



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 369 551**

51 Int. Cl.:
A01N 43/40 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08781496 .8**
96 Fecha de presentación : **08.07.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2166851**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2010**

54 Título: **Aumento del vigor de las plantas.**

30 Prioridad: **20.07.2007 US 961319 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2011

73 Titular/es: **DOW AGROSCIENCES L.L.C.**
9330 Zionsville Road
Indianapolis 46268-1054, US

72 Inventor/es: **Babcock, Jonathan**

74 Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 369 551 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aumento del vigor de las plantas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisoria de los Estados Unidos 60/961.319, presentada el 20 de Julio de 2007.

Campo de la invención

La invención descrita en este documento se refiere al campo de los plaguicidas, su uso para controlar plagas y su uso para aumentar el vigor de las plantas.

Antecedentes de la invención

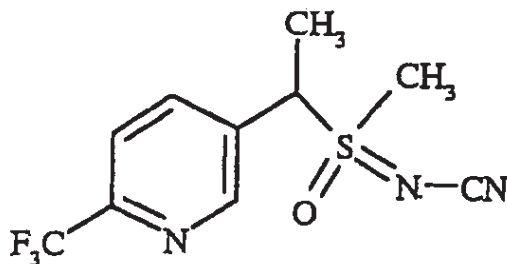
10 Las plagas causan millones de muertes humanas en el mundo cada año. Además, existen más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden a billones de dólares norteamericanos cada año. Las termitas causan daños a varias estructuras tales como los hogares. Estas pérdidas generadas por los daños causados por las terminas ascienden a billones de dólares norteamericanos cada año.
15 Como apunte final, las plagas de los alimentos almacenados comen y adulteran los alimentos almacenados. Estas pérdidas de los alimentos almacenados ascienden a billones de dólares norteamericanos cada año, pero lo que es más importante, privan a las personas de los alimentos requeridos.

20 Existe una necesidad aguda por nuevos plaguicidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los plaguicidas de uso corriente. Cientos de especies de insectos son resistentes a uno o más plaguicidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los plaguicidas más antiguos, tales como DDT, los carbamatos, y los organofosfatos, es bien conocida. Sin embargo, incluso se ha desarrollado resistencia a algunos de los plaguicidas más recientes. Por lo tanto, existe una necesidad por nuevos plaguicidas y, en particular, por plaguicidas que tengan nuevos modos de acción. Además, se necesitan especialmente plaguicidas que puedan aumentar el vigor de las plantas.

Compendio de la invención

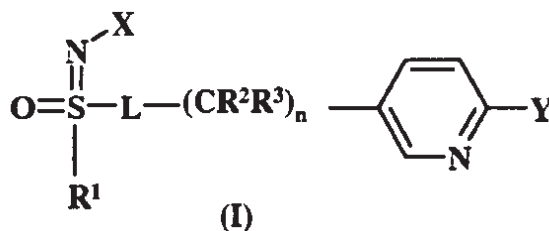
La invención se refiere a:

25 Un proceso para aumentar el peso de aquella porción de una planta que está bajo la tierra, dicho proceso comprende remojar una semilla, que pueda germinar y comenzar a transformarse en dicha planta, en una solución que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula



en el que dicho remojo ocurre antes de que dicha semilla sea plantada.

30 La descripción se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

X representa NO₂, CN o COOR⁴;

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

R¹ representa alquilo (C₁-C₄);

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

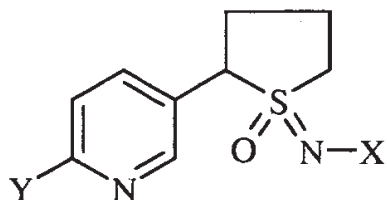
n es un número entero de 0-3;

Y representa haloalquilo (C₁-C₄); y

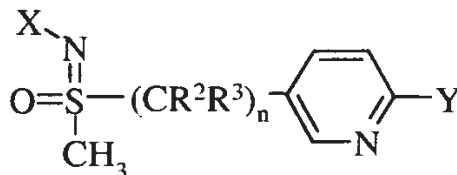
5 R⁴ representa alquilo (C₁-C₃).

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

- (1) Compuestos de la fórmula (I) en la que X es NO₂, o CN, más preferiblemente CN.
- (2) Compuestos de la fórmula (I) en la que Y es CF₂.
- (3) Compuestos de la fórmula (I) en la que R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo.
- 10 (4) Compuestos de la fórmula (I) en la que R¹, S y L tomados en conjunto forman un anillo de 5 miembros saturado, y n es 0, es decir, que tiene la estructura



- (5) Compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ representa CH₃ y L representa un enlace simple, es decir, que tiene la estructura



- 15 en la que n = 1-3, más preferiblemente n = 1.

Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que los compuestos más preferidos son generalmente aquellos que están comprendidos por combinaciones de las clases preferidas anteriores.

- 20 La descripción también provee nuevos procesos para preparar compuestos de la fórmula (I) así como nuevas composiciones y métodos de uso, que se describirán en detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos descritos en la presente se describen en US 2007 0203191 presentada el 9 de Febrero de 2007 cuya descripción completa se incorpora en la presente como referencia.

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

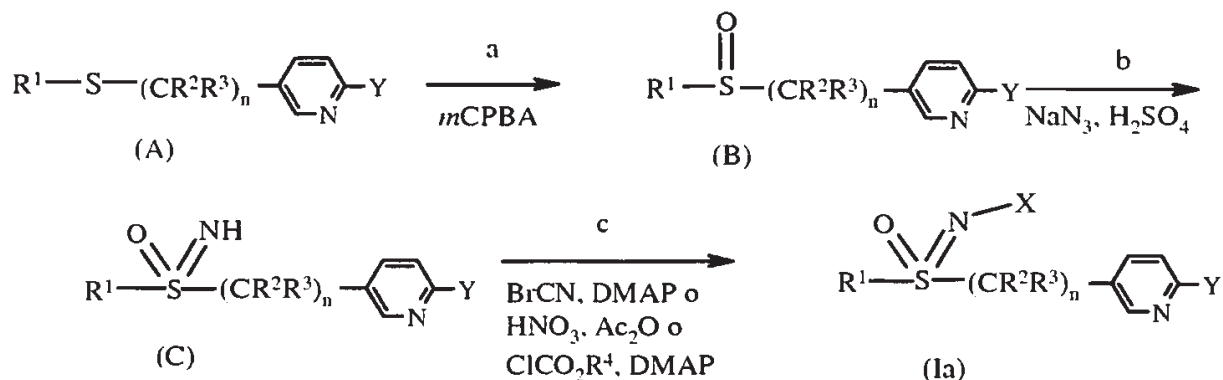
- A menos que se limite específicamente en contrario, el término alquilo (que incluye términos derivados tales como alcoxi), de acuerdo con lo utilizado en la presente, incluye grupos de cadena recta, cadena ramificada, y grupos cíclicos. Así, son grupos alquilo típicos metilo, etilo, 1-metiletilo, propilo, 1,1-dimetiletilo, y ciclopropilo. El término haloalquilo incluye grupos alquilo sustituidos con de uno al número máximo posible de átomos de halógeno, incluidas todas las combinaciones de halógenos. El término halógeno incluye flúor, cloro, bromo e yodo, prefiriéndose flúor.
- 30

- Los compuestos de esta descripción pueden existir como uno o más estereoisómeros. Los varios estereoisómeros incluyen isómeros, diastereómeros y enantiómeros geométricos. Así, los compuestos de la presente invención incluyen mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Aquellos con experiencia en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros. Pueden obtenerse estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas por procedimientos sintéticos selectivos, por
- 35

procedimientos sintéticos convencionales por el uso de materiales de inicio resueltos o por procedimientos de resolución convencionales.

Los compuestos de la fórmula (1a), en la que R¹, R², R³, R⁴, X e Y son lo definido con anterioridad y L es un enlace simple, pueden prepararse por los métodos ilustrados en el Esquema A.

5 Esquema A



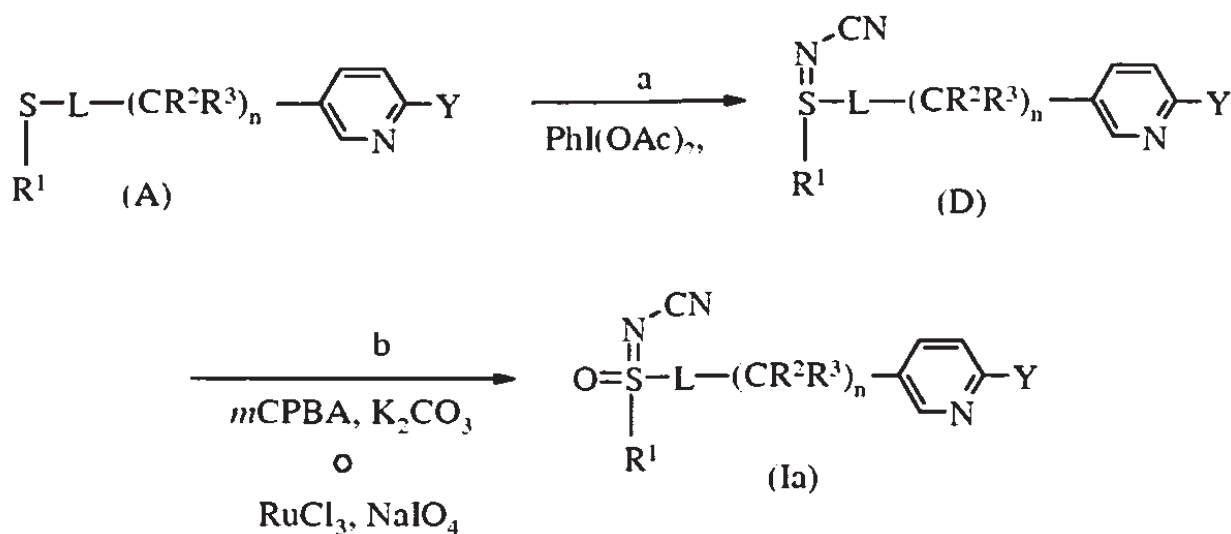
En la etapa a del Esquema A, se oxida sulfuro de la fórmula (A) con ácido *meta* cloroperoxisulfónico (*m*CPBA) en un disolvente polar bajo 0°C para proveer sulfóxido de la fórmula (B). En la mayoría de los casos, el disolvente preferido para la oxidación es diclorometano.

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

15 En la etapa c del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina (C) puede cianarse con bromuro de cianógeno en presencia de una base, o nitrarse con ácido nítrico en presencia de anhídrido acético bajo una temperatura ligeramente elevada, o carboxilarse con clorofornato de alquilo (R⁴) en presencia de una base tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para proveer sulfoximina sustituida con N (1a). Se requiere una base para la cianización y carboxilación eficientes y la base preferida es DMAP, mientras que se utiliza ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficiente.

20 Los compuestos de la fórmula (1a), en la que X representa CN y R¹, R², R³, R⁴, X e Y son lo definido con anterioridad, pueden prepararse por el método leve y eficiente ilustrado en el Esquema B.

Esquema B



En la etapa a del Esquema B, se oxida sulfuro con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamido a 0°C para dar sulfilmina (D). La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico como CH₂Cl₂.

En la etapa *b* del Esquema B, se oxida la sulfilimina (B) con *m*CPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez del *m*CPBA. Se utilizan disolventes polares próticos tales como etanol y agua para aumentar la solubilidad del material de inicio de sulfilimina y de la base empleada. La sulfilimina (D) también puede oxidarse con solución acuosa de periodinato de sodio o potasio en presencia de un catalizador hidrato de tricloruro de rutenio o un catalizador similar. El disolvente orgánico para esta catálisis puede ser un disolvente polar aprótico tal como CH₂Cl₂, cloroformo, o acetonitrilo.

5

10

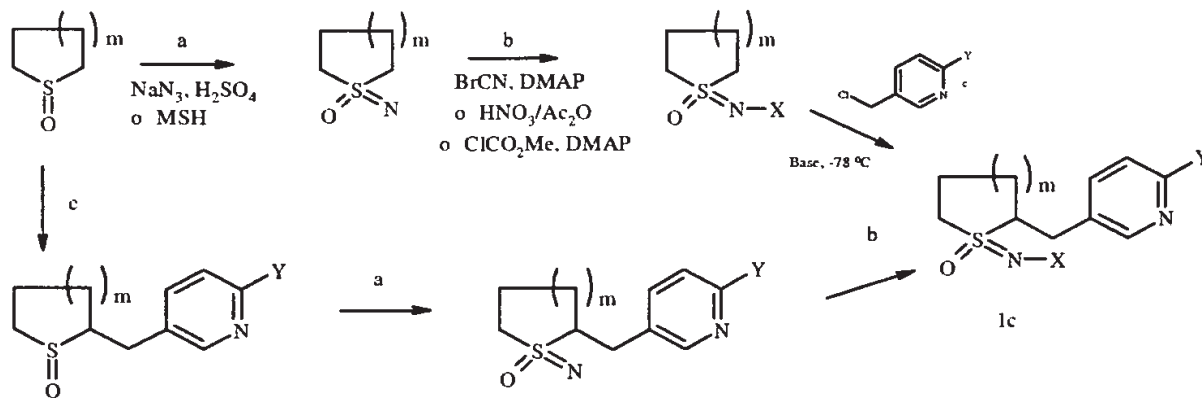
El α-carbono de la sulfoximina sustituida con *N* de la fórmula (Ia), es decir, $n = 1$, $R^3 = H$ en el grupo (CR²R³) adyacente a la función de la sulfoximina sustituida con *N* puede además alquilarse o halogenarse (R⁵) en presencia de una base tal como hexametildisilamido de potasio (KHMDS) para dar sulfoximas sustituidas con *N* de la fórmula (Ib), en la que R¹, R², R³, R⁴, X, L e Y son lo definido con anterioridad y Z es un grupo saliente adecuado, de acuerdo con lo ilustrado en el Esquema C. Los grupos salientes preferidos son yoduro (R⁵ = alquilo), bencensulfonimida (R⁵ = F), tetracloroeteno (R⁵ = Cl), y tetrafluoroeteno (R⁵ = Br).

Esquema C



- 15 Los compuestos de sulfoximina de la fórmula (Ic), en la que R¹, S y L tomados en conjunto forman un anillo de 4, 5 o 6 miembros saturado y $n = 1$, pueden prepararse por los métodos ilustrados en el Esquema D en el que X e Y son lo definido con anterioridad y m es 0, 1, o 2.

Esquema D



- 20 En la etapa *a* del Esquema D, que es similar a la etapa *b* del Esquema A, se imina sulfóxido con azida de sodio en presencia de ácido sulfúrico concentrado o con *O*-mesitilsulfonilhidroxilamina en un disolvente polar aprótico para proveer sulfoximina. Los disolventes preferidos son cloroformo o diclorometano.

- 25 En la etapa *b* del Esquema D, que es similar a la etapa *c* del Esquema A, el nitrógeno de sulfoximina puede cianarse con bromuro de cianógeno, o nitrarse con ácido nítrico seguido por tratamiento con anhídrido acético bajo condiciones de reflujo, o carboxilarse con clorocromato de metilo en presencia de una base tal como DMAP para proveer sulfoximina cíclica sustituida con *N*. Se requiere una base para la cianización y carboxilación eficientes y la base preferida es DMAP, mientras que se utiliza ácido sulfúrico como catalizador para una reacción de nitración eficiente.

- 30 En la etapa *b* del Esquema D, el α-carbono de la sulfoximina sustituida con *N* puede alquilarse con un haluro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o litio de butilo (BuLi) para dar las sulfoximas sustituidas con *N* deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

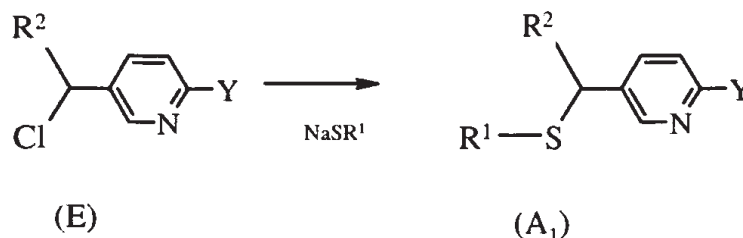
- 35 Alternativamente, los compuestos de la fórmula (Ic) pueden prepararse por una primera α-alkilación de sulfóxidos para dar sulfóxidos sustituidos con α y después una iminación del sulfóxido seguida por la sustitución con *N* de la sulfoximina resultante por el uso de las etapas *c*, *a* y *b*, respectivamente, de acuerdo con lo descrito con anterioridad para el Esquema D.

Los sulfuros de inicio (A) en el Esquema A pueden prepararse en formas diferentes de acuerdo con lo ilustrado en los Esquemas E, F, G, H, I y J.

En el Esquema E, el sulfuro de la fórmula (A₁) en la que R¹, R² e Y son lo definido con anterioridad, n = 1, y R³ = H, puede prepararse a partir del cloruro de la fórmula (E) por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un tiol de alquilo.

5

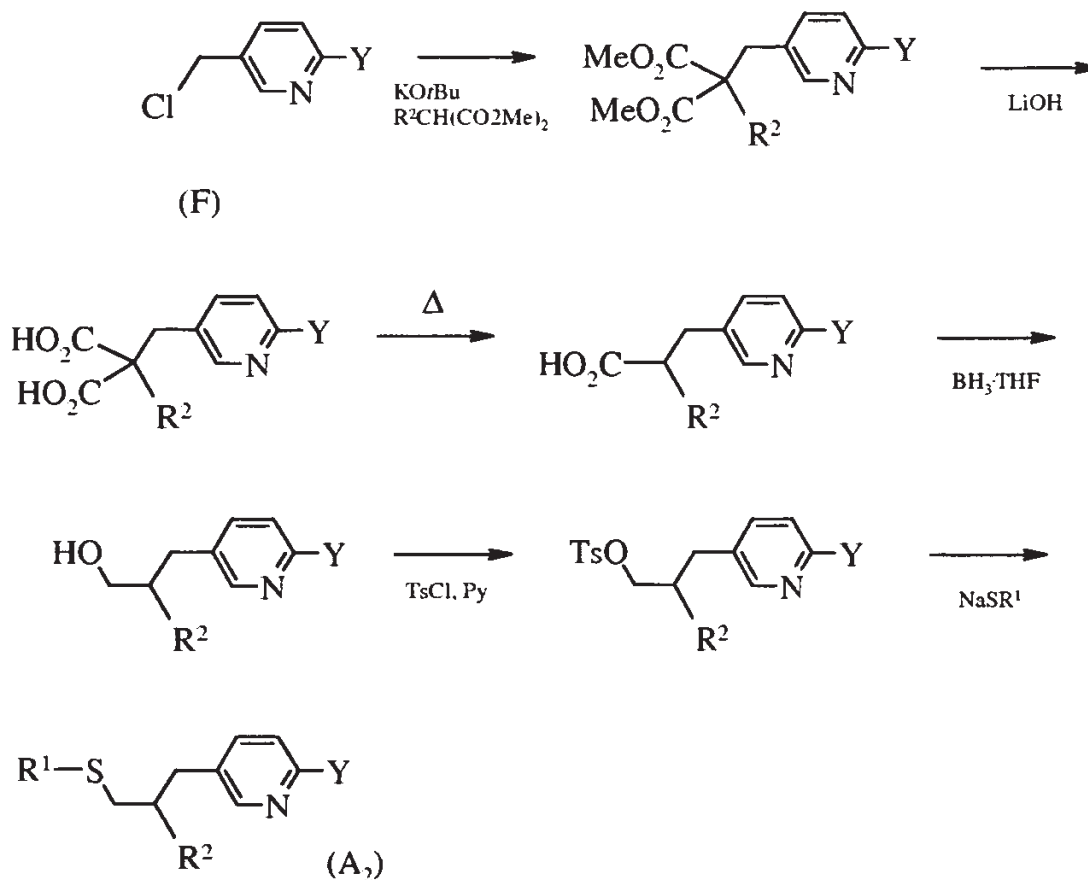
Esquema E



En el Esquema F, el sulfuro de la fórmula (A₂), en la que R¹, R² e Y son lo definido con anterioridad, n = 3, y R³ = H, puede prepararse a partir del cloruro de la fórmula (F) por reacción con un malonato de metilo mono sustituido en 2 en presencia de una base tal como terc-butóxido de potasio para proveer malonato disustituido en 2,2, hidrólisis bajo condiciones básicas para formar un diácido, descarboxilación del diácido por calentamiento para dar un monoácido, reducción del monoácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proveer un alcohol, tosilación del alcohol con cloruro de toluensulfonilo (cloruro de tosilo) en presencia de una base como piridina para dar un tosionato y reemplazo del tosionato con la sal de sodio del tiol deseado.

10

15 Esquema F

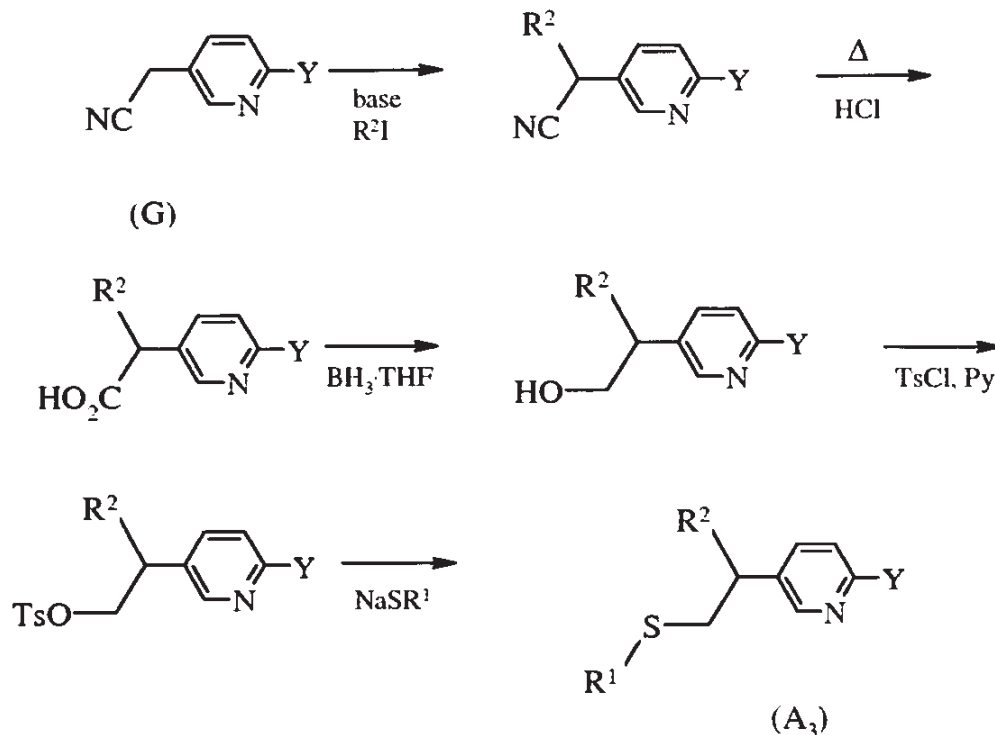


En el Esquema G, el sulfuro de la fórmula (A₃), en la que R¹, R² e Y son lo definido con anterioridad, n = 2, y R³ = H, puede prepararse a partir del nitrilo de la fórmula (G) por desprotección con una base fuerte y alquilación con un yoduro de alquilo para dar nitrilo α-alkilado, hidrólisis del nitrilo α-alkilado en presencia de un ácido fuerte como HCl para dar un ácido, reducción del ácido con complejo de borano-tetrahidrofurano para proveer un alcohol,

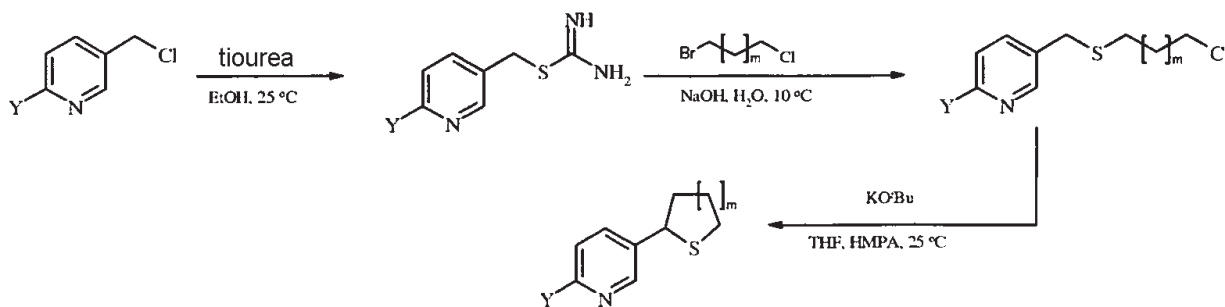
20

tosilación del alcohol con cloruro de tosilo en presencia de una base como piridina para dar un tosionato y reemplazo del tosionato con la sal de sodio del tiol deseado.

Esquema G



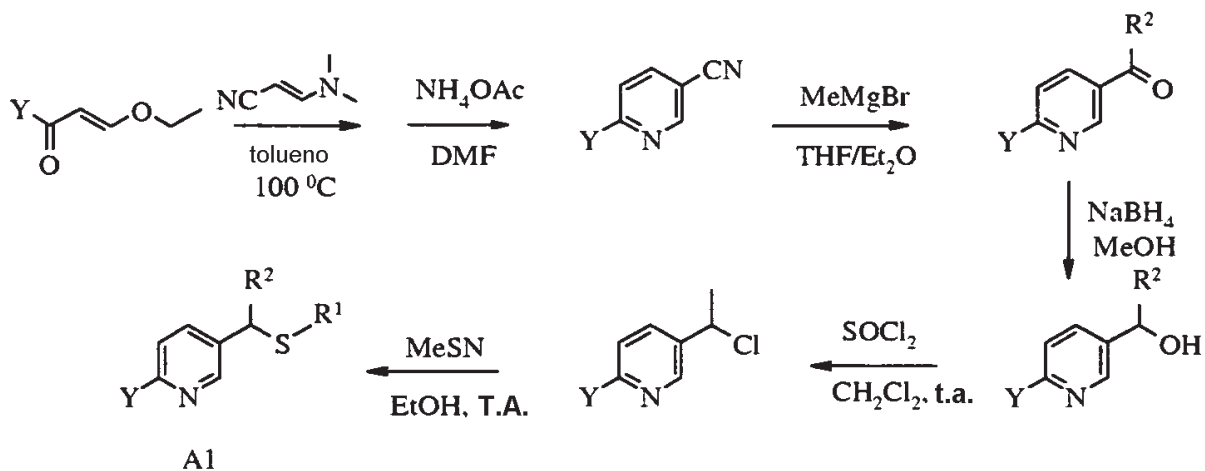
- 5 En el Esquema H, el sulfuro de la fórmula (A₄), en la que R¹, S e I tomados en conjunto representan un anillo de 4, 5 o 6 miembros (m = 0, 1 o 2) y n es 0 puede producirse a partir de la clorometil piridina sustituida correspondiente por tratamiento con tiourea, hidrólisis y alquilación posterior con el bromo cloroalcano adecuado (m = 0, 1 o 2) bajo condiciones de base acuosa, y ciclación en presencia de una base como *t*-butóxido de potasio en un disolvente polar aprótico tal como THF.



A₄ donde n = 0, 1, 2

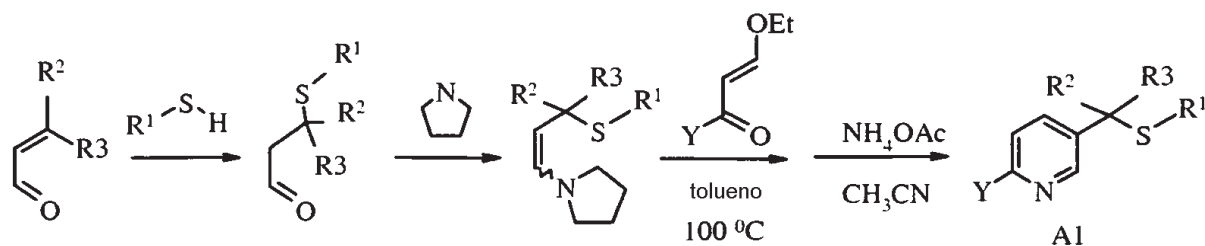
- 10 Pueden prepararse alternativamente sulfuros de la fórmula (A₁), en la que R¹, R² = CH₃, Y es lo definido con anterioridad y R³ = H, vía métodos ilustrados en el Esquema 1. Por consiguiente, la enona adecuada se acopla con dimetil-aminoacrilonitrilo y se cicla con acetato de amonio en DMF para dar el nicotinonitrilo sustituido con 6 correspondiente. Tratamiento: con bromuro de metilmagnesio, reducción con borohidruro de sodio, cloración con cloruro de tionilo, y sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un tiol de alquilo provee sulfuros deseados (A₁).
- 15

Esquema 1



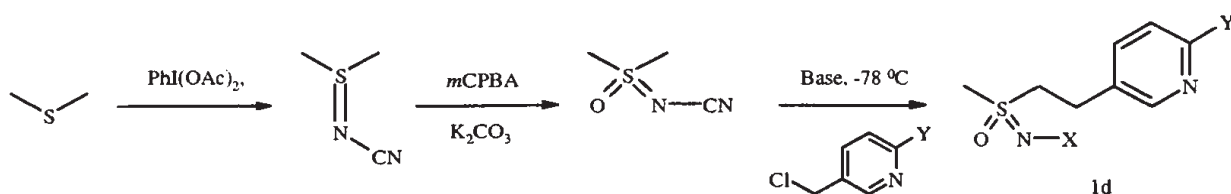
- 5 Pueden prepararse sulfuros de la fórmula (A₁), en la que R¹ = metilo o etilo, R² y R³ independientemente representan hidrógeno, metilo o etilo, e Y es lo definido con anterioridad, vía una variación del Esquema 1, representada en el Esquema J, en el que enaminas, formadas a partir de la adición de una amina, por ej., pirrolidina, con el aducto de Michael de ciertos sulfuros con aldehídos α,β-no saturados adecuadamente sustituidos, se acoplan con enonas sustituidas y se ciclan con acetato de amonio en acetonitrilo para dar los sulfuros deseados (A₁).

Esquema J



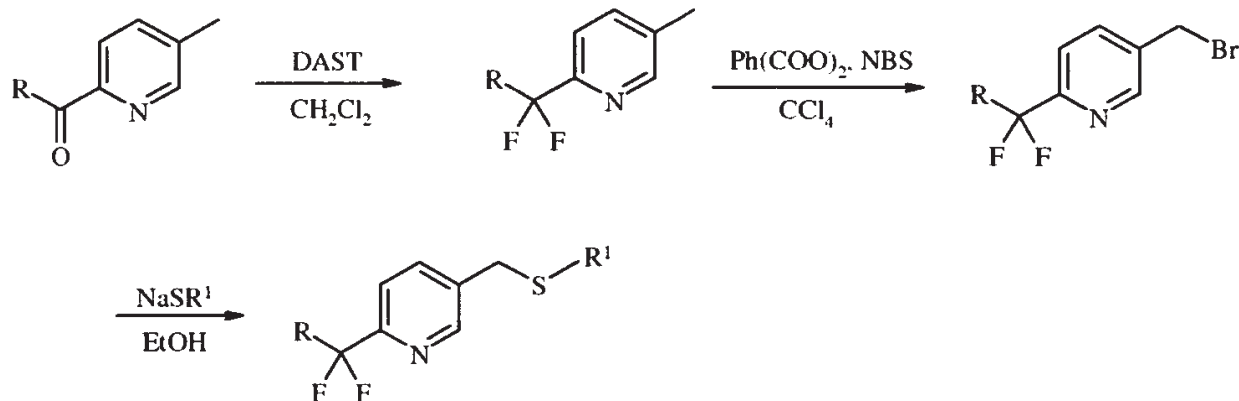
- 10 Pueden prepararse compuestos de sulfoximina de la fórmula (Id), en la que n = 2, R¹ y R² son hidrógeno, L es un enlace simple, y X e Y son lo definido con anterioridad, por el método ilustrado en el Esquema K. Se oxida dimetilsulfuro con diacetato de yodobenceno en presencia de cianamido a 0°C para dar la sulfilimina correspondiente. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente polar aprótico como CH₂Cl₂ o THF. Después, la sulfilimina se oxida con mCPBA. Se emplea una base tal como carbonato de potasio para neutralizar la acidez de mCPBA. Se utilizan disolventes polares próticos tales como etanol y agua para aumentar la solubilidad del material de inicio de sulfilimina y de la base empleada. El α-carbono de la sulfoximina sustituida con N puede alquilarse con un haluro de metilo heteroaromático en presencia de una base tal como KHMDS o litio de butilo (BuLi) para dar las sulfoximinas sustituidas con N deseadas. El haluro preferido puede ser bromuro, cloruro o yoduro.

Esquema K



- 20 En el Esquema L, pueden prepararse sulfuros de la fórmula (A₁), en la que Y es un grupo fluoroalquilo, R¹ es lo definido con anterioridad, y n = 1, a partir de la 6-acilpiridina o 6-formilpiridina por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST). La halogenación posterior del grupo de 3-metilo con NBS seguido por sustitución nucleofílica con la sal de sodio de un tiol de alquilo da el sulfuro deseado.

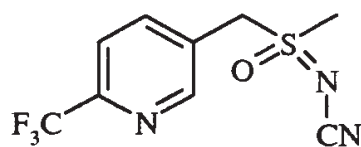
25 Esquema L



Ejemplos

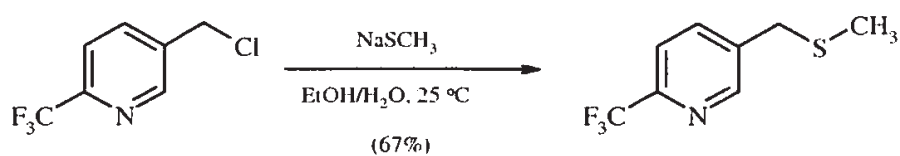
Los ejemplos tienen propósitos ilustrativos.

Ejemplo Comparativo I. Preparación de [(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamiduro (1)



(1)

(A)



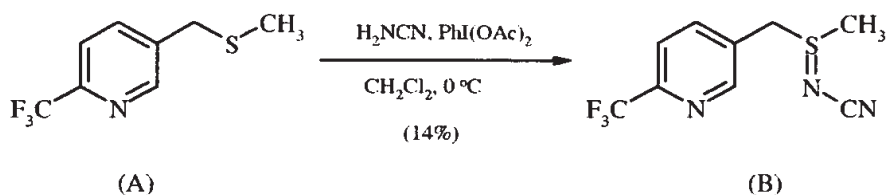
(A)

5

10

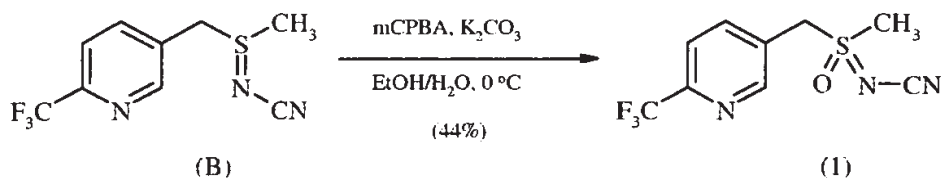
A una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina (5,1 g, 26 mmol) en sulfóxido de dimetilo (DMSO, 20 ml) se añadió en una porción tiometóxido de sodio (1,8 g, 26 mmol). Se observó una violenta reacción exotérmica que resultó en el oscurecimiento de la reacción. La reacción se agitó durante 1 hora, después se añadió lentamente tiometóxido de sodio adicional (0,91 g, 13 mmol). La reacción se agitó hasta el día siguiente, luego de lo que se vertió en H₂O y se añadieron 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 bruto se purificó por cromatografía (Prep. 500, acetona/hexanos 10%) para dar el sulfuro (A) como un aceite amarillo pálido (3,6 g, 67%). RMN ¹H (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.

(B)



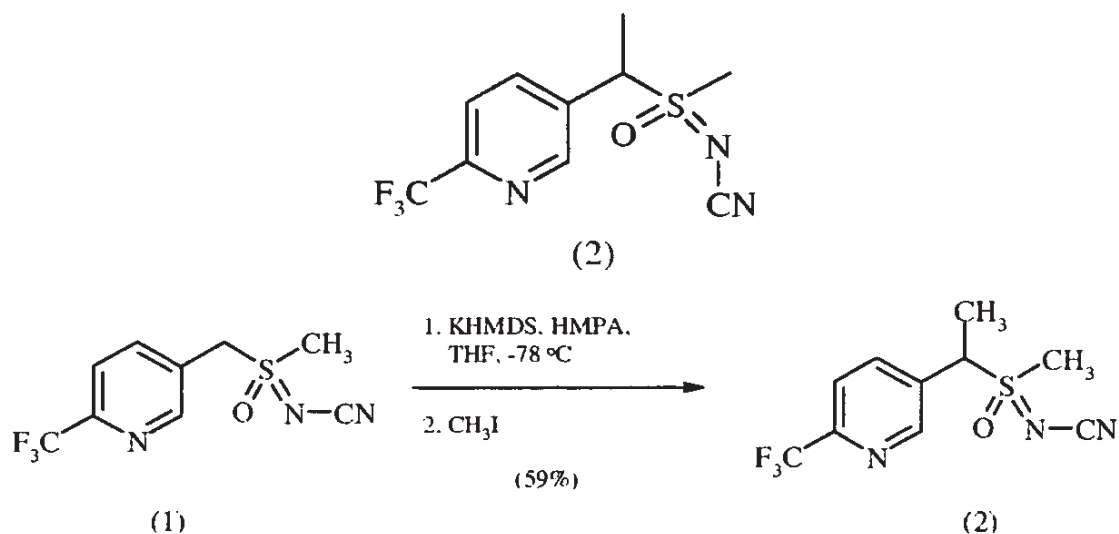
5 A una solución de sulfuro (A) (3,5 g, 17 mmol) y cianamido (1,4 mg, 34 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se añadió diacetato de yodobenceno (11,0 g, 34 mmol) en una sola vez. La reacción se agitó durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se diluyó 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 bruto se trituró con hexanos y se purificó por cromatografía (Chromatotron, acetona/hexanos 60%) para dar la sulfilamina (B) como una goma amarilla (0,60 g, 14%). IR (película) 3008, 2924, 2143, 1693 cm⁻¹ RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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 C₉H₉F₃N₃S [M + H]⁺ 248,04. Hallada 248.

(C)



10 A una solución de ácido *m*-cloroperbenzoico (mCPBA; 80%; 1,0 g, 4,9 mmol) en EtOH (10 ml) a 0 °C se añadió una solución de K₂CO₃ (1,4 g, 10 mmol) en H₂O (7 ml). La solución se agitó durante 20 minutos, después se añadió una solución de sulfilimina (B) (0,60 g, 2,4 mmol) en EtOH (20 ml) de una sola vez. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora. Posteriormente, la reacción se inactivó con bisulfito de sodio acuoso y la mezcla se concentró para eliminar etanol. La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía (Chromatotron, acetona/hexanos 50%) para dar la sulfilamina (1) como un sólido blancuzco. (0,28 g, 44%). Pf = 135-137 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₉H₉F₃N₃OS [M + H]⁺ 264,04. Hallada 263,92.

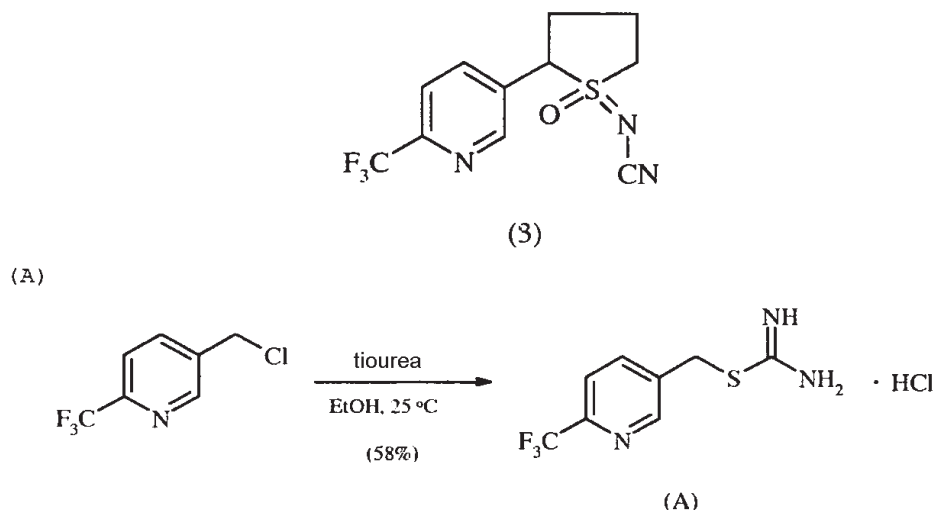
20 Ejemplo II. Preparación de [1-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (2).



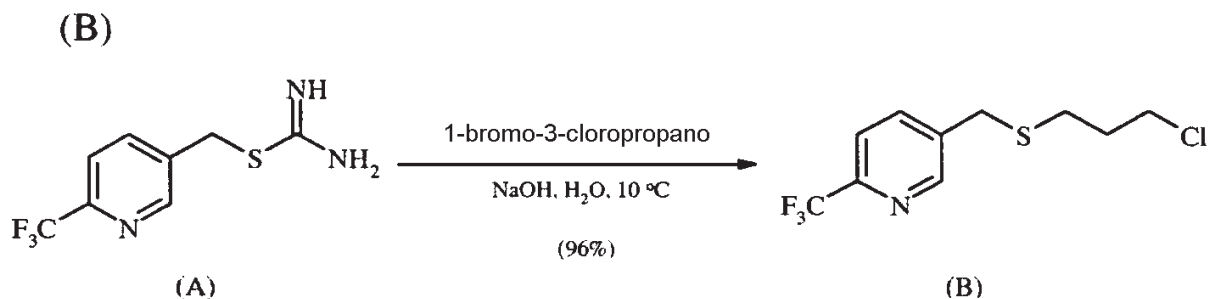
A una solución de sulfoximina (1) (50 mg, 0,19 mmol) y hexametilfosforamido (HMPA; 17 µl, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 2 ml) a -78 °C se añadió hexametildisilazano de potasio (KHMDS; 0,5 M en tolueno, 420 µl, 0,21 mmol) gota a gota. La solución se agitó a -78 °C durante 20 minutos adicionales, luego de lo que se añadió

5 yodometano (1,3 µl, 0,21 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 1 hora, luego de lo que se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía (Chromatotron, acetona/ CH₂Cl₂) para dar la sulfoximina (2) como una mezcla 2:1 de diastereómeros (aceite incoloro; 31 mg, 59%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (diastereómero mayor) 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 menor) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₁₀H₁₀F₃N₃OS [M + H]⁺ 278,06. Hallada 278,05.

Ejemplo Comparativo III. Preparación de 2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)-1-óxido-tetrahydro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidencianamiduro (3)

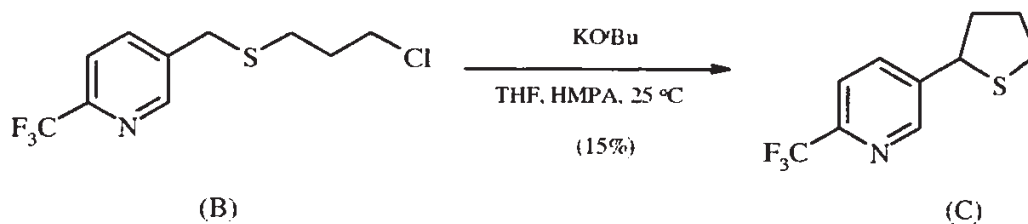


10 A una suspensión de tiourea (1,2 g, 16 mmol) en EtOH (25 ml) se añadió una solución de 3-clorometil-6-(trifluorometil)piridina en EtOH (10 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, durante los que se formó un precipitado blanco. El precipitado blanco se filtró para dar el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



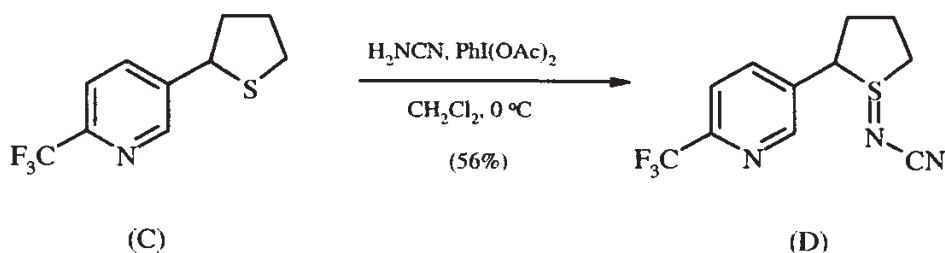
20 A una solución de hidrocloreto de amidina (A) (1,8 g, 6,8 mmol) en H₂O (12 ml) a 10°C se añadió NaOH 10N (0,68 ml, 6,8 mmol), lo que resultó en la formación de un precipitado blanco. La suspensión se calentó a 100°C durante 30 minutos, después se enfrió nuevamente a 10°C. Posteriormente, se añadió NaOH adicional (0,68 ml, 6,8 mmol), seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,67 ml, 6,8 mmol) de una sola vez. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, después se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el sulfuro (B) como un aceite incoloro (1,7 g, 96%). No volvió a intentarse purificar el producto. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (quint., 2H).

(C)



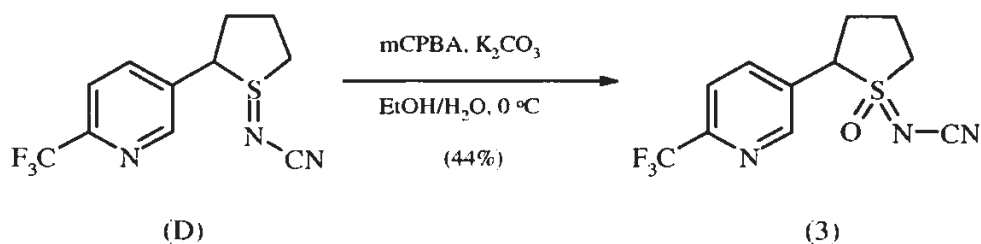
5 A una suspensión de *terc*-butóxido de potasio (1,5 g, 13 mmol) en THF (12 ml) se añadió HMPA (1,7 ml, 10 mmol) seguido por una solución de sulfuro (B) (1,8 g, 6,7 mmol) en THF (3 ml) gota a gota. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta el día siguiente, seguido por concentración y purificación por cromatografía (Biotage, EtOAc/hexanos 40%) para dar el producto ciclado (C) como un aceite anaranjado (230 mg, 15%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,6 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1-1,9 (m, 2H).

(D)



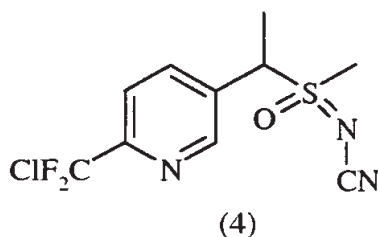
10 A una solución de sulfuro (C) (230 mg, 0,99 mmol) y cianamido (83 mg, 2,0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (350 mg, 1,1 mmol) de una sola vez. La reacción se agitó durante 3 horas, después se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía (chromatotron, acetona/hexanos 50%) para dar la sulfilmina (D) como un aceite anaranjado (150 mg, mezcla de diastereómeros, 56%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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)

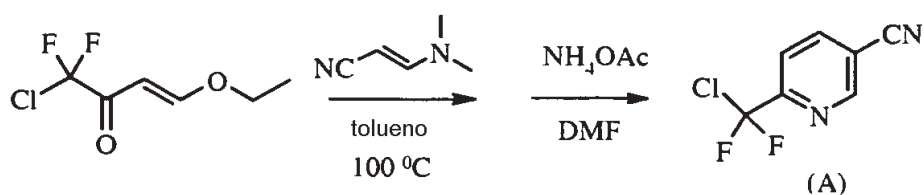


15 A una solución de *m*CPBA (80%, 180 mg, 0,82 mmol) en EtOH (3 ml) a 0°C se añadió una solución de K₂CO₃ (230 mg, 1,7 mmol) en H₂O (1,5 ml). La solución se agitó durante 20 minutos, después se añadió una solución sulfilmina (D) (150 mg, 0,55 mmol) en EtOH (2 ml) de una sola vez. La reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos, luego de lo que el disolvente se decantó en un matraz separado y se concentró para dar un sólido blanco. El sólido se suspendió en CHCl₃, se filtró, y se concentró para dar sulfoximina pura (3) como un aceite incoloro (72 mg, 44%).
 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de diastereómeros 1,5:1) 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 C₁₁H₁₁F₃N₃OS [M + H]⁺ 290,06. Hallada 289,99.

Ejemplo Comparativo IV. Preparación de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido) (4)

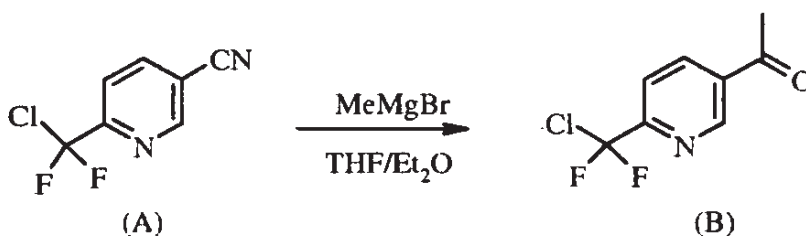


(A)



5 (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 aproximadamente 100°C durante 3,5 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla restante se redisolvió en DMF (20 ml), se trató con acetato de amonio (4,62 g, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con éter-CH₂Cl₂ (1:2, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó, se filtró y concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice para dar 3,1 g de 6-[cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) como un aceite de color claro en un rendimiento del 41%. GC-MS: masa calculada para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Hallada 188.

(B)

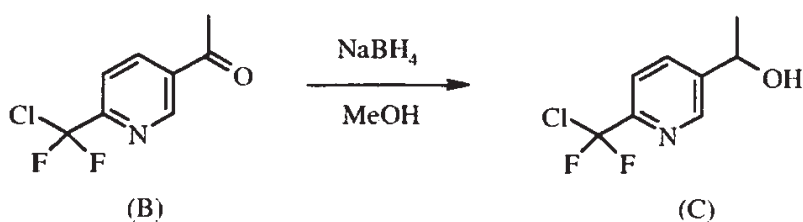


10 6-[Cloro(difluoro)metil]nicotinonitrilo (A) (3,0 g, 15,8 mmol) se disolvió en éter anhidro (25 ml) y se enfrió en un baño de agua helada. Una solución de 3 M de bromuro de metilmagnesio en hexano (6,4 ml, 19 mmol) se añadió a través de una jeringa. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante 10 horas. La reacción se inactivó lentamente con solución acuosa de ácido cítrico 1N a 0°C y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH se ajustó nuevamente a pH 7 con solución acuosa de NaHCO₃ saturado. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La mezcla restante se purificó sobre gel de sílice eluido con acetona 15% en hexano para dar 0,88 g del producto deseado 1-(6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il)-etanona (B) como un aceite parduzco en un rendimiento del 30%. GC-MS: masa calculada para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Hallada 205.

15

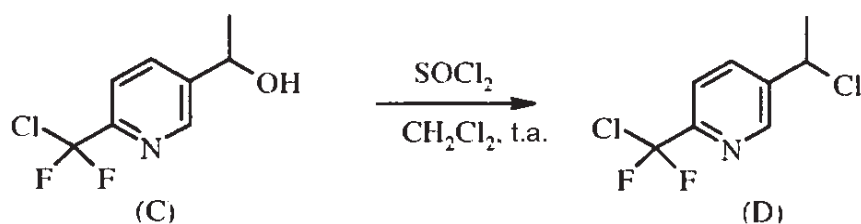
20

(C)



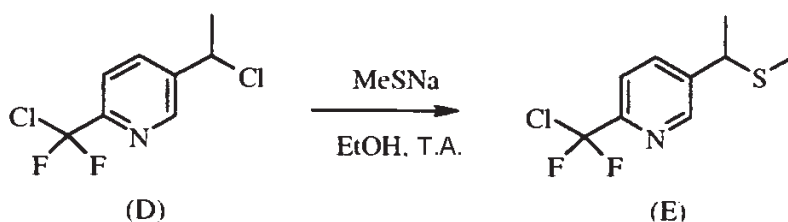
5 A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió NaBH₄ (0,16 g, 4,14 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió una solución acuosa de HCl 2M hasta alcanzar un pH de 7. El disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla restante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se secó *in vacuo* para dar 0,798 g de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (C) analíticamente puro sobre GM-MS como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 93%. GC-MS: masa calculada para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 207. Hallada 207.

(D)



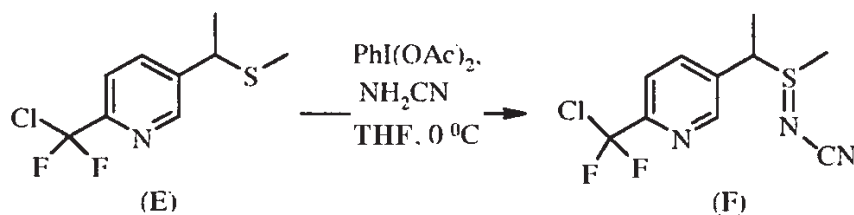
10 A una solución de 1-{6-[cloro(difluoro)metil]-piridin-3-il}etanol (0,78 g, 3,77 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) se añadió cloruro de tionilo (0,54 ml, 7,54 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Una hora después, la reacción se inactivó lentamente con solución acuosa de NaHCO₃ saturado y las dos fases se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró, y se secó *in vacuo* para dar 0,83 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) bruta como un aceite marrón en un rendimiento del 98%, que se utilizó directamente en la próxima etapa de la reacción. GC-MS: masa calculada para C₈H₆Cl₂F₂N [M]⁺ 225. Hallada 225.

(E)



15 A una solución de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió tiometóxido de sodio (0,52 g, 7,4 mmol) bajo agitación en una porción a 0°C. 10 minutos después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó hasta el día siguiente. Posteriormente, se eliminó el disolvente etanol a presión reducida y el residuo se tomó nuevamente en éter/CH₂Cl₂ y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se extrajo con CH₂Cl₂ una vez más. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró, se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetato de etilo 5% en hexano para dar 0,348 g de la 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) en un rendimiento del 40%. GC-MS: masa calculada para C₉H₁₀ClF₂NS [M]⁺ 237. Hallada 237.

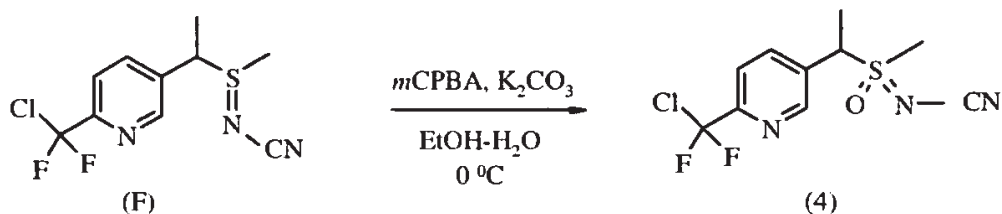
(F)



25 A una solución agitada de 2-[cloro(difluoro)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) en THF (7 ml) se añadió 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 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y la mezcla resultante se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con salmuera medio saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 50% en

hexano para dar 0,175 g de (1-{6-[cloro-(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamido (F) como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 48%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,42 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+1]^+$ 278. Hallada 278.

(G)

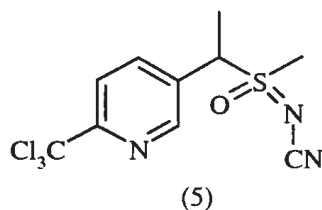


5

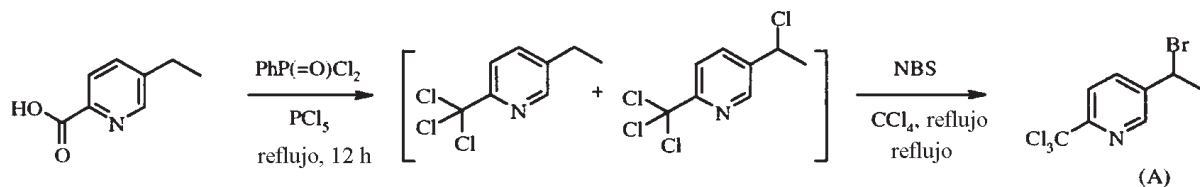
A una solución agitada de (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamido (F) (0,16 g, 0,6 mmol) en etanol (10 ml) se añadió una solución acuosa de carbonato de potasio 20% (1,24 g, 1,8 mmol) a 0°C bajo agitación. Después de 10 minutos de agitación, se añadió mCPBA 80% (0,19 g, ca. 0,9 mmol) a la mezcla, que se agitó a 0°C durante 2 horas luego de lo que la reacción se inactivó con una espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente etanol se eliminó a presión reducida y se añadió 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 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 35-50% en hexano como eluyente para dar 0,092 g del producto (1-{6-[cloro(difluoro)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamido (4) como un aceite incoloro en un rendimiento del 57%. RMN ^1H (300 MHz, 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, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,16 y 3,11 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos $\alpha\text{-CH}_3$ diastereoméricos entre la cola de sulfoximina y la 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.

15

Ejemplo Comparativo V: Preparación de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamido (5)



(A)



Una mezcla de ácido 5-etilpiridin-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmol), dicloruro de fenilo fosfónico (2,8 g, 14,3 mmol), pentacloruro de fósforo (7,7 g, 32 mmol) se agitó y se calentó lentamente. Una vez formado un líquido amarillo claro, la mezcla se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Después del enfriamiento, los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se vertió cuidadosamente en solución acuosa de carbonato de sodio saturado enfriada en un baño de agua helada. Posteriormente, la fase acuosa se extrajo 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 sobre gel de sílice eluido con EtAOc 10% en hexano para dar 2,7 g de producto bruto que contenía tanto 5-etil-2-(triclorometil)piridina como 5-(1-cloro-etil)-2-(triclorometil)piridina en una relación aproximada de 3:1 (datos de 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).

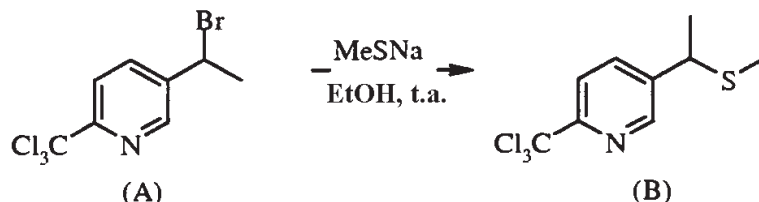
25

Posteriormente, una mezcla del producto bruto mencionado con anterioridad (2,6 g) en tetracloruro de carbono (100 ml) se trató con 80% de *N*-bromosuccinimida (1,9 g, 11 mmol) y peróxido de benzoilo (0,66 g, 0,275 mmol) y después se calentó a reflujo hasta el día siguiente. El sólido se filtró, el filtrado se concentró y el residuo resultante

30

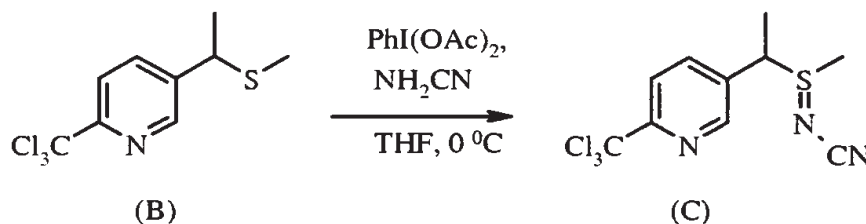
se purificó sobre gel de sílice por el uso de EtOAc 4% en hexano para dar 1,0 g del producto deseado 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) como un sólido amarillo. El rendimiento combinado para las dos etapas fue del 25%. GC-MS: masa calculada para $C_8H_7BrCl_3N$ $[M-I-Cl]^+$ 266. Hallada 266.

(B)



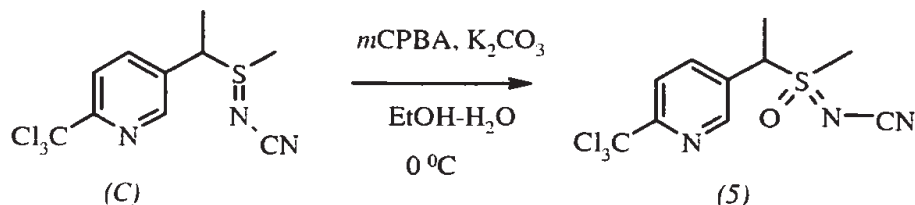
- 5 Una solución de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmol) en etanol (15 ml) se trató con tiometóxido de sodio (0,44 g, 6,29 mmol) por porciones a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Después, el disolvente etanol se eliminó a presión y el residuo se tomó nuevamente en CH_2Cl_2 y salmuera. Las dos fases se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice por el uso de EtOAc 5% en hexano para dar 0,57 g de la 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina parcialmente pura (B) en un rendimiento bruto del 67%. GC-MS: masa calculada para $C_9H_{10}Cl_3NS$ $[M]^+$ 269. Hallada 269.

(C)



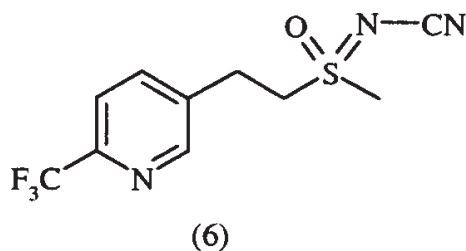
- 15 A una solución agitada de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) (0,55 g, 2,3 mmol) y cianamido (0,097 g, 2,3 mmol) en THF (7 ml) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (0,75 g, 2,3 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 50% en hexano para dar 0,254 g de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidencianamido (C) como un sólido blancuzco en un rendimiento del 40%. RMN ¹H para la mezcla diastereomérica (300 MHz, d_6 -acetona) δ 8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 1,88-1,92 (m, 3H).

(D)

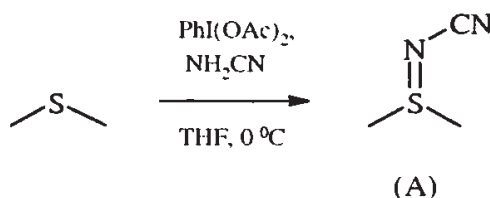


- 20 A una solución agitada de (1E)-metil{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidencianamido (C) (0,20 g, 0,65 mmol) en etanol (15 ml) se añadió una solución de carbonato de potasio acuoso 20% (1,3 ml) a 0°C, seguido por la adición de mCPBA 80%. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 0°C y después se inactivó con tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso-salmuera 1:1 (v/v) y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 40% en hexano para dar 0,10 g de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (5) como un aceite incoloro en un rendimiento del 50%. RMN ¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,37 y 3,28 (2 s, 3H, una mezcla de dos grupos α- CH_3 diastereoméricos entre la cola de sulfoximina y la de piridina), 2,03 (d, 3H); LC-MS: masa calculada para $C_{10}H_{12}Cl_3N_3OS$ $[M + 1]^+$ 328. Hallada 328.

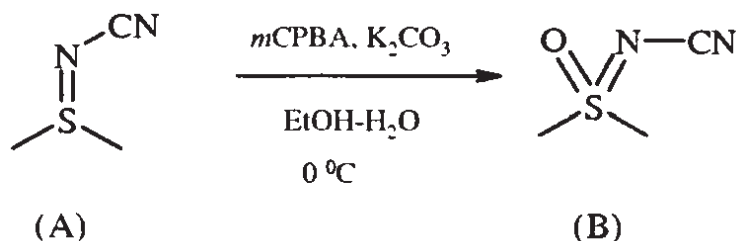
Ejemplo Comparativo VI. Preparación de [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamiduro (6)



(A)



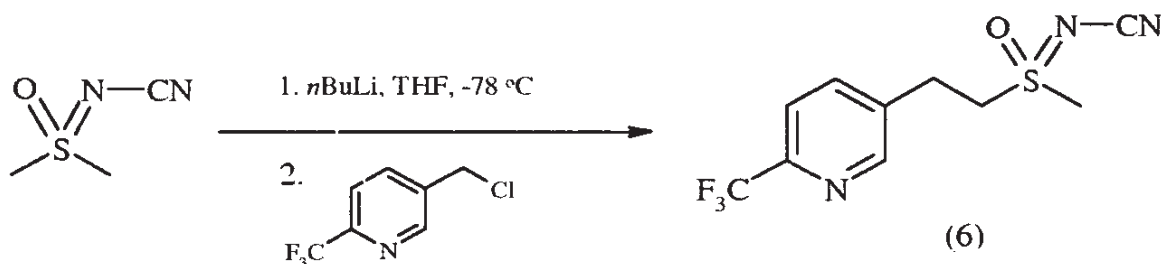
5 A una solución de dimetilsulfuro (10,0 g, 161 mmol) y cianamiduro (6,7 g, 161 mmol) en THF (500 ml) a 0°C se añadió acetato de yodobenceno (51,8 g, 161 mmol) de una sola vez. Se dejó agitar a 0°C durante 30 minutos, después se permitió que la reacción se caliente a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La reacción se concentró y purificó al pasarse a través de un cartucho de gel de sílice, primero con hexanos 100%, después con acetona 100%, para dar sulfilimina (A) como un aceite incoloro = 13,4 g (82%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 2,8 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para C₃H₆N₂S [M]⁺, 102. Hallada 102.



10 A una solución de mCPBA (80%, 25,3 g, 147 mmol) en EtOH (450 ml) a 0°C se añadió una solución de K₂CO₃ (40,6 g, 294 mmol) en H₂O (340 ml). 20 minutos después, se añadió sulfilimina (10,0 g, 98 mmol) en EtOH (150 ml) de una sola vez. La suspensión se agitó a 0°C durante 90 minutos, luego de lo que la mezcla de reacción bruta se concentró para eliminar EtOH, posteriormente se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ saturado acuoso (3x), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar sulfoximina (B) como un sólido amarillo = 1,310 g (10%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,4 (s, 6H); GC-MS: masa calculada para C₃H₆N₂OS [M]⁺, 118. Hallada 118.

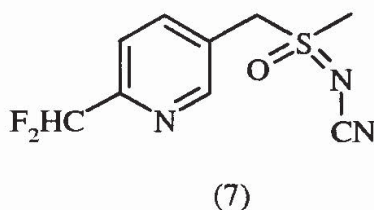
15

(C)

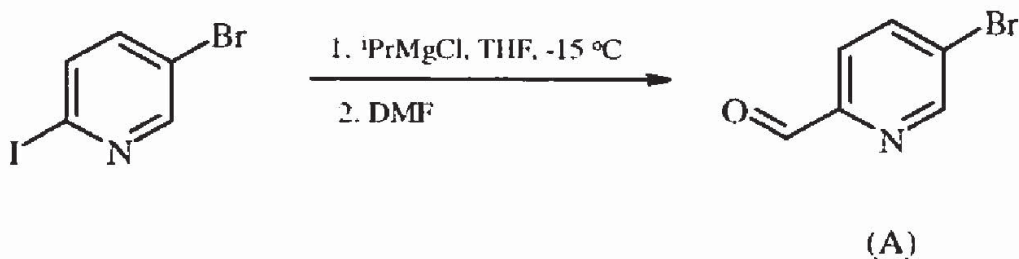


A una solución de sulfoximina (100 mg, 0,85 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se añadió *n*BuLi (2,5 M, 340 μl , 0,85 mmol) gota a gota. La solución se dejó agitar durante 20 minutos, después se añadió 5-(clorometil)-2-trifluorometilo piridina (170 mg, 0,85 mmol). La solución se dejó agitar a -78°C durante 2 horas adicionales, posteriormente se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron y purificaron por cromatografía flash (EtOAc 40%/hexanos 80%) para dar [2-(6-trifluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfaniliden-cianamido (6) como un sólido amarillo = 14,5 mg (6%); Pf = $83-87^{\circ}\text{C}$. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,69 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H), 3,58-3,79 (m, 2H), 3,38-3,46 (m, 2H), 3,30 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 278. Hallada 278.

10 Ejemplo Comparativo VII. Preparación de [(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamido (7)

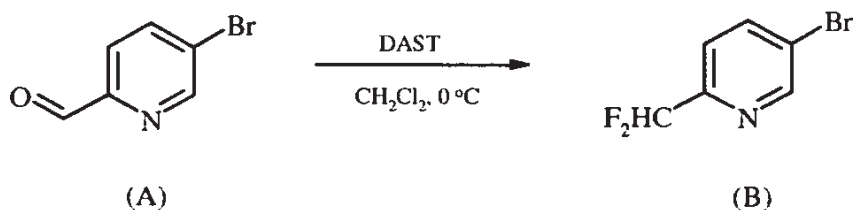


(A)



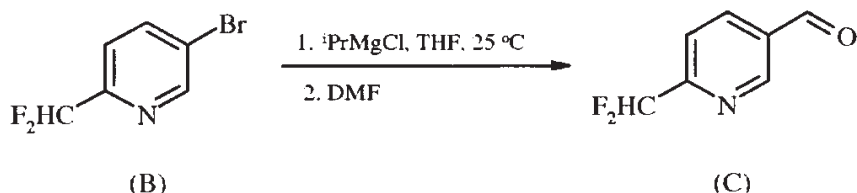
A una solución de 2-yodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmol) en THF (100 ml) a -15°C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2M, 35 ml, 70 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera los 0°C . La reacción se agitó a -15°C durante 1 hora, después se añadió DMF (7,5 ml, 97 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de la reacción no excediera los 0°C . La reacción se agitó durante 30 minutos, posteriormente se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora adicional. La reacción se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió HCl 2N (80 ml) gota a gota, manteniendo la temperatura inferior a 20°C . Después de agitación durante 30 minutos, se añadió NaOH 1 N hasta alcanzar un pH de 7. Posteriormente, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y purificaron por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc/hexanos 10%) para dar 5-bromopiridin-2-carbaldehído (A) como un sólido blanco (7,3 g, 60%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

(B)



5 A una solución enfriada de 5-bromopiridin-2-carbaldehído (A) (7,0 g, 38 mmol) en CH_2Cl_2 (300 ml) a -78°C se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST, 10,8 ml, 83 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante el transcurso de 6 horas, después se inactivó lentamente con H_2O , se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso y se secó sobre Na_2SO_4 . La concentración y purificación por un cartucho de gel de sílice (eluyente CH_2Cl_2) dio 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) como cristales marrones (5,3 g, 67%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

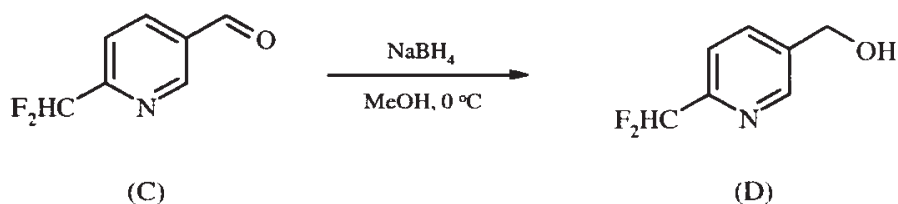
(C)



10 A una solución de 5-bromo-2-difluorometilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmol) en THF (40 ml) a 25°C se añadió cloruro de isopropilmagnesio (2 M, 8,6 ml, 17 mmol) gota a gota. La reacción se dejó agitar durante 2 horas, después se añadió DMF (660 μl , 8,6 mmol) y la reacción se agitó durante 22 horas adicionales. La reacción se inactivó con HCl 2 M y se alcalinizó con NaOH 1M hasta alcanzar un pH de 7. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y purificaron por cromatografía flash (EtOAc/hexanos 10%) para dar 6-difluorometilpiridin-3-carbaldehído (C) como un aceite anaranjado (320 mg, 24%).

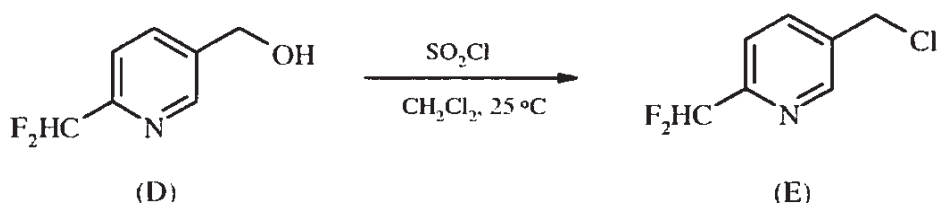
15

(D)



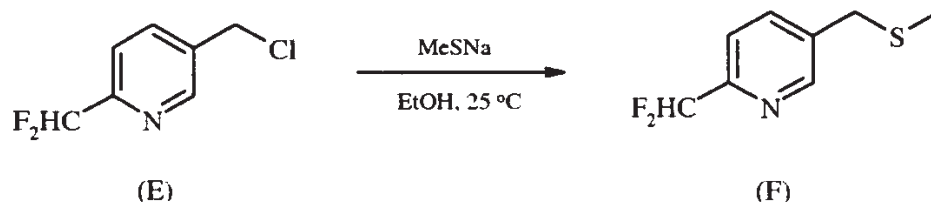
20 A una solución de 6-difluorometilpiridin-3-carbaldehído (C) (500 mg, 3,2 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se añadió NaBH_4 (60 mg, 1,6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos, después se añadió HCl 2M hasta alcanzar un pH de 2. La solución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) como un aceite anaranjado (420 mg, 82%) que se utilizó en la próxima etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

(E)



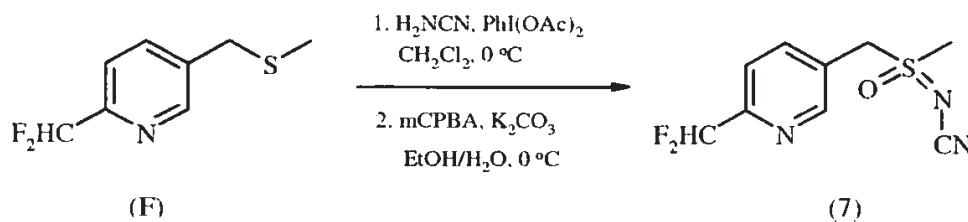
- 5 A una solución de (6-difluorometilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a temperatura ambiente se añadió SOCl₂ (230 µl, 3,1 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1 hora, después se inactivó lentamente con NaHCO₃ saturado acuoso. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) como un aceite marrón rojizo (490 mg, 98%) que se utilizó en la próxima etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

(F)



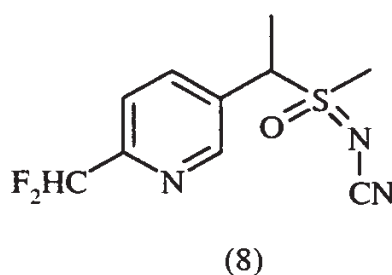
- 10 A una solución de tiometóxido de sodio (240 mg, 3,3 mmol) en EtOH (10 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de 5-clorometil-2-difluorometilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmol) en EtOH (3 ml). La reacción se dejó agitar durante 9 horas, después la reacción se concentró, se tomó en Et₂O, y se lavó con H₂O. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) como un aceite anaranjado (422 mg, 81%) que se utilizó en la próxima etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H).

(G)

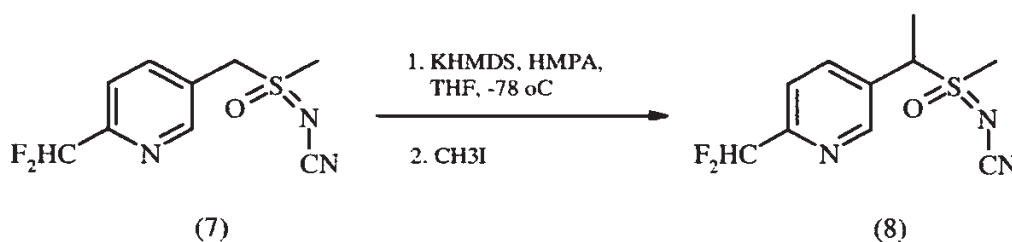


- 15 [(6-Difluorometilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (7) se sintetizó a partir de 2-difluorometil-5-metiltiometilpiridina (F) en dos etapas de acuerdo con lo descrito en los Ejemplos I-B y I-C. Se aisló como un sólido blanco (rendimiento del 51%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,7 (dd, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₉H₁₀F₂N₃OS [M+H]⁺, 246. Hallada 246.

Ejemplo Comparativo VIII. Preparación de [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (8)

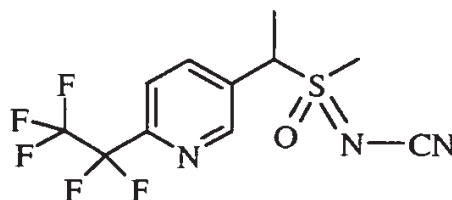


(A)



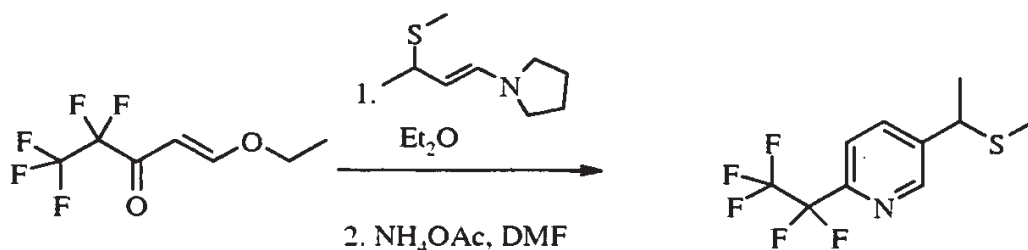
5 [1-(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamiduro (**8**) se sintetizó a partir de [(6-difluorometilpiridin-3-il)etil](metil)óxido- λ^4 -sulfanilidencianamiduro (**7**) en una etapa de acuerdo con lo descrito en el Ejemplo II, se aisló como un aceite incoloro (rendimiento del 74%) y una mezcla de diastereómeros 1:1. RMN ^1H (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 Comparativo IX. Preparación de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamiduro (**9**)



(9)

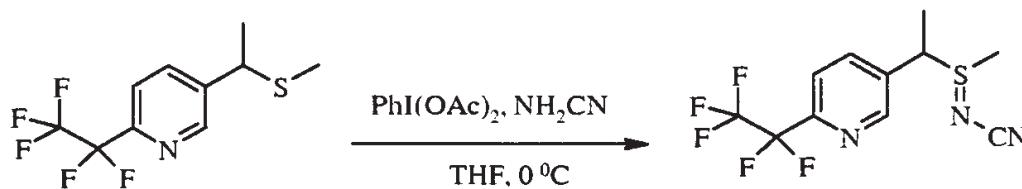
(A)



(A)

10 (E)-1-Etoxi-4,4,5,5,5-pentafluoropent-1-en-3-ona (1,09 g, 5 mmol) en éter de etilo anhidro (5 ml) se trató con 1-((E)-3-metiltiobut-1-enil)pirrolidina (0,85 g, 5 mmol) en 2 ml de éter seco a -15°C durante un período de 5 minutos y la reacción se continuó durante 20 minutos. Después, la temperatura se dejó elevar a temperatura ambiente y la reacción se continuó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en DMF anhidro (5 ml). Se añadió acetato de amonio (0,58 g, 75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. Se añadió 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 sobre gel de sílice eluido con EtOAc 8% en hexano (v/v) para dar 0,16 g de la 5-(1-(1-metiltoetil)-2-pentafluoroetilpiridina (A) como un aceite de color parduzco en un rendimiento del 12%. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 271. Hallada 271.

(B)

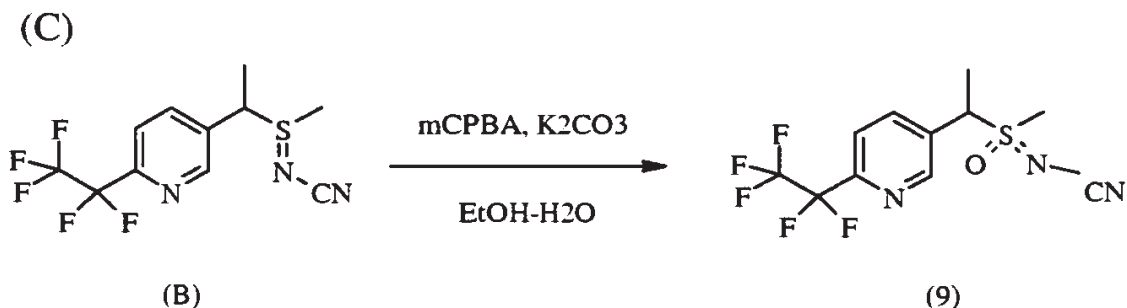


(A)

(B)

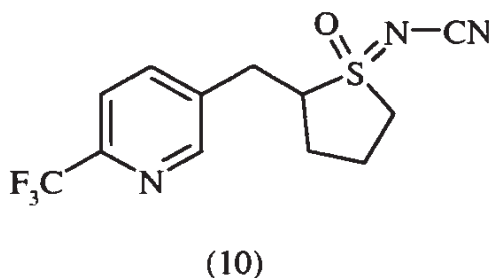
20 A una solución agitada de la 5-(1-(1-metiltoetil)-2-pentafluoro-etilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmol) y cianamiduro (0,025 g, 0,6 mmol) en THF (3 ml) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (0,19 g, 0,6 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla resultante se suspendió en NaHCO_3 saturada con salmuera (9:1), que después se extrajo con CH_2Cl_2 -EtOAc (1:1, v/v) dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se

secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró, y se secó para dar 0,16 g de (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamido (B) como un aceite parduzco en un rendimiento del 85%. LC-MS: masa calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}]^+$ 311,28. Hallada $[\text{M}-1]^+$ 309,84.

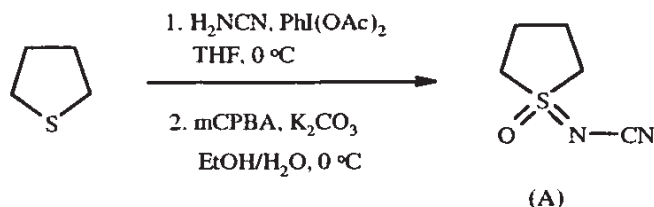


- 5 A una solución agitada del ácido 3-cloroperoxibenzoico 80% (0,17 g, ca. 0,8 mmol) en etanol (3 ml) enfrida a 0°C se añadió carbonato de potasio acuoso 20% (1,0 ml, 1,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. Después se añadió (1-{6-[pentafluoroetil]piridin-3-il}etil)(metil)- λ^4 -sulfanilidencianamido (B) de una sola vez y la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción se inactivó con una pequeña espátula de tiosulfato de sodio sólido. La mayor parte del disolvente se evaporó y se añadió una solución de salmuera y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 tres veces. La capa orgánica concentrada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró y el residuo se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 10% en CH_2Cl_2 (v/v) para dar 0,089 g de [1-(6-pentafluoroetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamido (9) como un sólido blanco en un rendimiento del 54%. 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.

- 15 Ejemplo Comparativo X. Preparación de 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-óxidotetrahidro-1H- λ^4 -tien-1-ilidencianamido (10)

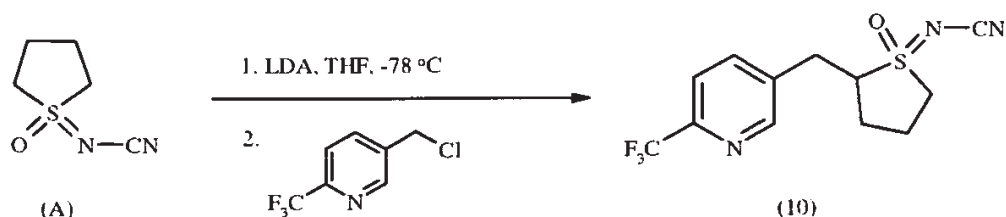


(A)



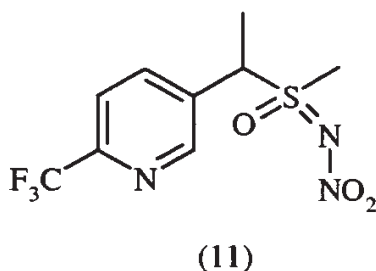
- 20 1-Óxidotetrahidro-1H- λ^4 -tien-1-ilidencianamido (A) se preparó a partir de tetrahidrotiofeno por un procedimiento de dos etapas de acuerdo con lo descrito en los Ejemplos VI-A y VI-B (rendimiento del 69%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,5 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,3-2,5 (m, 4H): GC-MS: masa calculada para $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 144. Hallada 144.

(B)

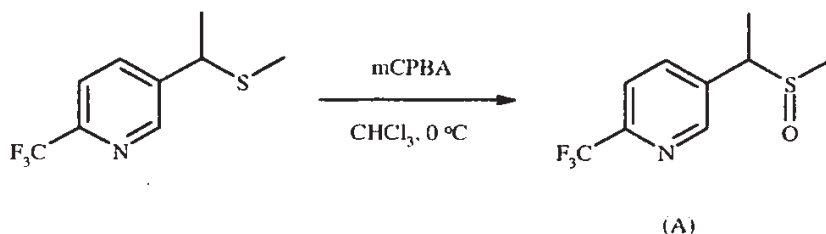


A una solución de 1-óxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidencianamido (A) (200 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se añadió solución de LDA en THF (1,8 M, 850 μl, 1,5 mmol). La reacción se dejó agitar durante 45 minutos, después se añadió 5-clorometil-2-trifluorometilpiridina (300 mg, 1,5 mmol) gota a gota. La solución se dejó agitar a -78°C durante 1 hora, después se calentó a 0°C durante 2 horas adicionales. Posteriormente, la reacción se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash para dar 2-[(6-trifluorometilpiridin-3-il)metil]-1-óxidotetrahidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidencianamido (**10**) como un aceite amarillo (41 mg, 9%). IR (película) 2946, 2194, 1339, cm⁻¹; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (mezcla de dos diastereómeros) 8,6 (s, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,4-3,8 (m, 7H), 3,3 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 2H), 1,9-2,6 (m, 8H); LC-MS (ELSD): masa calculada para C₁₂H₁₃F₃N₃OS [M+H]⁺, 304. Hallada 304.

Ejemplo Comparativo XI. Preparación de 2-trifluorometil-5-(1-{metil(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]-λ⁴-sulfanil}etil)piridina (**11**)



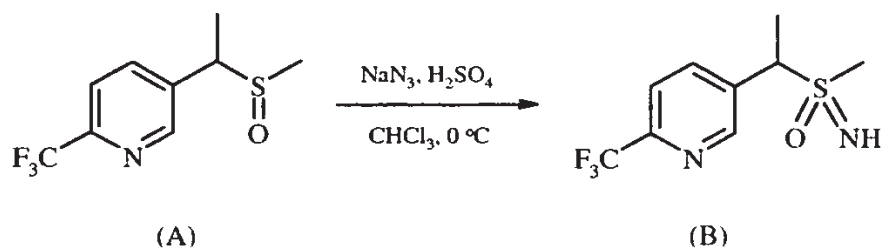
(A)



(A)

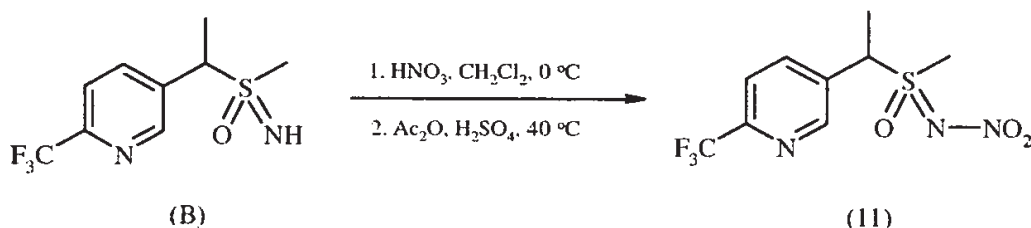
A una solución de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluorometilpiridina (2,0 g, 9 mmol) en CHCl₃ (20 ml) a 0°C se añadió solución de mCPBA (2,1 g, 10 mmol) en CHCl₃ (25 ml) durante el transcurso de 1,5 horas. La solución se agitó durante 2 horas adicionales, después se concentró y se purificó por cromatografía flash (MeOH/CH₂Cl₂ 10%) para dar 5-(1-metilsulfoniletil)-2-trifluorometilpiridina (A) como un aceite amarillo (710 mg, 33%) y una mezcla ~2:1 de diastereómeros. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (diastereómero mayor) 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 menor) 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 C₉H₁₁F₃NOS [M+H]⁺, 238. Hallada 238.

(B)



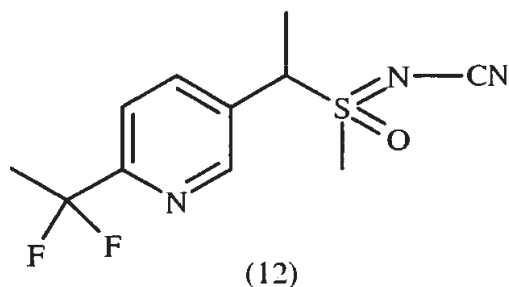
A una solución de 5-(1-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl)-2-methylsulfanylpyridine (A) (600 mg, 2,5 mmol) en CHCl_3 (5 ml) a 0°C se añadió azida de sodio (260 mg, 4,0 mmol) y H_2SO_4 (1 ml). La reacción se calentó a 55°C hasta observarse la evolución del gas, después se enfrió nuevamente a temperatura ambiente hasta el día siguiente. El líquido se decantó en un matraz separado y el jarabe residual se disolvió en H_2O , se alcalinizó 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 flash para dar 5-[1-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl]-2-methylsulfonimidoylpyridine (B) como un aceite amarillo (130 mg, 20%) y una mezcla ~1:1 de diastereómeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mezcla de diastereómeros) 8,8 (d, 2H), 8,0 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Hallada 252.

(C)

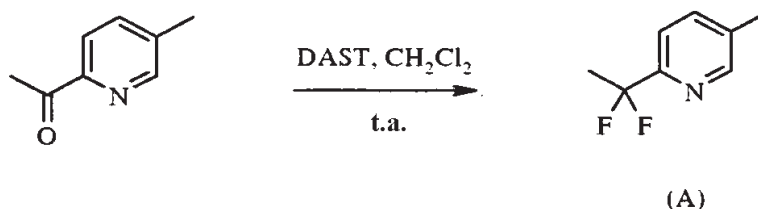


A una solución de 5-[1-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl]-2-methylsulfonimidoylpyridine (B) (100 mg, 0,4 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0°C se añadió HNO_3 (16 μl , 0,4 mmol) gota a gota. A la solución resultante se añadió anhídrido acético (750 μl) y H_2SO_4 concentrado (5 μl) y la mezcla se calentó a 40°C . La suspensión lentamente se tornó homogénea durante el transcurso de 15 minutos. Después, el disolvente se eliminó y el residuo bruto se disolvió en H_2O . Se añadió Na_2CO_3 sólido hasta alcanzarse un pH de 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 flash para dar 2-(trifluoromethyl)-5-(1-(2-(trifluoromethyl)pyridin-5-yl)ethyl)-1-methylsulfonimidoylpyridine (11) como un aceite amarillo (22 mg, 19%) y una mezcla 1:1 de diastereómeros. RMN ^1H (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 Comparativo XII. Preparación de [6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il]etil(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencinamiduro (12)

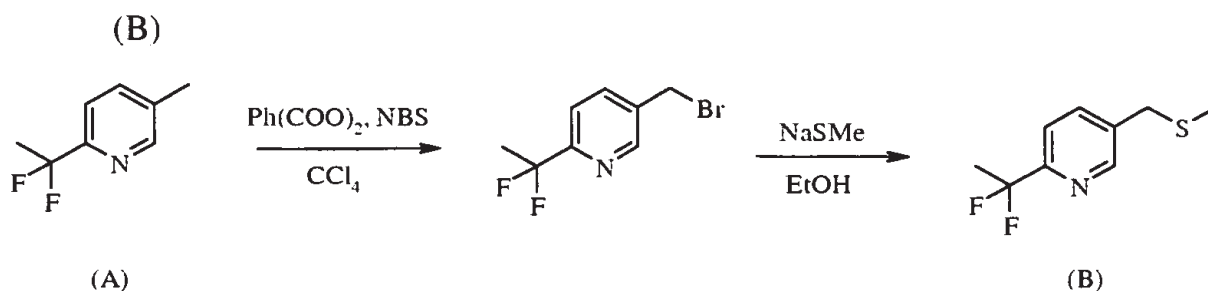


(A)



5

A una solución de 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco con tamices moleculares (150 ml) se añadió sulfoniltrifluoruro de dietilamino (DAST) (25,8 g, 260 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se añadió más DAST (12g, 74 mmol) y la reacción se continuó durante dos días más luego de lo que se agregó una cantidad adicional de DAST (3,8 g, 23 mmol) y la reacción se continuó durante otros 3 días. Una vez inactivada lentamente la reacción con NaHCO_3 a 0°C , la fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluido con EtOAc 8% en hexano para dar 3,91 g de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) como un aceite parduzco claro en un rendimiento del 34%. GC-MS: masa calculada para $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 157. Hallada 157.

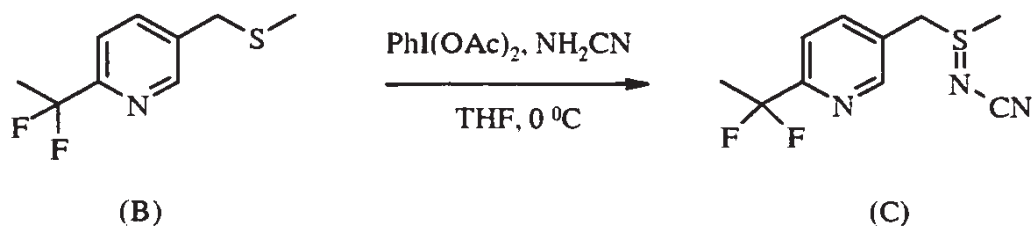


10

15

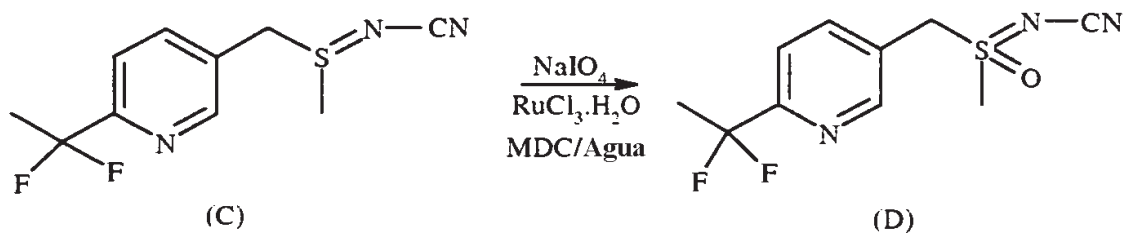
Una mezcla de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmol), N-bromosuccinimida (2,2 g, 12,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,15 g, 0,63 mmol) en tetracloruro de carbono (100 ml) se calentó a reflujo hasta el día siguiente. Una vez eliminado el sólido por filtración, se concentró el filtrado. El residuo se disolvió nuevamente en etanol (40 ml) y se añadió tiometóxido de sodio (1,33 g, 19 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó a 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 bruto 2-(1,1-difluoroetil)-5-metilmetilpiridina (B) tenía una pureza del 94% de acuerdo con GC/MS, y se utilizó directamente en la próxima etapa sin purificación adicional. GC-MS; masa calculada para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 203. Hallada 203.

(C)



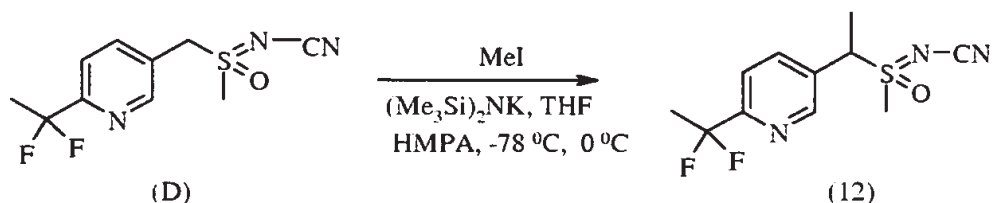
5 A una solución agitada de 2-(1,1-difluoroetil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g, 6,0 mmol) y cianamido (0,25 g, 6,0 mmol) en THF (7 ml) enfriada a 0°C se añadió diacetato de yodobenceno (1,93 g, 6,0 mmol) en una porción y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó *in vacuo* y la mezcla resultante se purificó sobre gel de sílice por el uso de acetona 60% en hexano (v/v) para dar 1,22 g de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-λ⁴-sulfanilidencianamido (C) (rendimiento del 84%) como un aceite parduzco que devino un sólido parduzco luego de permanecer en el refrigerador hasta el día siguiente. LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₁F₂N₃S [M]⁺ 243,28. Hallada [M+1]⁺ 244,11.

(D)



10 A un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un agitador magnético, un embudo de adición, y un termómetro, se cargó el periodato de sodio (0,95 g, 4,4 mmol) y agua (12 ml). Una vez disuelto el sólido, se añadieron 15 ml de CH₂Cl₂ seguido por el hidrato de tricloruro de rutenio (0,033 g, 0,15 mmol). Se añadió [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-λ⁴-sulfanilidencianamido (C) (0,72 g, 2,96 mmol) disuelto en 5 ml de CH₂Cl₂ gota a gota durante un período de 30 minutos. La mezcla se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se filtró a través de un filtro de papel para eliminar algunos insolubles. Posteriormente, la mezcla se separó en un embudo de separación luego de la adición de acetato de etilo para facilitar la separación. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ dos veces. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ seco, se filtraron, se concentraron, y se purificaron brevemente sobre gel de sílice con acetona 70% en hexano para dar 0,652 g del producto deseado [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (D) como un sólido blanco en un rendimiento del 87%. LC-MS: masa calculada para C₁₀H₁₁F₂N₃OS [M]⁺ 259,29. Hallada [M+1]⁺ 260,02.

(E)

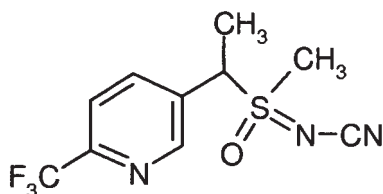


25 A una solución de [(6-(1,1-difluoroetilpiridin-3-il)metil)](metil)-óxido-λ⁴-sulfanilidencianamido (D) (0,55 g, 2,0 mmol) y HMPA (0,09 ml, 0,55 mmol) en 20 ml de THF anhidro se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de potasio 0,5 M en tolueno (4,4 ml, 2,2 mmol) a -78°C. 45 minutos después, se añadió yodometano (0,14 ml, 2,2 mmol) en una porción vía una jeringa. 10 minutos después, se permitió subir la temperatura a 0°C y la mezcla continuó agitándose durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado acuoso, se diluyó con salmuera, se extrajo una vez con EtOAc y CH₂Cl₂. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó

por HPLC preparativa para dar 0,15 g del [(6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfalidencianamiduro (12) en un rendimiento del 26%. LC-MS: masa calculada para $C_{11}H_{13}F_2N_3OS$ $[M]^+$ 273,31. Hallada $[M+1]^+$ 274,21.

Aumento del vigor de plantas

Compuesto A



5

Ensayo 1

Se remojaron semillas comenzado en T = 0 días en soluciones de, ya sea, Compuesto A, imidacloprid, o agua corriente que contenía Tween 20 0,125% (v/v) (tratamiento de control). Los compuestos se formularon como material técnico en agua que contenía Tween 20 0,125%. La solución de mayor proporción se preparó, en primer lugar, por el peso de cada material en un contenedor y, después, por la adición de agua y Tween 20 (0,125%) de modo de lograr una concentración de 0,05 mg/ml (50 ppm) de solución. La solución de mayor proporción se diluyó en serie en incrementos de 10 veces con agua que contenía Tween 20 (0,125%). Las concentraciones de solución fueron de 50,5, 0,5, 0,05 u 0,005 ppm. La evaporación no fue posible y un exceso significativo de solución estaba presente para asegurar la disponibilidad abundante de, ya sea, Compuesto A o imidacloprid, de parte de cada solución. En promedio, se utilizaron 20 ml de solución para remojar grupos de semillas requeridos para la fase de remojo de este ensayo. Las semillas se retiraron de estas soluciones en T = 2 días y se plantaron. Las semillas expuestas a cada tratamiento único se germinaron como grupos en recipientes plásticos huecos exclusivos rellenos con arena blanca y que contenían agua corriente. El plantado de estas semillas se llevó a cabo en T = 2 días y las semillas se cultivaron en estos recipientes huecos hasta T = 10 días. Inicialmente, se añadieron 70 ml de agua a los recipientes de acuerdo con lo requerido para mantener la arena húmeda. A los T = 10 días se transplantaron las plántulas germinantes de los recipientes de germinación huecos a recipientes individuales (recipientes plásticos-6 repeticiones por tratamiento) rellenos con arena blanca. Se utilizaron 30 ml de agua para regar las plantas después del trasplante. Después del tratamiento inicial, se añadió agua a los recipientes de acuerdo con lo requerido para mantener la humedad del desarrollo de las plantas. Se presenta en la Tabla 1 un esquema del tratamiento. A los T = 14 días cada planta se infestó con áfidos del algodón (CA) *Aphis gossypii* por la transferencia de un pequeño trozo de follaje infestado a cada planta de ensayo. El número de áfidos transferidos a cada planta era uniforme con base en el cálculo visual. Las plantas se calificaron a los T = 17 días y a los T = 18 días por el recuento del número de CA y por la consideración del peso de cada planta. La parte de la planta pesada era la porción aérea de la planta cortada en la superficie de la arena. Los datos se analizaron por el uso de análisis de varianza con un ensayo de separación por medio de LSD (Minitab).

10

15

20

25

30

Tabla 1. Esquema del tratamiento, recuentos de áfidos y pesos de las plantas.

Núm.	Compuesto	Proporción (ppm)	Áfidos (núm. de planta)						Peso de la Planta (g)					
			Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	Rep. 4	Rep. 5	Rep. 6	Rep. 1	Rep. 2	Rep. 3	Rep. 4	Rep. 5	Rep. 6
1	A	50	4	2	2	12	18	12	2,29	2,22	2,12	1,87	1,87	2,14
2	A	5	23	25	33	65	25	32	2,23	2,1	1,79	2,53	1,87	1,9
3	A	0,5	55	75	65	40	45	30	1,84	1,88	2,04	2,13	1,95	1,8
4	A	0,05	70	80	60	35	NC	NC	0,73	1,35	1,2	1,1	NC	NC
5	A	0,005	72	110	35	70	55	15	2,36	1,76	2,09	2,22	1,92	1,93
6	Imidacloprid	50	0	0	4	7	4	1	1,47	2,05	1,73	1,84	2,02	1,86
7	Imidacloprid	5	33	37	17	18	30	34	1,64	1,44	1,91	1,44	1,75	2,05
8	Imidacloprid	0,5	25	44	43	70	80	30	1,61	1,82	1,73	2,05	1,66	1,95
9	Imidacloprid	0,05	95	60	65	95	75	50	1,38	1,37	1,65	1,57	1,72	1,62
10	Imidacloprid	0,005	45	125	55	75	80	35	2,07	1,59	2,01	1,67	1,86	1,68
11	Control		80	85	65	45	60	60	1,6	1,13	1,37	1,5	1,63	1,36
12	Control		25	60	50	50	65	75	1,41	1,37	2,04	1,56	1,4	1,42

NC = plantas no calificadas a causa de la muerte de la planta.

Ensayo 2

Se disolvieron muestras técnicas del Compuesto A y de imidacloprid en agua que contenía Tween 20 0,125% (v/v). La solución de mayor proporción para cada material fue de 50 ppm y se generaron proporciones menores para cada material por dilución de 4 veces con volúmenes adicionales de Tween 20 0,125% en agua. Las concentraciones de tratamiento para el Compuesto A e imidacloprid fueron de 50, 12,5, 3,125, 0,78 y 0,19 ppm. Se prepararon soluciones en exceso y se añadieron 40 ml a tubos de centrifuga de 50 ml. Se inspeccionaron semillas de maíz (*Zea mays* "M2T783") por uniformidad de tamaño y condición intacta y se colocaron en cada tubo de centrifuga que contenía compuesto específico por soluciones de proporción. Se utilizó un tratamiento de únicamente Tween 20 acuoso 0,125% para remojar las semillas de maíz que sirvió como un control no tratado. Los tubos que contenían semillas y soluciones de compuesto se mantuvieron a temperatura ambiente y después de 48 las semillas se retiraron de cada solución, se enjuagaron y plantaron en arena en macetas de 7,5 cm². Se colocó papel tisú en la base de cada maceta para evitar que la arena se filtre de la maceta. Se plantó un total de 8 repeticiones de cada compuesto por combinación de proporción para ambos maíces. Se dispusieron ocho macetas replicadas de compuesto por combinación de proporción en un diseño completamente aleatorizado en carros de invernadero. Esta disposición de semillas tratadas en macetas se colocó en el invernadero y se regó hasta arriba de acuerdo con lo requerido. Cada carro se equipó con un estante plástico que servía para elevar las macetas por fuera de la superficie del carro alejándolas de cualquier fuente de agua estancada. Los carros se colocaron en el centro del invernadero y se rotaron 180 grados a diario. 13 días después, los carros se transfirieron al laboratorio y las plantas se cortaron a la superficie del suelo y se pesaron. Los datos del peso de la planta recién cortada se analizaron por la homogeneidad de la varianza por el uso del ensayo de Levene y se evaluaron en forma adicional por el uso de análisis de varianza simple de combinaciones de tratamiento individuales (compuesto por proporción) y se agruparon por compuesto a través de las proporciones. Los promedios se separaron por el uso del ensayo de separación por medio de Tukey con un índice de error de 0,05 a nivel familiar. Todos los análisis se llevaron a cabo por el uso de Minitab.

25 Resultados

Ensayo 1

Análisis de los Pesos de las Plantas

Los pesos de las plantas se resumen en la Tabla 1. El número de tratamiento 4 experimentó algunos efectos negativos asociados con el exceso de riego durante la fase en la que estas plantas se estaban germinando. Como un resultado, las plantas tenían un menor tamaño y muchas semillas no germinaron. Sólo cuatro plantas replicadas estaban en condiciones de ser plantadas en recipientes de cultivo individuales. Se llevó a cabo un análisis de homogeneidad de datos en el peso de la planta por Número (Número de tratamiento) y dato (Tabla 1) por el uso de ensayo de Levene (Minitab) y el ensayo resultante estadístico de 0,399 indicó que los datos eran homogéneos (valor de P 0,951). Antes de llevar a cabo un análisis de los efectos de tratamiento individuales (análisis factorial de varianza, ensayo de separación por medio de LSD P = 0,05, Minitab) sobre el peso, el Tratamiento 4 (Compuesto A 0,05 ppm) se retiró del análisis dado que se consideró un valor atípico con base en el escaso crecimiento de acuerdo con lo descrito con anterioridad. La proporción de imidacloprid emparejada (0,05 ppm. Núm. 9) también se retiró para mantener los datos equilibrados.

Análisis de los Datos del Recuento de Áfidos

Los datos brutos no eran homogéneos y, entonces, se transformaron recuentos de áfidos replicados por el uso de una raíz cuadrada del recuento + 0,5 de transformación. Estos datos eran homogéneos (ensayo de Levene P = 0,438) y se analizaron por el uso de un análisis factorial del compuesto (imidacloprid o Compuesto A) por proporción (excluyendo las proporciones de 0,05 ppm tanto de imidacloprid como de Compuesto A de acuerdo con lo previamente descrito). Este análisis indicó que no había interacción entre el compuesto y la proporción y que únicamente el factor de la proporción era un contribuyente significativo a diferenciar. Un análisis del efecto principal del compuesto que incluye el Control indica que había significativamente más áfidos en el tratamiento de control en comparación con el Compuesto A o imidacloprid pero que no había diferencia entre los efectos principales del Compuesto A e imidacloprid.

Ensayo 2

Los datos del maíz eran homogéneos con base en el ensayo de Levene para la homogeneidad de la varianza ($p = 0,116$ y $p = 0,69$ respectivamente). El AOV de los datos del maíz sí indicó una diferencia ($F = 3,22$, $P = 0,0045$, $df = 2$) para los efectos de compuestos agrupados pero no para los efectos de tratamiento individuales. La comparación en pares de Tukey de los factores de compuesto indicó que sólo la comparación del Compuesto A y el control con agua con Tween 20 no tratado fue significativamente diferente (Tabla 2). Este aumento significativo en el peso de la planta del maíz de la plántula después de la exposición al Compuesto A representó un aumento del 38,9% en el peso de la plántula en comparación con el tratamiento de control con agua con Tween 20 no tratado. Otras comparaciones en pares (imidacloprid vs. Compuesto A e imidacloprid vs. el control no tratado) no fueron significativamente diferentes.

Tabla 2. Efecto del tratamiento sobre los pesos de las plantas de maíz

Compuesto	Repeticiones	Peso de la Planta (g)		
		Promedio	Promedio SE	Aumento %
Imidacloprid	37	2,841	0,172	24,8
Control con Agua con Tween 20	8	2,275	0,169	
Compuesto A	38	3,162	0,148	38,9*
*Aumento significativo sobre el control con Agua con Tween 20 (comparaciones en pares de Tukey P = 0,05).				

Conclusiones

Ensayo 1

5 Cuando se aplicó a semillas el Compuesto A causó un aumento significativo en el peso de la planta. Este efecto fue significativamente mayor que el observado para imidacloprid. Tanto imidacloprid como el Compuesto A dieron lugar a aumentos en los pesos de las plantas en comparación con las plantas de control. En promedio, el Compuesto A e imidacloprid redujeron el número de áfidos en plantas, no obstante, estos efectos no fueron estadísticamente diferentes y, por lo tanto, este resultado no se correlaciona con los efectos de crecimiento medidos. Los aumentos del peso de las plantas están relacionados con la exposición al Compuesto A y no se explican por otros factores tales como densidad de insectos resultante del tratamiento o la proporción del compuesto.

Ensayo 2

La exposición de semillas de maíz a soluciones del Compuesto A dio lugar a aumentos significativos en el peso de plantas (38,9%) en comparación con el tratamiento de control de Tween 20 0,125% en agua.

Plagas

15 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas del Filo Nematoda.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas del Filo Arthropoda.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas del Subfilo Chelicerata.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas de la Clase Arachnida.

20 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas del Subfilo Myriapoda.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas de la Clase Symphyla.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas del Subfilo Hexapoda.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar plagas de la Clase Insecta.

25 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Coleoptera (escarabajos)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Acanthoscelides* spp. (gorgojos), *Acanthoscelides obtectus* (gorgojo de las alubias), *Agrius planipennis* (barrenador esmeralda de la ceniza), *Agriotes* spp. (gusanos de alambre), *Anoplophora glabripennis* (escarabajo asiático de cuernos largos), *Anthonomus grandis* (gorgojo de las cápsulas de algodón), *Aphidius* spp., *Apion* spp. (gorgojos), *Apogonia* spp. (larvas), *Ataenius spretulus* (Ataenius negro del césped), *Atomaria lincais* (escarabajo enano de la remolacha forrajera), *Autacophore* spp., *Bothynoderes punctiventris* (gorgojo de la remolacha), *Bruchus* spp. (gorgojos), *Bruchus pisorum* (gorgojo del guisante), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (gorgojo del caupí), *Carpophilus hemipteras* (escarabajo de las frutas secas), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp. (crisomélidos), *Ceretoma trifurcata* (escarabajo de la hoja del guisante), *Ceutorhynchus* spp. (gorgojos), *Ceutorhynchus assimilis* (gorgojo de la vaina de la col), *Ceutorhynchus napi* (curculiónido de la col), *Chaetocnema* spp. (crisomélidos), *Colaspis* spp. (escarabajos del suelo), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmatus*, *Conotrachelus nenuphar* (curculiónido de la ciruela), *Cotinus nitidis* (escarabajo verde de junio), *Crioceris asparagi* (escarabajo del espárrago), *Cryptolestes ferrugineus* (escarabajo oxidado de los granos), *Cryptolestes pusillus* (escarabajo plano de los granos), *Cryptolestes turcicus* (escarabajo de los granos turcos), *Ctenicera* spp. (gusanos de alambre), *Curculio* spp. (gorgojos), *Cyclocephala* spp. (larvas), *Cylindrocpturus adpersus* (gorgojo del tallo de girasol), *Deporaus marginatus* (gorgojo cortador de la hoja de mango), *Dermestes lardarius* (escarabajo de las despensas), *Dermestes maculatus* (escarabajo de las alfombras), *Diabrotica* spp.

(crisomélidos), *Epilachna varivestis* (escarabajo de la alubia mejicana), *Faustimus cubae*, *Hylobius pales* (gorgojo pálido), *Hypera* spp. (gorgojos), *Hypera postica* (gorgojo de la alfalfa), *Hyperodes* spp. (gorgojo Hyperodes), *Hypothenemus hampei* (escarabajo del fruto de café), *Ips* spp. (escarabajos grabadores), *Lasioderma serricorne* (escarabajo de los cigarrillos), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la patata de Colorado), *Liogenys fuscus*, *Lyogenis suturalis*, *Lissorhoptrus oryzophilus* (gorgojo acuático del arroz), *Lyctus* spp. (escarabajos de la maderal/escarabajos powderpost), *Maecolaspis joliven*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp., *Meligethes aeneus* (escarabajo de las flores), *Melolontha melolontha* (abejorro europeo común), *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (escarabajo de la datilera), *Oryzaephilus mercator* (escarabajo mercante del grano), *Oryzaephilus surinamensis* (escarabajo dentado del grano), *Oriohynchus* spp. (gorgojos), *Oulema melanopus* (escarabajo de la hoja del cereal), *Oulema oryzae*, *Pantomorus* spp. (gorgojos), *Phyllophaga* spp. (escarabajo de mayo/junio), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (crisomélidos), *Phynchites* spp., *Popillia japonica* (escarabajo japonés), *Prostephanus truncates* (barrenador más grande del grano), *Rhizopertha dominica* (barrenador más pequeño del grano), *Rhizotrogus* spp. (escarabajo europeo), *Rhynchophorus* spp. (gorgojos), *Scolytus* spp. (escarabajos de la madera), *Shenophorus* spp. (escarabajo picudo), *Sitona lineatus* (gorgojo de la hoja del guisante), *Sitophilus* spp. (gorgojos del grano), *Sitophilus granaries* (gorgojo del granero), *Sitophilus oryzae* (gorgojo del arroz), *Stegobium paniceum* (escarabajo del pan), *Tribolium* spp. (escarabajos de la harina), *Tribolium castaneum* (escarabajo rojo de la harina), *Tribolium confusum* (escarabajo confundido de la harina), *Trogoderma variabile* (escarabajo del almacén), y *Zabrus tenebrioides*.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Dermaptera (tijerillas)**.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Dictyoptera (cucarachas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Blattella germanica* (cucaracha alemana), *Blatta orientalis* (cucaracha oriental), *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta americana* (cucaracha americana), *Periplaneta australoasiae* (cucaracha australiana), *Periplaneta brunnea* (cucaracha marrón), *Periplaneta fuliginosa* (cucaracha marrón ahumada), *Pycnoselus suminamensis* (cucaracha de Surinam), y *Supella longipalpa* (cucaracha de banda marrón).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Diptera (moscas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Aedes* spp. (mosquitos), *Agromyza frontella* (gusano minador de la alfalfa), *Agromyza* spp. (moscas minadoras de las hojas), *Anastrepha* spp. (moscas de la fruta), *Anastrepha suspensa* (mosca caribeña de la fruta), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Batrocera* spp. (moscas de la fruta), *Batrocera cucurbitae* (mosca del melón), *Batrocera dorsalis* (mosca oriental de la fruta), *Ceratitis* spp. (moscas de la fruta), *Ceratitis capitata* (mosca mediterránea de la fruta), *Chrysops* spp. (moscas del venado), *Cochliomyia* spp. (gusanos barrenadores), *Contarinia* spp. (cecidomias), *Culex* spp. (mosquitos), *Dasineura* spp. (cecidomias), *Dasineura brassicae* (cecidomias de la col), *Delia* spp., *Delia platura* (gusano de la semilla de maíz), *Drosophila* spp. (moscas del vinagre), *Fannia* spp. (moscas de la suciedad), *Fannia canicularis* (mosca doméstica pequeña), *Fannia scalaris* (mosca de la letrina), *Gasterophilus intestinalis* (gusanos del cuajo de los equinos), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans* (mosca de los cuernos), *Hylemyia* spp. (gusanos de las raíces), *Hypoderma lineatum* (larvas comunes del ganado), *Liriomyza* spp. (moscas minadoras de las hojas), *Liriomyza brassica* (minador serpentina de la hoja), *Melophagus ovinus* (garrapata de la oveja), *Musca* spp. (moscas mucedas), *Musca autumnalis* (mosca de la cara), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Oestrus ovis* (gusanos nasales de las ovejas), *Oscinella frit* (mosca frita), *Pegomyia betae* (minador de la hoja de remolacha), *Phorbia* spp., *Psila rosae* (mosca de la zanahoria), *Rhagoletis cerasi* (mosca de la fruta del cerezo), *Rhagoletis pomonella* (gusano de la manzana), *Sitodiplosis mosellana* (mosquito rojo del trigo), *Stomoxys calcitrans* (mosca de los establos), *Tabanus* spp. (moscas de los caballos), y *Tipula* spp. (moscas zancudas).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Hemiptera (chinches)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Acrosternum hilare* (chinche apestosa verde), *Blissus leucopterus* (chinche del arroz), *Calocoris norvegicus* (chinche de la patata), *Cimex hemipterus* (chinche de la cama tropical), *Cimex lectularis* (chinche de la cama), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus suturellus* (manchador del algodón), *Edessa mediatubunda*, *Eurygaster maura* (chinche de los cereales), *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (chinche apestosa marrón), *Helopeltis antonni*, *Helopeltis theivora* (chinche de la planta del té), *Lagynotomus* spp. (chinches apestosas), *Leptocoris oratorius*, *Leptocoris varicornis*, *Lygus* spp. (chinches de las plantas), *Lygus hesperus* (chinche opaca de las plantas), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula* (chinche verde apestosa), *Phytocoris* spp. (chinches de las plantas), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecilopsus lineatus* (chinche de las cuatro franjas), *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris castanea*, y *Triatoma* spp. (chinches chupadoras de sangre/chinches besadoras).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Homoptera (áfidos, escamas, moscas blancas, saltahojas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Acrythosiphon pisum* (áfido del guisante), *Adelges* spp. (adélgidos), *Aleurodes proletella* (mosca blanca de la col), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrixus floccosus* (mosca blanca lanosa), *Aluacaspis* spp., *Amsasca bigutella bigutella*, *Aphrophora* spp. (saltahojas), *Aonidiella aurantii* (escama roja de California), *Aphis* sp. p. (áfidos), *Aphis gossypii* (áfido del algodón), *Aphis pomi* (áfido de la manzana), *Aulacorthum solani* (áfido de la dedalera), *Bemisia* spp. (moscas blancas), *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci* (mosca blanca de la batata), *Brachycolus noxius* (áfido ruso), *Brachycorynella asparagi* (áfido de los espárragos), *Brevennia rehi*, *Brevicoryne brassicae* (áfido de la col),

Ceroplastes spp. (escamas), *Ceroplastes rubens* (escama roja de la cera), *Chionaspis* spp. (escamas), *Chrysomphalus* spp. (escamas), *Coccus* spp. (escamas), *Dysaphis plantaginea* (áfido rojo de la manzana), *Empoasca* spp. (saltahojas), *Eiosoma tanigerum* (áfido lanoso de la manzana), *Icerya purchasi* (escama algodonosa del cojín), *Idioscopus nitidulus* (saltahojas del mango), *Laodelphax striatellus* (saltahojas marrón pequeño),
 5 *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphum* spp., *Macrosiphum euphorbiae* (áfido de la patata), *Macrosiphum granarium* (áfido inglés de los granos), *Macrosiphum rosae* (áfido de la rosa), *Macrosteles quadrilineatus* (saltahojas de Aster), *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (áfido rosado de los granos), *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (áfido verde del durazno), *Nephotettix* spp. (saltahojas), *Nephotettix cinctipes* (saltahojas verde), *Nilaparvata lugens* (saltahojas marrón), *Parlatoria pergandii* (escama de la paja), *Parlatoria ziziphi* (escama de ébano), *Peregrinus maidis* (delfácido del maíz), *Philaenus* spp. (afróforas), *Phylloxera vitifoliae* (filoxera de la vid), *Physokermes piceae* (escama del brote de abeto), *Planococcus* spp. (escamas harinosas), *Pseudococcus brevipes* (escama harinosa de la piña), *Quadraspidiotus perniciosus* (escama de San Jose), *Rhaphalosiphum* spp. (áfidos), *Rhaphalosiphum maida* (áfido de la hoja de maíz), *Rhaphalosiphum padi* (áfido de la cereza de pájaro de la avena), *Saissetia* spp. (escamas),
 10 *Saissetia oleae* (escamas negras), *Schizaphis graminum* (chinche verde), *Sitobion avenae* (áfido inglés de los granos), *Sogatella furcifera* (saltahojas de espalda blanca), *Therioaphis* spp. (áfidos), *Toumeyella* spp. (escamas), *Toxoptera* spp. (áfidos), *Trialeurodes* spp. (moscas blancas), *Trialeurodes vaporariorum* (mosca blanca de invernadero), *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanca del ala rayada), *Unaspis* spp. (escamas), *Unaspis yanonensis* (escama cabeza de flecha), y *Zulia entrerriana*.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Hymenoptera (hormigas, avispas y abejas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Acromyrmex* spp., *Athalia rosae*, *Atta* spp. (hormigas cortadoras de hojas), *Camponotus* spp. (hormigas carpinteras), *Diprion* spp. (moscas de sierra), *Formica* spp. (hormigas), *Iridomyrmex humilis* (hormiga argentina), *Monomorium* spp., *Monomorium minumun* (hormiga negra pequeña), *Monomorium pharaonis* (hormiga faraón), *Neodiprion* spp. (moscas de sierra), *Pogonomyrmex* spp. (hormigas cosechadoras), *Polistes* spp. (avispa de papel), *Solenopsis* spp. (hormigas de fuego), *Tapinoma sessile* (hormiga doméstica olorosa), *Tetranorium* spp. (hormigas del pavimento), *Vespa* spp. (abeja chaqueta amarilla), y *Xylocopa* spp. (abejas carpinteras).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Isoptera (termitas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Coptotermes* spp., *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchii*, *Coptotermes formosanus* (termita subterránea formoseña), *Cornitermes* spp. (termitas nasute), *Cryptotermes* spp. (termitas de maderas secas), *Heterotermes* spp. (termitas subterráneas del desierto), *Heterotermes aureus*, *Kaloterms* spp. (termitas de maderas secas), *Incisitermes* spp. (termitas de maderas secas), *Macrotermes* spp. (termitas generadoras de hongos), *Marginitermes* spp. (termitas de maderas secas), *Microcerotermes* spp. (termitas cosechadoras), *Microtermes obesi*, *Procornitermes* sp. p., *Reticulitermes* spp. (termitas subterráneas), *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes* (termita subterránea del este), *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus* (termita subterránea del oeste), *Reticulitermes santonensi*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, *Reticulitermes virginicus*, *Schedorhinotermes* spp., y *Zootermopsis* spp. (termitas de maderas podridas).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Lepidoptera (polillas y mariposas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Anchoea janata*, *Adoxophyes* spp., *Adoxophyes orana*, *Agrotis* spp. (gusano cortador), *Agrotis ipsilon* (gusano gris), *Alabama argillacea* (oruga de la hoja del algodón), *Amorbia cuneana*, *Amyelosis transitella* (gusano anaranjado naval), *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella* (taladro del melocotonero), *Anomis sabulifera* (oruga agrimensora del yute), *Anticarsia gemmatalis* (oruga de las leguminosas), *Archips argyrospila* (gusano enrollador de hojas del árbol frutal), *Archips rosana* (gusano enrollador de hojas de la rosa), *Argyrotaenia* spp. (polillas tortricidas), *Argyrotaenia citrana* (polilla naranja),
 45 *Autographa gamma* (gusano gris de plantas huerta), *Bonagota cramaodes*, *Borbo cinnara* (gusano enrollador de las hojas del arroz), *Bucculatrix thurberiella* (gusano perforador de la hoja del algodón), *Caloptilia* spp. (minadores de hojas), *Capua reticulana*, *Carposina niponensis* (polilla de la fruta del melocotón), *Chilo* spp., *Chlumetia transversa* (gusano barrenador del mango), *Choristoneura rosaceana* (gusano enrollador de las hojas de bandas oblicuas), *Chrysodeixis* spp., *Cnaphalocerus medinalis* (gusano enrollador de hojas), *Colias* spp., *Conpomorpha cramerella*, *Cossus cossus* (gusano de la madera), *Crambus* spp. (palomilla de la raíz), *Cydia funebrana* (polilla de las ciruelas), *Cydia molesta* (polilla oriental de la fruta), *Cydia nigricana* (gusano del guisante), *Cydia pomonella* (polilla del manzano), *Darna diducta*, *Diaphania* spp. (gusano barrenador del brote), *Diatraea* spp. (gusano barrenador del tallo), *Diatraea saccharalis* (gusano barrenador de la caña de azúcar), *Diatraea graniosella* (gusano barrenador del maíz del suroeste), *Earias* spp., (gusanos), *Earias insulata* (oruga espinosa de las cápsulas), *Earias vitella* (gusano del norte en bruto), *Epiphysias postruttana* (polilla marrón clara de la manzana), *Ephestia* spp. (polilla de la harina), *Ephestia cautella* (polilla de la almendra), *Ephestia elutella* (polilla del tabaco), *Ephestia kueniella* (polilla de la harina Mediterránea), *Epimeces* spp., *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (mariposa del banano), *Eupoecilia ambiguella* (polilla de la vid), *Euxoa auxiliaris* (gusano cortador), *Feltia* spp. (gusano cortador), *Gortyna* spp. (gusano barrenador del brote), *Grapholita molesta* (polilla oriental de la fruta), *Hedylepta indicata* (gusano pegador de hojas), *Helicoverpa* spp. (polillas nocturnas), *Helicoverpa armigera* (gusano del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano de la mazorca del maíz), *Heliothis* spp. (polillas nocturnas), *Heliothis virescens* (oruga del tabaco), *Hellula undalis* (gusano de la cabeza de la col), *Indarbela* spp. (gusano barrenador de la raíz), *Keiferia lycopersicella* (gusano afiler del jitomate), *Leucinodes orbonalis* (gusano barrenador de la berenjena), *Leucoptera malifoliella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia*

5 *botrana* (polilla de la vid), *Loxagrotis* spp. (polillas nocturnas), *Loxagrotis albicosta* (gusano cortador del frijol occidental), *Lymantria dispar* (polilla gitana), *Lyonetia clerkella* (oruga minadora de las hojas de los frutales), *Mahasena corbettii* (gusano de bolsa de la palma aceitera), *Malacosoma* spp., (oruga de librea), *Mamestra brassicae* (noctua de la col), *Maruca testulalis* (gusano barrenador de la vaina del frijol), *Metisa plana* (gusano), *Mythimna unipuncta* (gardama africana), *Neoleucinodes elegantalis* (gusano barrenador del fruto del tomate), *Nymphula depunctalis* (gusano envainado defoliador del arroz), *Operophtera brumata* (polilla de invierno), *Ostrinia nubilalis* (gusano barrenador europeo del maíz), *Oxydia vesulia*, *Pandemis cerasana* (capua), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (gusano rosado del algodón), *Peridroma* spp. (gusanos cortadores), *Peridroma saucia* (gusano variado), *Perileucoptera coffeella* (minador de la hoja del café), *Phthorimaea operculella* (polilla de la patata), *Phyllocnistis citrella* (minador de los cítricos), *Phyllonorycter* spp. (gusanos minadores), *Pieris rapae* (mariposa de la col), *Plathypena scabra*, *Plodia interpunctella* (polilla India de la harina), *Plutella xylostella* (polilla de la col), *Polychrosis viteana* (polilla de la vid), *Prays endocarpa*, *Prays oleae* (polilla del olivo), *Pseudaletia* spp. (polillas nocturnas), *Pseudaletia unipunctata* (gusano soldado), *Pseudoplusia includens* (lagarta falsa medidora), *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia* spp. (gusano barrenador del tallo), *Sesamia inferens* (taladrador púrpura del arroz), *Sesamia nonagrioides* (gusano barrenador del maíz), *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella* (palomilla dorada de los granos), *Sparganothis pilleriana* (piral de la vid), *Spodoptera* spp. (gusanos soldados), *Spodoptera exigua* (gardama), *Spodoptera frugiperda* (gusano cogollero), *Spodoptera eridania* (gusano armado meridional), *Synanthedon* spp. (gusano barrenador de la raíz), *Thecla basilides*, *Thermisa gemmatalis*, *Tineola bisselliella* (polilla tejedora de la ropa), *Trichoplusia ni* (gusano falso medidor), *Tuta absoluta* (polilla del tomate), *Yponomeuta* spp., *Zeuzera coffeae* (polilla del café), y *Zeuzera pyrina* (polilla leopardo).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Mallophaga (piojos masticadores)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Bovicola ovis* (piojo masticador del pelo de las ovejas), *Menacanthus stramineus* (piojo del cuerpo de la gallina), y *Menopon gallinae* (piojo de aves de corral).

25 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Orthoptera (saltamontes, langostas y grillos)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Anabrus simplex* (grillo Mormón), Gryllotalpidae (grillo topo), *Locusta migratoria*, *Melanoplus* spp. (saltamontes), *Microcentrum retinerve* (gafanhoto verde de asa angular), *Pterophylla* spp. (saltamontes), *chistocerca gragria*, *Scudderia furcata* (langosta verde), y *Valanga migricorni*.

30 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Pthiraptera (piojos chupadores)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Haematopinus* spp. (piojo del ganado bovino y porcino), *Linognathus ovillus* (piojo del cuerpo de las ovejas), *Pediculus humanus capitis* (piojos humanos de la cabeza), *Pediculus humanus humanus* (piojo del cuerpo del hombre), y *Pthirus pubis* (piojo ladilla).

35 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Siphonaptera (pulgas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Ctenocephalides canis* (pulga del perro), *Ctenocephalides felis* (pulga del gato) y *Pulex irritans* (pulga del hombre).

40 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Thysanoptera (trips)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Frankliniella fusca* (trips del tabaco), *Frankliniella occidentalis* (trips occidental de las flores), *Frankliniella shultzei*, *Frankliniella williamsi* (trips del maíz), *Heliethrips haemorrhaidalis* (trips de los invernaderos), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Scirtothrips citri* (trips de los cítricos), *Scirtothrips dorsalis* (trips amarillo del té), *Taeniothrips rhopalantennalis*, y *Thrips* spp.

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Thysanura (colas de cerdas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Lepisma* spp. (pececillo de plata) y *Thermobia* spp. (insecto de fuego).

45 Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Acarina (ácaros y garrapatas)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Acaropsis woodi* (ácaro traqueal de las abejas), *Acarus* spp. (ácaro de los alimentos), *Acarus siro* (ácaro de los granos), *Aceria mangiferae* (ácaro de la yema del mango), *Aculops* spp., *Aculops lycopersici* (ácaro del bronceado del tomate), *Aculops pelekasi*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali* (ácaro de la herrumbre del manzano), *Amblyomma americanum* (garrapata solitaria), *Boophilus* spp. (garrapatas), *Brevipalpus obovatus* (ácaro de la lepra explosiva), *Brevipalpus phoenicis* (ácaro plano rojo y negro), *Demodex* spp. (ácaro de la sarna), *Dermacentor* spp. (garrapata dura), *Dermacentor variabilis* (garrapata de perro), *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del polvo de habitación), *Eotetranychus* spp., *Eotetranychus carpini* (ácaro de la araña amarilla), *Epitimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp. (garrapatas), *Metatetranychus* spp., *Notoedres cati*, *Oligonychus* spp., *Panonychus citri* (ácaro rojo de los cítricos), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo de los frutales), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro del tostado de los cítricos), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro blanco), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro), *Rhizoglyphus* spp. (ácaro de los bulbos), *Sarcoptes scabiei* (ácaro de la sarna), *Tegolophus perseaeiflorae*, *Tetranychus* spp., *Tetranychus urticae* (ácaro de dos puntos), y *Varroa destructor* (ácaro de la cría de la abeja de la miel).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Nematoda (nematodos)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Aphelenchoides* spp. (nematodos del rizado, de las yemas y

de las hojas), *Belonolaimus* spp. (nematodos del agujón), *Criconebella* spp. (nematodos del anillo), *Dirofilaria imunitis* (gusano del corazón en perros), *Ditylenchus* spp. (nematodos del tallo y de los bulbos), *Heterodera* spp. (nematodos del quiste), *Heterodera zae* (nematodos quiste del maíz), *Meloidogyne* spp. (nematodos del nudo de la raíz), *Meloidogyne incognita* (nematodos del nudo de la raíz), *Onchocerca volvulus* (gusano de gancho), *Pratylenchus* spp. (nematodos lesionador de la raíz), *Radopholus* spp. (nematodos barrenadores) y *Rotylenchus renformis* (nematodos reniformes).

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse para controlar **Symphyla (sinfilidos)**. Una lista no exhaustiva de estas plagas incluye, pero sin limitación, *Scutigerella immaculata*.

Por información más detallada consúltese "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" de Arnold Mallis, 9th Edition, copyright 2004 de GIE Media Inc.

Mezclas

Algunos de los plaguicidas que pueden emplearse beneficiosamente en combinación con la invención descrita en este documento incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

1,2-dicloropropano, 1,3-dicloropropano,

15 abamectina, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acetion, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, aletrina, alosamidina, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, amiditió, amidoflumet, aminocarb, amiton, amitraz, anabasina, óxido arsenoso, atidatió, azadiractina, azametifos, azinfos etilo, azinfos metilo, azobenceno, azociclotina, azotoato,

20 hexafluorosilicato de bario, bartrina, benclotiaz, bendiocarb, benfucarb, benomilo, benoxafos, bensultap, benzoximato, benzoato de bencilo, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifenazato, bifentrina, binapacril, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistrifluron, borax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromo DDT, bromociclen, bromofos, bromofos etilo, bromopropilato, bufencarb, buprofezina, butacarb, butatiofos, butocarboxima, butonato, butoxicarboxima,

25 cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de calcio, canfecloro, carbonolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotió, carbosulfano, cartap, quinometionato, clorantraniliprol, clorbensida, clorbicicleno, clordano, clordecona, clordimeform, cloretoxifós, clorfenapir, clorfensón, clorfensulfuro, clorfenvinfos, clorfluazurona, clormefós, clorobenzilato, cloroformo, cloromebuform, clorometiurona, cloropicrina, cloropropilato, clorfoxima, clorprazofós, clorpirifós, clorpirifós metilo, clortiofós, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cismetrina, cloetocarb, clofentezina, closantel, clotianidina, acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, naffenato de cobre, oleato de cobre, coumafós, coumitoato, crotamitona, crotoxifós, cruentaren A & B, crufomato, criolito, cianofenós, cianofós, ciantoato, cicletrina, cicloprotrina, cienopirafeno, ciflumetofeno, ciflutrina, cihalotrina, cihexatina, cipermetrina, cifenotrina, ciromazina, citioato,

30 d-limoneno, dazomet, DBCP, DCIP, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefiód, demefiód O, demefiód S, demetón, demetón metilo, demetón O, demetón O metilo, demetón S, demetón S metilo, demetón S metisulfona, diafentiurón, dialifós, diamidafós, diazinón, dicaptón, diclofentiód, diclofluánida, diclorvós, dicotol, dicresilo, dicrotofós, dicitlanilo, dieldrina, dienoclor, diflovidazina, diflubenzurón, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetán, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfós, dimetilán, dinex, dinobutón, dinocap, dinocap 4, dinocap 6, dinoción, dinopentón, dinoprop, dinosam, dinosulfón, dinotefurán, dinoterbón, diofenolán, diofenolán, dioxabenzofós, dioxacarb, dioxatiód, difenil sulfona, disulfiram, disulfón, diticrofós, DNOC, dofenapin, doramectina,

40 ecdisterona, emamectina, EMPC, empentrina, endosulfán, endotiód, endrina, EPN, epofenonano, eprinomectina, esfivalerato, etaphos, etiofenicarb, etiód, etiprol, etoato metilo, etoprofós, DDD de etilo, formato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etoxazol, etrimfós, EXD,

45 fanfur, fenamifós, fenazaflor, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenclorfós, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotiód, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fenpiroximato, fensón, fensulfotiód, fentiód, fentiód etilo, fentrifanilo, fenvalerato, fipronilo, flonicamid, fluacripirim, fluazurón, flubendiamida, flubencimina, flucofurón, fluciclozurón, flucitrinato, fluenetilo, flufenerim, flufexorurón, flufenprox, flumetrina, fluorbensida, fluvalinato, fonofós, formetanano, fomotiód, formparanato, fosmetilán, fospirato, fostiazato, fostietán, furatiocarb, furetrina, furfural,

gamma cihalotrina, gamma HCH,

50 halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofós, heterofós, hexaflumurón, hexitiazox, HHDN, hidrametilnón, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiquincarb,

imiciáfós, imidacloprid, imiprotina, indoxacarb, yodometano, IPSP, isamidofós, isazofós, isobenzán, isocarbofós, isodrina, isofenfós, isoprocarb, isoprotiolano, isotioato, isoxatiód, ivermectina,

jasmolina I, jasmolina II, jodfenfós, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III,

keleván, quinopreno,

lambda cihalotrina, arseniato de plomo, lepimectina, leptofós, lindano, lirimfós, lufenurón, litidación,

malatión, malonobén, mazidox, mecarbam, mecarfón, menazón, mefosfolán, cloruro mercurioso, mesulfén, mesulfenfós, metaflumizona, metam, metacrifós, metamidofós, metidación, metiocarb, metocrotofós, metomilo,

5 metopreno, metoxiclor, metoxifenoza, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona, mevinfós, mexacarbato, milbemectina, oxima de milbemicina, mipafox, mirex, MNAF, monocrotofós, morfotión, moxidectina,

naftalofós, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nicomicinas, nitenpiram, nitiazina, nitrilcarb, novalurón, noviflumurón,

10 ometoato, oxamilo, oxidemetón metilo, oxideprofós, oxidilsulfotón,

paradichlorobenceno, paratión, paratión metilo, penflurón, pentaclorofenol, permetrina, fencaptón, fenotrina, fentoato, forato, fosadona, fosfolán, fosmet, fosniclor, fosfamidón, fosfina, fosfocarb, foxim, foxim metilo, pirimetafós, pirimicarb, pirimifós etilo, pirimifós metilo, arsenito de potasio, tiocianato de potasio, pp' DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofós, proclonol, profenofós, proflutrina, promacilo, promecarb, propafós, propargita,

15 propetamfós, propoxur, protidación, protiofós, protoato, protrifenbuto, piraclofós, pirafuprol, pirazofós, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piridabén, piridalilo, piridafentión, pirifluquinazona, pirimidifén, pirimitato, piriprol, piriproxifén,

cuasia, quinalfós, quinalfós metilo, quinotión, quantifies,

rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania,

sabadilla, schradán, selamectina, silafluofén, arsenita de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio,

20 tiocianato de sodio, sofamida, espinetoram, espinosad, espirodiclofén, espiromesifeno, espirotetramat, sulcofurón, sulfiram, sulfuramid, sulfotep, azufre, fluoruro de sulfurilo, sulprofós,

tau fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfós, teflubenzurón, teflutrina, temefós, TEPP, teraletrina, terbufós, tetracloroetano, tetraclorvinfós, tetradifón, tetrametrina, tetranactina, tetrasul, teta cipermetrina, tiaclopid, tiametoxam, ticrofós, tiocarboxima, tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiometón, tionazina, tioquinox, tiosultap,

25 turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triarateno, triazamato, triazofós, triclorofón, triclorometafós 3, tricloronat, trifenofós, triflumurón, trimetacarb, tripreno,

vamidotión, vaniliprol,

XMC, xililcarb,

Zeta cipermetrina y zolaprofós.

30 Además, también pueden utilizarse cualquier combinación de los plaguicidas anteriores.

Los compuestos descritos en este documento también pueden utilizarse con herbicidas y fungicidas, tanto por razones de economía como de sinergia.

Los compuestos descritos en este documento también pueden utilizarse con antimicrobianos, bactericidas, defoliantes, protectores, sinergistas, alguicidas, atrayentes, disecantes, feromonas, repelentes, inmersiones de

35 animales, avicidas, desinfectantes, semioquímicos, y molusquicidas (estas categorías no son necesariamente mutuamente excluyentes) por razones de economía, y sinergia.

Por más información, consúltese "Compendium of Pesticide Common Names" ubicado en <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html> desde la fecha de presentación de este documento. Asimismo, consúltese "The Pesticide Manual" 14th Edition, editado por C D S Tomlin, copyright 2006 de British Crop Production Council.

40

Mezclas sinérgicas

Los compuestos descritos en este documento pueden utilizarse con otros compuestos tales como los mencionados bajo el encabezado "Mezclas" para formar mezclas sinérgicas en las que el modo de acción de los compuestos en las mezclas son iguales, similares, o diferentes.

45 Los ejemplos del modo de acción incluyen, pero sin limitación, inhibidor de la acetilcolina esterasa; modulador del canal de sodio; inhibidor de la biosíntesis de la quitina; antagonista del canal de cloruro regulado por GABA; agonista del canal de cloruro regulado por GABA y glutamato; agonista del receptor de acetilcolina; inhibidor de MET I; inhibidor de ATPasa estimulada por Mg; receptor nicotínico de acetilcolina; interruptor de la membrana del intestino medio; e interruptor de la fosforilación oxidativa.

Además, los siguientes compuestos son conocidos como sinergistas y pueden utilizarse con la invención descrita en este documento: butóxido de piperonilo, piprotal, propil isome, sesamex, sesamolina, y sulfóxido.

Formulaciones

5 Raras veces un plaguicida es adecuado para aplicación en su forma pura. Normalmente, es necesario añadir otras sustancias para que el plaguicida pueda utilizarse en la concentración requerida y en una forma adecuada, permitiendo facilidad de aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento, y máxima actividad plaguicida. De este modo, los plaguicidas se formulan en, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos con semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos hidrosolubles, gránulos hidrodispersables o fluidos secos, 10 polvos humectables, y soluciones de volúmenes ultra bajos.

Por información adicional sobre tipos de formulación, véase "Catalogue of pesticide formulation types and international coding system" Technical Monograph N° 2, 5th Edition de CropLife International (2002).

15 Con mayor frecuencia, los plaguicidas se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de tales plaguicidas. Tales formulaciones hidrosolubles, hidrosuspendibles, o emulsionables son sólidos, normalmente conocidos como polvos humectables, o gránulos hidrodispersables, líquidos normalmente conocidos como concentrados emulsionables, o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos hidrodispersables, comprenden una mezcla profunda del plaguicida, un vehículo, y tensioactivos. La concentración del plaguicida normalmente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. Normalmente, el vehículo se selecciona de entre las arcillas de atapulgita, 20 las arcillas de montmorillonita, las tierras diatomáceas, o los silicatos purificados. Los tensioactivos efectivos, que comprenden de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo humectable, se hallan entre las ligninas sulfonatadas, los naftalensulfonatos condensados, los naftalensulfonatos, los alquilbencensulfonatos, los alquilsulfatos, y los tensioactivos no iónicos tales como los aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

25 Los concentrados emulsionables de plaguicidas comprenden una concentración conveniente de un plaguicida, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disueltos en un vehículo que es un disolvente hidromiscible o una mezcla de un disolvente orgánico hidroinmiscible y emulsionantes. Los disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, en especial xilenos y fracciones de petróleo, en especial las porciones de petróleo naftalénicas y olefinicas de alta ebullición tales como nafta aromática. También pueden utilizarse otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes terpénicos que incluyen derivados de rosina, cetonas alifáticas 30 tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables se seleccionan de tensioactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

35 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de plaguicidas hidrosolubles dispersos en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan por la molienda fina del plaguicida y su mezcla vigorosa en un vehículo comprendido por agua y tensioactivos. También pueden añadirse ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para aumentar la intensidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo lo más efectivo es moler y mezclar el plaguicida al mismo tiempo por la preparación de la mezcla acuosa y su homogeneización en un implemento tal como un molino de arena, molino de bolas, u homogeneizador de tipo pistón.

40 También pueden aplicarse plaguicidas como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Normalmente, las composiciones granulares contienen de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del plaguicida, dispersos en un vehículo que comprende arcilla o una sustancia similar. Normalmente, tales composiciones se preparan por la disolución del plaguicida en un disolvente adecuado y su aplicación a un vehículo granular que se ha preformado al tamaño de partículas adecuado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 3 mm. Tales composiciones también pueden formularse por la preparación de una masa o 45 pasta de vehículo y compuesto y la trituration y secado para obtener el tamaño de partículas deseado.

Los polvos finos que contienen un plaguicida se preparan por la mezcla profunda del plaguicida en forma de polvo con un vehículo agrícola polvoso, tal como arcilla caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos finos pueden en forma adecuada contener de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del plaguicida. Pueden aplicarse como una preparación para semillas, o como una aplicación para follaje con una máquina insufladora de polvo fino.

50 Es igualmente práctico aplicar un plaguicida en la forma de una solución en un disolvente orgánico adecuado, normalmente aceite de petróleo, tal como los aceites pulverizables, que se utilizan ampliamente en la química agrícola.

55 También pueden aplicarse plaguicidas en la forma de una composición en aerosol. En tales composiciones el plaguicida se disuelve o dispersa en un vehículo, que es una mezcla propelente generadora de presión. La composición en aerosol se empaca en un contenedor del que se dispensa la mezcla a través de una válvula atomizadora.

Los cebos plaguicidas se forman cuando el plaguicida se mezcla con alimentos o un atrayente o ambos. Cuando las plagas comen el cebo también consume el plaguicida. Los cebos pueden tomar la forma de gránulos, geles, polvos fluidos, líquidos, o sólidos. Se utilizan en los escondites de las plagas.

- 5 Los fumigantes son plaguicidas que tiene una presión de vapor relativamente alta y que, por lo tanto, pueden existir como un gas en concentraciones suficientes para eliminar plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a su concentración y al tiempo de exposición. Se caracterizan por una buena capacidad de difusión y actúan penetrando el sistema respiratorio de las plagas o al ser absorbidos a través de las cutículas de las plagas. Los fumigantes se aplican para controlar plagas de los productos almacenados bajo láminas a prueba de gas, en habitaciones o edificios sellados al gas o en cámaras especiales.
- 10 Los plaguicidas pueden microencapsularse por la suspensión de las partículas o gotitas de plaguicida en polímeros plásticos de varios tipos. Por la alteración de la química del polímero o por la modificación de los factores en el proceso, pueden formarse microcápsulas de varios tamaños, solubilidades, espesores de pared, y grados de penetrabilidad. Estos factores regulan la velocidad con la que se libera el ingrediente activo, que, a su vez, afecta el desempeño residual, la velocidad de acción, y el aroma del producto.
- 15 Los concentrados en solución oleaginosas se preparan por la disolución del plaguicida en un disolvente que mantendrá el plaguicida en solución. Las soluciones oleaginosas de un plaguicida normalmente proporcionan un nocaout y una eliminación más rápidas que otras formulaciones dado que los disolventes propiamente dichos tienen acción plaguicida y a que la disolución del recubrimiento ceroso del integumento aumenta la velocidad de captación del plaguicida. Otras ventajas de las soluciones oleaginosas incluyen una mejor estabilidad en conservación, una mejor penetración de grietas, y una mejor adhesión a las superficies grasosas.
- 20

Otra realización es una emulsión de aceite en agua, en la que la emulsión comprende glóbulos oleaginosos que se proporcionan cada uno con un recubrimiento laminado de cristal líquido y se dispersan en una fase acuosa, en la que cada glóbulo oleaginoso comprende al menos un compuesto que es agrícolamente activo, y se recubre en forma individual con una capa monolaminada u oligolaminada que comprende: (1) al menos un agente tensioactivo lipofílico no iónico, (2) al menos un agente tensioactivo hidrofílico no iónico y (3) al menos un agente tensioactivo iónico, en la que los glóbulos tienen un diámetro de partículas promedio menor que 800 nanómetros. Se describe información adicional sobre la realización en la Publicación de Patente de los Estados Unidos 20070027034 publicada el 1 de Febrero de 2007, que tiene el número de serie de Solicitud de Patente 11/495.228. Por propósitos de facilidad de uso, esta realización se referirá como "OIWE".

25

- 30 Por información adicional, consúltese "Insect Pest Management" 2nd Edition de D. Dent, copyright CAB International (2000). Además, por información más detallada, consúltese "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pest" de Arnold Mallis, 9th Edition, copyright 2004 de GIE Media Inc.

Otros componentes de formulación

- 35 En general, la invención descrita en este documento, cuando se utiliza en una formulación, tal formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero sin limitación, (ésta es una lista no exhaustiva y no mutuamente excluyente) humectantes, esparcidores, adhesivos, penetrantes, tampones, agentes secuestrantes, agentes reductores de la deriva, agentes de compatibilidad, agentes antiespumantes, agentes limpiadores, y emulsionantes. Se describen a continuación unos pocos componentes.

- 40 Un agente humectante es una sustancia que cuando se añade a un líquido aumenta el poder de esparción o penetración del líquido por la reducción de la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre la que se esparce. Los agentes humectantes se utilizan en las formulaciones agroquímicas para dos funciones principales: durante el procesamiento y fabricación para aumentar el índice de humectación de polvos en agua para preparar concentrados para líquidos solubles o concentrados de suspensión; y durante la mezcla de un producto con agua en un tanque de pulverización para reducir el tiempo de humectación de los polvos humectantes y para aumentar la penetración del agua en los gránulos hidrodispersables. Los ejemplos de agentes humectantes utilizados en polvos humectables, concentrados en suspensión, y formulaciones de gránulos hidrodispersables son: lauril sulfato de sodio; sulfosuccinato de dioctilo y sodio; etoxilatos de alquilfenol; y etoxilatos de alcohol alifático.
- 45

- 50 Un agente dispersante es una sustancia que se absorbe sobre la superficie de partículas y que ayuda a preservar el estado de dispersión de las partículas y que evita que se reaglutinen. Los agentes de dispersión se añaden a formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y suspensión durante la fabricación, y para asegurar que las partículas se redispersen en agua en un tanque de pulverización. Se utilizan ampliamente en polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos hidrodispersables. Los tensioactivos que se utilizan como agentes de dispersión tienen la capacidad de absorberse fuertemente sobre una superficie de una partícula y proporcionan una barrera cargada o estérica a la reaglutinación de partículas. Los tensioactivos más comúnmente utilizados son aniónicos, no iónicos, o mezclas de los dos tipos. Para formulaciones de polvos humectables, los agentes dispersantes más comunes son lignosulfatos de sodio. Para concentraciones de suspensión, se obtiene muy buena adsorción y estabilización por el uso de polielectrolitos, tales como condensados de formaldehído naftalen sulfonato sodio PAG 71. También se utilizan ésteres de fosfato de etoxilato de tristirilfenol. A menudo, se combinan
- 55

tensioactivos no iónicos tales como condensados de óxido de alquilariletileno y copolímeros en bloque de EO-PO con tensioactivos iónicos como agentes dispersantes para concentrados de suspensión. En los años recientes, se han desarrollado nuevos tipos de tensioactivos de muy alto peso molecular como agentes dispersantes. Estos tienen "estructuras" hidrofóbicas muy extensas y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un tensioactivo "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden dar muy buena estabilidad a largo plazo a concentrados en suspensión dado que las estructuras hidrofóbicas tienen varios puntos de sujeción sobre las superficies de las partículas. Los ejemplos de agentes dispersantes utilizados en las formulaciones agroquímicas son: lignosulfatos de sodio; condensados de formaldehído naftalen sulfonato sodio; ésteres de fosfato de etoxilato de tritirilfenol; etoxilatos de alcohol alifático; etoxilatos de alquilo; copolímeros en bloque de EO-PO; y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza una suspensión de gotitas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsionante los dos líquidos se separarían en dos fases líquidas inmiscibles. Las mezclas emulsionantes más comúnmente utilizadas contienen alquilfenol o alcohol alifático con 12 o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite del ácido dodecibencensulfónico. Un intervalo de valores de un balance hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 8 a 18 normalmente proporcionará buenas emulsiones estables. A menudo, la estabilidad de una emulsión puede aumentarse por la adición de una pequeña cantidad de un tensioactivo de polímero en bloque de EO-PO.

Un agente solubilizante es un tensioactivo que formará micelas en agua a concentraciones mayores que la concentración micelar crítica. Después, las micelas, o materiales hidrosolubles solubilizados dentro del sector hidrofóbico de la micela, son capaces de disolverse. Los tipos de tensioactivos normalmente utilizados para la solubilización son no iónicos: etoxilatos de monooleato de sorbitán; y ésteres de oleato de metilo.

A menudo se utilizan tensioactivos, ya sea solos o con otros aditivos tales como aceites minerales o vegetales como adyuvantes para mezclas de tanques de pulverización para mejorar el desempeño biológico del plaguicida sobre el blanco. Los tipos de tensioactivos utilizados para la biomejora dependen en general de la naturaleza y del modo de acción del plaguicida. Sin embargo, a menudo son no iónicos tales como: etoxilatos de alquilo; etoxilatos de alcohol alifático lineal; etoxilatos de amina alifática.

Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material añadido al plaguicida para dar un producto de la intensidad requerida. Normalmente, los vehículos son materiales con altas capacidades absorbivas, mientras que los diluyentes son materiales normalmente con bajas capacidades absorbivas. Los vehículos y diluyentes se utilizan en la formulación de polvos finos, polvos humectables, gránulos y gránulos hidrodispersables.

Los disolventes orgánicos se utilizan principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, formulaciones ULV, y, en menor medida, formulaciones granulares. A menudo, se utilizan mezclas de disolventes. El primer gran grupo de disolventes es el de los aceites parafínicos alifáticos. El segundo y más común grupo comprende los disolventes aromáticos tales como xileno y fracciones de mayor peso molecular de disolventes C₉ y C₁₀ aromáticos. Los hidrocarburos clorados son útiles como codisolventes para evitar la cristalización de plaguicidas cuando la formulación se emulsifica en agua. A menudo, se utilizan alcoholes como codisolventes para aumentar el poder disolvente.

Los espesantes o agentes gelantes se utilizan principalmente en la formulación de concentrados en suspensión, emulsiones, y suspoemulsiones para modificar la reología o las propiedades de fluido del líquido y para evitar la separación y asentamiento de las partículas o gotitas dispersas. Generalmente, los agentes espesantes, gelantes, y anti asentamiento caen en dos categorías, a saber, partículas hidrosolubles y polímeros hidrosolubles. Es posible producir las formulaciones de concentrado en suspensión por el uso de arcillas y sílices. Los ejemplos de estos dos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, montmorillonita, por ej., bentonita; silicato de magnesio y aluminio; y atapulgita. Se han utilizado durante muchos años polisacáridos hidrosolubles como agentes espesantes-gelantes. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son extractos naturales de semillas y algas marinas o derivados sintéticos de celulosa. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, goma guar; goma de algarrobo; carragenano; alginatos; celulosa de metilo; celulosa de carboximetilo de sodio (SCMC); celulosa de hidroetilo (HEC). Otros tipos de agentes anti-asentamiento se basan en almidones modificados, poliacrilatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente anti-asentamiento es goma xantana.

Existen microorganismos que causan el deterioro de los productos formulados. Por lo tanto, se utilizan agentes de conservación para eliminar o reducir sus efectos. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero sin limitación, ácido propiónico y su sal de sodio; ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; sal de sodio del ácido p-hidroxibenzoico; benzoato de p-hidroximetilo; y 1,2-benzoisotiazalin-3-ona (BIT).

La presencia de tensioactivos, que reducen la tensión interfacial, a menudo causa que las formulaciones basadas en agua formen espuma durante las operaciones de mezcla en la producción y en la aplicación a través de un tanque de pulverización. Para reducir la tendencia a la formación de espuma los agentes antiespumantes a menudo se añaden durante la etapa de producción o antes del vertido en las botellas. En general, existen dos tipos de agentes antiespumantes, a saber, siliconados y no siliconados. Los siliconados normalmente son emulsiones acuosas de

polisiloxano de dimetilo mientras que los no siliconados son aceites hidrosolubles, tales como octanol y nonanol. En ambos casos, la función del agente antiespumante es desplazar el tensioactivo de la interfaz aire-agua.

Por más información, véase “Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations” editado por D. A. Knowles, copyright 1998 de Kluwer Academic Publishers. Véase también “Insecticides in Agriculture and Environment – Retrospects and Prospects” de A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, copyright 1998 de Springer-Verlag.

Aplicaciones

La cantidad real de plaguicida a aplicar a sitios afectados por plagas no es crítica y puede ser fácilmente determinada por aquellos con experiencia en la técnica. En general, se espera que las concentraciones de aproximadamente 0,01 gramos de plaguicida por hectárea a aproximadamente 5000 gramos de plaguicida por hectárea proporcionen un buen control.

El sitio al que se aplica un plaguicida puede ser cualquiera habitado por una plaga, por ejemplo, cultivos vegetales, frutas y nogales, viñedos, plantas ornamentales, animales domesticados, las superficies interiores o exteriores de edificios, y el suelo alrededor de los edificios.

En general, con los cebos, los cebos se colocan en el suelo en el que, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con los mismos. También pueden aplicarse cebos a una superficie de un edificio (superficie horizontal, vertical, o inclinada) en la que, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas, y moscas, pueden entrar en contacto con el mismo.

Dada la capacidad única de los huevos de algunas plagas para resistir los plaguicidas, pueden ser deseables aplicaciones repetidas para controlar las larvas recientemente emergidas.

El movimiento sistemático de los plaguicidas en las plantas puede utilizarse para controlar las plagas en una porción de la planta por la aplicación de los plaguicidas a una porción diferente de la misma. Por ejemplo, el control de insectos de alimentación foliar puede controlarse por la irrigación por goteo o aplicación al surco, o por el tratamiento de las semillas previo al plantado. El tratamiento de semillas a todos los tipos de semillas, que incluyen aquellas desde las que germinarán las plantas genéticamente transformadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellas que expresan proteínas tóxicas a plagas invertebradas, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a herbicidas, tales como semillas “Roundup Ready”, o aquellas con genes foráneos “apilados” que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejoras en la nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, tales tratamientos de semillas con la invención descrita en este documento puede también mejorar la capacidad de una planta para resistir mejor las condiciones de cultivo estresantes. Esto da lugar a una planta más saludable, más vigorosa, que puede derivar en mayores rendimientos en el tiempo de cosecha.

Los compuestos descritos en este documento son adecuados para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo del cuidado animal. Los compuestos de acuerdo con la invención se aplican en el presente en una manera conocida, tal como por administración oral en la forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, por aplicación dérmica en la forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, vertido, manchado, y empolvado, y por administración parenteral en la forma de, por ejemplo, una inyección.

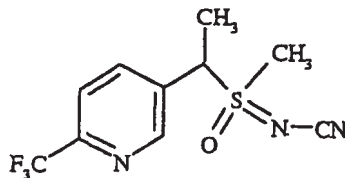
Los compuestos descritos en este documento también pueden emplearse ventajosamente en el mantenimiento de ganado, por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, cerdos, pollos, y gansos. Las formulaciones adecuadas se administran en forma oral a los animales con el agua o el alimento. Las dosis y formulaciones adecuadas dependen de las especies.

Antes de que un plaguicida pueda utilizarse o comercializarse, tal plaguicida se somete a extensos procesos de evaluación de parte de varias autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales, internacionales). Voluminosos requerimientos de datos son especificados por las autoridades regulatorias y deben responderse a través de la generación y remisión de datos por el registrante del producto o por otro en nombre del registrante del producto. Posteriormente, estas autoridades gubernamentales revisan tales datos y si se concluye una determinación de seguridad, proporcionan al usuario o comercializador potencial una aprobación del registro del producto. Después, en la localidad en la que se ha otorgado y admitido el registro del producto, tal usuario o comercializador puede utilizar o comercializar tal plaguicida.

Los encabezados de este documento sólo tienen propósitos de conveniencia y no deben utilizarse para interpretar ninguna porción del mismo.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para aumentar el peso de aquella porción de una planta que está bajo la tierra, dicho proceso comprende remojar una semilla, que pueda germinar y comenzar a transformarse en dicha planta, en una solución que comprende un compuesto que tiene la siguiente fórmula



5

en el que dicho remojo ocurre antes de que dicha semilla sea plantada.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que dicha semilla es una semilla de maíz.