, Metionina, Cloruro de Colina, Carbonato de Calcio, Cloruro de Potasio, Colores artificiales (Rojo # 40, Amarillo # 5, Azul # 2), Dióxido de titanio, Sulfato de zinc, Sulfato ferroso, Suplementos vitamínicos (A, D-3, B-12), Sulfato de manganeso, Niacina, Pantotenato de calcio, Suplemento de riboflavina, Clorhidrato de piridoxina, Sulfato de cobre, Mononitrato de tiamina, Ácido Fólico, Iodato de Calcio, Selenito de Sodio), y el agua usada en todos los procesos, eclosión, cría y bioensayos, es AGUA BRISA® comercial aireada por 48 horas para eliminar los residuos de cloro u ozono disuelto. En todos los bioensayos se usaron larvas en tercer instar tardío.

Se prepara una solución madre de los 2-(arilamino)acetonitrilos de Fórmula (I) de 10,000 ppm en dimetilsulfoxido o etanol analítico, y a partir de ésta, se hacen concentraciones seriadas desde 0,245 ppm hasta 250 ppm en agua. Lotes de 25 larvas fueron transferidas a recipientes plásticos y se les adicionó 175 mL de las soluciones stock (soluciones de concentración 250 ppm, 125 ppm, 62,5 ppm, 31,25 ppm, 15,6 ppm, 7,8 ppm, 3,9 ppm, 1,95 ppm, 0,98 ppm, 0,49 ppm, 0,245 ppm). Pasadas las 2, 4, 6, 8, 12, 24 y 48 horas de exposición se observan los estados de daño, muerte o alteración fisiológica en las larvas expuestas a cada concentración. Se consideran larvas muertas a aquellas que al ser tocadas delicadamente con una pipeta de plástico no presenten movimientos; las larvas inmóviles, las incapaces de elevarse a la superficie o que no muestren la reacción de buceo característico cuando se perturba el agua, también se contaran como larvas muertas.

Para los ensayos se usan recipientes desechables de plástico con una profundidad de 5 cm. Para cada concentración de larvicida se usan cinco lotes de 25 larvas, y se realizan tres réplicas. Se realiza un número igual de controles positivos utilizando la misma agua para los ensayos, y controles negativos usando el disolvente de prueba. Si en los controles se presenta alguna mortalidad, el bioensayo se descarta, y se repite en su totalidad. Cada repetición se hace en semanas diferentes.

Para determinar la susceptibilidad a los larvicidas comerciales se realizan ensayos con cada uno de los insecticidas de referencia propuestos por la organización mundial de la salud: temefos, etilbromofos, clorpirifos, malatión, fentión, fenitrotión. Para estos insecticidas se prepararon soluciones stock en concentraciones seriadas así: para el malatión desde 10 hasta 0,1 ppm, para los demás insecticidas desde 2 hasta 0,000125 ppm. Con los datos de concentración vs % de mortalidad se realizan los cálculos de CL_{50} CL_{95} y los parámetros estadísticos usando el método de regresión logarítmica Probit, en el programa IBSS spss statistics 19 para Windows 10.

De acuerdo al grado de toxicidad, los compuestos se clasifican en: extremadamente tóxicos si poseen una $CL_{50/95} < 10$ ppm; en muy tóxicos si tienen $CL_{50/95}$ entre 10 ppm y 100 ppm; en moderadamente tóxicos si tienen $CL_{50/95}$ entre 100 ppm y 1000 ppm, y no tóxicos si tienen $CL_{50/95} > 1000$ ppm.

Tabla 1. Actividad larvicida de compuestos de Fórmula (I) frente a larvas de *Ae. aegypti* cepa Piedecuesta y cepa Rockefeller en tercer instar.

Compuesto	Cepa Piedecuesta		Cepa Rockefeller		RR_{50}	RR_{95}
	CL_{50} (ppm) (95% CI)	CL_{95} (ppm) (95% CI)	CL_{50} (ppm) (95% CI)	CL_{95} (ppm) (95% CI)		
Ej. 1	50.7 (49.6-51.8)	67.4 (65.9-68.9)	30.1 (29.4-30.8)	62.1 (61.4-62.8)	1.68	1.09
Ej. 2	>100	>100	>100	>100	-	-
Ej. 3	108.1 (106.2-110.0)	144.4 (142.0-146.6)	107.8 (106.1-109.5)	145.8 (143.9-147.7)	1.00	0.99
Ej. 4	6.62 (6.2-7.0)	12.10 (11.7-12.5)	5.16 (4.93-5.39)	11.9 (11.4-12.4)	1.28	1.02
Ej. 5	14.4 (14.2-14.6)	19.4 (19.1-19.7)	9.92 (9.76-10.1)	18.6 (18.1-19.1)	1.45	1.04
Ej. 6	2.94 (2.81-3.07)	4.78 (4.68-4.88)	1.38 (1.32-1.44)	2.79 (2.76-2.82)	2.13	1.71
Ej. 7	6.66 (6.53-6.79)	9.59 (9.46-9.72)	6.79 (6.71-6.87)	9.80 (9.62-9.98)	0.98	0.98
Ej. 8	3.55 (3.49-3.62)	7.28 (7.14-7.42)	2.50 (2.36-2.64)	7.97 (7.25-8.69)	1.42	0.91
Ej. 9	98.7 (98.7-100.9)	142.9 (140.8-145.0)	97.7 (96.0-99.4)	143.7 (141.3-146.1)	1.01	0.99
Malatión	0.982 (0.925-1.039)	6.88 (6.76-7.00)	0.072 (0.070-0.075)	0.429 (0.426-0.432)	13.6	16.0
Temefos	0.0139 (0.0136-0.0141)	0.0378 (0.0373-0.0383)	0.00516 (0.00495-0.00537)	0.0294 (0.0283-0.0305)	2.69	1.29
Clorpirifos	0.0312 (0.0303-0.0321)	0.0884 (0.0809-0.0959)	0.0021 (0.0020-0.0022)	0.0051 (0.0041-0.0061)	14.6	17.2
Fentión	0.0052 (0.0051-0.0053)	0.0182 (0.0172-0.0192)	0.0045 (0.0044-0.0046)	0.0155 (0.0153-0.0157)	1.16	1.17
Fenitrotión	0.012 (0.0117-0.0123)	0.046 (0.0437-0.0483)	0.00476 (0.00462-0.00490)	0.0153 (0.0152-0.0154)	2.52	3.01
Etilbromofos	0.146 (0.1372-0.1549)	0.640 (0.618-0.662)	n.t	n.t	-	-

Relaciones de resistencia (RR_{50} y RR_{95}): CL_{50} o CL_{95} de la cepa resistente (cepa Piedecuesta)/CL_{50} o CL_{95} de la cepa Rockefeller.
95% CI: intervalo de confianza del 95%.
n.t: no probado.

Los 2-(arilamino)acetonitrilos obtenidos aún no se utilizan comercialmente para controlar la propagación de los mosquitos, y mostraron ser efectivos larvicidas en mosquitos *Ae. Aegypti*, principales vectores de los virus causantes del Dengue, Chikungunya, Mayaro y Zika. Adicionalmente, algunos de estos compuestos demostraron una potente actividad insecticida no sólo en la cepa de referencia (cepa Rockefeller), sino que también en una cepa salvaje (cepa Piedecuesta) de *Ae. aegypti* altamente resistente a malatión y al clorpirifos (Tabla 1).

Se destaca además que durante este estudio no se evidenció resistencia a los 2-(arilamino)acetonitrilos de la invención. Al calcular las relaciones de resistencia media (RR_{50}) de las larvas a los insecticidas comerciales y al compuesto más activo, se encontró que las larvas tratadas con este compuesto tienen alta susceptibilidad y poca resistencia ($RR_{50} < 5$) en comparación con el malatión y clorpirifos con RR_{50} de 13,6 y 14,9, respectivamente (Tabla 1), lo que garantiza su efectividad y eficacia en el control del mosquito *Ae. aegypti.* Es de destacar además que los valores de RR_{50} de los compuestos de los Ejemplos 6 y 8 son de 2,1 y 1,4, respectivamente, mientras que para el malatión y el clorpirifos es de 13,6 y 14,6, respectivamente. Asimismo, otros compuestos de la invención presentan una actividad larvicida comparable con los insceticidas comercialmente disponibles y valores de RR superiores a algunos insecticidas comerciales, especialmente malatión y clorpirifos.

Adicionalmente, es de resaltar que los compuestos de la presente invención no comprenden grupos fosforados, sulfurados o altamente clorados, lo que implica una menor toxicidad para los humanos, animales y demás seres vivos que desarrollan sus actividades en el mismo entorno en el que se ubican los criaderos de mosquito.

Esto demuestra claramente que los compuestos de Fórmula (I) de la invención pueden ser usados para disminuir eficientemente la población de mosquitos transmisores de enfermedades, con impactos reducidos en los costos económicos y ambientales de su producción.