

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 765**

51 Int. Cl.:

A01N 43/08 (2006.01)

A01N 43/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2010 E 10757052 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.09.2014 EP 2467020**

54 Título: **Compuestos alquinilfenoxi sustituidos como nuevos sinergistas en composiciones
pesticidas**

30 Prioridad:

18.08.2009 EP 09168083

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:

15.01.2015

73 Titular/es:

ENDURA S.P.A. (50.0%)

Viale Pietramellara 5

40121 Bologna, IT y

ROTHAMSTED RESEARCH LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

BORZATTA, VALERIO;

CAPPARELLA, ELISA;

MORONI, LENI;

MOORES, GRAHAM y

PHILIPPOU, DESPINA

74 Agente/Representante:

RUO, Alessandro

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks) en el
folleto original publicado por la Oficina
Europea de Patentes**

ES 2 526 765 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

Compuestos alquinilfenoxi sustituidos como nuevos sinergistas en composiciones pesticidas

5 Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una composición pesticida que comprende compuestos alquinilfenoxi sustituidos como sinergistas y a un principio activo pesticida en todas las configuraciones estereoquímicas.

10 Antecedentes de la invención

[0002] Los compuestos que no son tóxicos o solo ligeramente tóxicos frente a las plagas, pero en combinación con principios activos pueden dar un nuevo producto activo frente a las plagas, que tiene una eficacia considerablemente mayor que la suma de los componentes cuando se usan por separado, se denominan sinergistas.

[0003] En principio, estos compuestos pueden actuar de varias maneras, pero uno de los principales mecanismos informados en la técnica es la interacción con el metabolismo de la sustancia activa. El metabolismo puede transcurrir a través de reacciones oxidativas, hidrolíticas, conjugativas y de absorción y las posibles variaciones de las mismas.

[0004] Sobre la base del descubrimiento de los sinergistas y de sus vías de acción, se inició una amplia diversidad de investigación y desarrollo a partir de mediados de los 60, dando de ese modo productos que eran interesantes para la investigación científica, pero solo unos pocos para fines comerciales.

[0005] Uno de los sinergistas más eficaz y ampliamente usado está representado por el butóxido de piperonilo, (5-[[2-(2-butoxi)etoxi]metil]-6-propil-1,3-benzodioxol), reivindicado en el documento de Patente US2.550.737.

[0006] Se reivindica que el butóxido de piperonilo da un efecto sinérgico en combinación con piretrinas así como con piretroides tales como aletrina, praletrina, tetrametrina, etc. Se han propuesto otros sinergistas tales como MGK 264 (N-2-etilhexilbicyclo[2.2.1]-5-hepteno-2,3-dicarboximida) informado por Moore J.B. en Proceed. Mid-Year Meeting, Chem. Spec. Manuf. Ass. (1950), junio, 72.

[0007] Entre los diferentes sinergistas, se ha citado que los derivados de alquínilo producen un efecto sinérgico cuando se encuentran en una composición con piretroides u otros principios activos frente a las plagas. Estos compuestos de alquínilo pertenecen generalmente a dos familias diferentes, estando representada la primera por fenil alquínil éteres y la segunda por bencil alquínil éteres.

[0008] Otras familias pueden estar representadas, por ejemplo, por N-(omega-alquínil)ftalimidias como se reivindica en el documento de Patente GB 1.038.693; ésteres de un alquínil alcohol del ácido naftalenocarboxílico como se reivindica en el documento de Patente US 4.291.058 como insecticidas y acaricidas; oximas de alquínil éteres como se reivindica en el documento de Patente US 3.980.799 como sinergistas en combinación con ésteres fosfóricos, carbamatos y piretroides. Entre la primera familia química (fenil alquínil éteres) se pueden mencionar los fenil-2-propinil éteres con efecto sinérgico frente a las plagas cuando se usan junto a carbamatos (Fellig J. en J. Agr. Food. Chem., 18(1), 78-80); los documentos de Patente US 3.423.428 y US 3.524.915 que reivindican metilendioxo propinil éteres con efecto sinérgico en combinación con carbamatos; el documento de Patente US 3.777.024 que reivindica aril propargil éteres y tioéteres como sinergistas en combinación con ésteres fosfóricos, nitrofenoles e hidrocarburos clorados.

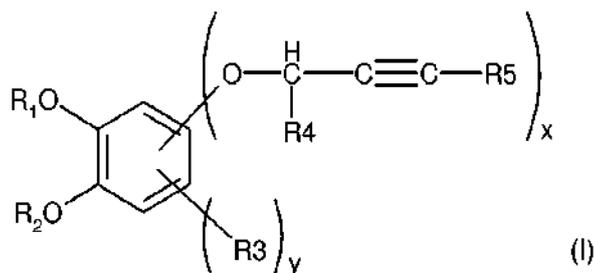
[0009] Entre la segunda familia (bencil alquínil éteres) se pueden mencionar el documento de Patente US 3.880.999, que reivindica bencil 2-propinil éteres que potencian la actividad de piretroides y ésteres fosfóricos; los documentos de Patente US 6.277.867, W01998/22416 y W01998/22417 que reivindican bencil alquínil éteres como sinergistas en combinación con piretroides y carbamatos y el proceso de los mismos.

[0010] No obstante, todos estos productos no han satisfecho completamente las actividades sinérgicas y se necesitan nuevos compuestos sinérgicos.

[0011] El objeto de la presente invención es, por lo tanto, proporcionar compuestos sinérgicos que tengan una alta actividad frente a las plagas en combinación con diferentes principios activos.

60 Breve resumen de la invención

[0012] Este objeto se ha conseguido proporcionando una composición pesticida que comprende un compuesto de alquinilfenoxi que contiene al menos un grupo alquínilo, capaz de aumentar el efecto de los pesticidas a través de acciones bioquímicas en los sistemas enzimáticos de las plagas. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición pesticida que comprende un compuesto de alquinilfenoxi de fórmula (I):



en la que

- 5 R₁ y R₂, independientemente entre sí, son alquilo(C₁-C₄) o R₁O- y R₂O- representan juntos un grupo -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-,
- R₃ es alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₃-C₆) o -B-(CH₂-CH₂-O)_z-R₆ en el que B es -CH₂-O- o -O-, z es 0, 1 o 2 y R₆ es alquilo(C₁-C₄);
- 10 R₄ es hidrógeno o metilo;
- R₅ es hidrógeno o metilo;
- x es un número entero de 1 a 2
- y es 0, 1 o 2
- con la condición de que se excluye 5-(propargiloxi)-benzo[1,3]dioxol, y
- 15 cuando R₃ es -B-(CH₂-CH₂-O)_z-R₆, y es 1 como un sinergista y un principio activo pesticida.

[0013] En la presente invención, cuando se usa el término "sinergista" significa un compuesto capaz de aumentar la actividad de un principio activo pesticida.

- 20 **[0014]** En la presente invención, un compuesto de alquilfenoxi de fórmula (I) también comprende en su definición todas sus configuraciones estereoquímicas.

[0015] En la fórmula (I), cuando se usa el término alquilo significa alquilo lineal o ramificado.

- 25 **[0016]** Por ejemplo, un principio activo pesticida puede pertenecer a diferentes clases tales como piretroides, neonicotinoides, carbamatos, ésteres fosfóricos, etc.

- [0017]** En un aspecto más, la invención se refiere a un nuevo compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en 5-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol, 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol, 1-(propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno, 1-(but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno, 5-[2-(2-butoxi)etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol, 5-(but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano, 6-(but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.
- 30

[0018] La invención también se refiere a una formulación pesticida que comprende la composición pesticida de la presente invención y un vehículo inerte.

35

[0019] Además, la presente invención se refiere a un método para controlar plagas aplicando una cantidad eficaz de los presentes compuestos y principios activos pesticidas, es decir, la composición pesticida, a plagas tanto por aplicación en primer lugar de los presentes compuestos y posteriormente de los principios activos como por administración simultánea de los presentes compuestos y los principios activos en forma de formulaciones encapsuladas, siendo estas capaces de liberar los presentes compuestos inmediatamente y los principios activos después de cierto tiempo.

40

[0020] En otro aspecto, la invención se refiere por lo tanto a un método para controlar plagas que proporciona aplicar una cantidad eficaz de la composición de acuerdo con la presente invención a plagas o biotopos no animales.

45

[0021] En un aspecto más, la invención se refiere a un uso de las composiciones de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un pesticida en el tratamiento de plagas en biotopos animales.

Descripción de las figuras:

50

[0022]

En la Figura 1 se representan los resultados de la protección de esterasa reducida (%) después de la preincubación con todos los compuestos del Ejemplo 13 (Compuestos de los Ejemplos 2, 3, 4, 9, 11 de la invención y el compuesto del Ejemplo comparativo 1).

55

En la Figura 2 se representan los resultados *in vivo* de los escarabajos del polen (Lebork y Rogalin de Polonia)

del Ejemplo 14, usando una dosis discriminante de α -cipermetrina y $0,01 \text{ g l}^{-1}$ del Compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3.

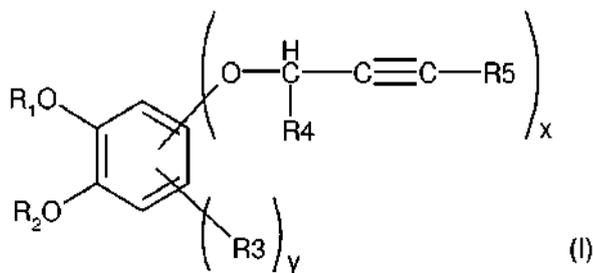
En la Figura 3 se representan los resultados *in vivo* de la población del RU del Ejemplo 14, usando una dosis discriminante de α -cipermetrina y $0,01 \text{ g l}^{-1}$ del Compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3.

5

Descripción detallada de la invención

[0023] La presente invención se refiere a una composición pesticida que comprende un compuesto de alquilfenoxi de fórmula (I):

10



en la que

- 15 R_1 y R_2 , independientemente entre sí, son alquilo(C_1-C_4) o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$,
 R_3 es alquilo(C_1-C_6), alquenilo(C_3-C_6) o $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$ en el que B es $-CH_2-O-$ o $-O-$, z es 0, 1 o 2 y R_6 es alquilo(C_1-C_4);
 R_4 es hidrógeno o metilo;
 R_5 es hidrógeno o metilo;
 x es un número entero de 1 a 2
 y es 0, 1 o 2
 con la condición de que se excluye 5-(propargiloxi)-benzo[1,3]dioxol, y
 cuando R_3 es $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$, y es 1
 25 como un sinergista y un principio activo pesticida.

[0024] En una realización preferente, la composición comprende un compuesto de Fórmula (I), en la que x es 1. En una realización preferente adicional y es 1.

30 **[0025]** En la fórmula (I) R_1 y R_2 , independientemente entre sí, representan preferentemente metilo, etilo o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-$.

[0026] R_3 es preferentemente alquilo(C_3-C_6) o alquenilo(C_3-C_6) y cuando y es 1, R_3 es preferentemente un grupo $-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$ o un grupo $-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$.

35

[0027] R_4 es hidrógeno y R_5 es metilo.

[0028] Son particularmente preferentes los compuestos en los que R_5 es metilo.

40 **[0029]** Son significados particularmente preferentes de R_1 , R_2 y R_3 , independientemente entre sí, los siguientes:

R_1 y R_2 son metilo o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$
 R_3 es propilo, 1-propen-3-ilo o 2-propen-3-ilo, o, cuando y es 1, un grupo $-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$.

45 **[0030]** Son compuestos preferentes como sinergista en la composición de acuerdo con la presente invención:

- 5-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
- 5-((propargiloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
- 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
- 1-((but-2-iniloxi)-3,4-dimetoxibenceno
- 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
- 1-((but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
- 5-[2-(2-butoxi)etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 5-((but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobencofurano

55

6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

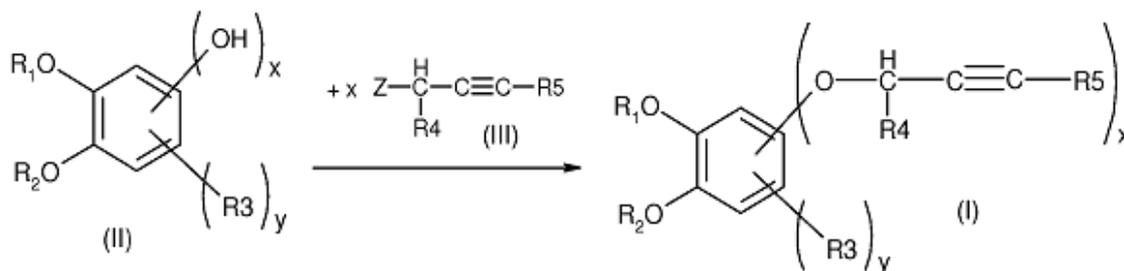
[0031] Son compuestos más preferentes:

- 5 5-((but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 5-((but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
 1-((but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
 5-[2-(2-butoxi)eto]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 10 5-((but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano
 6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

[0032] Son compuestos aún más preferentes de acuerdo con la presente invención:

- 15 5-((but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 5-((but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
 5-[2-(2-butoxi)eto]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

20 **[0033]** En un aspecto más la invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I) que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II) con un compuesto de Fórmula (III):



25 en la que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, x, y tienen los mismos significados que en la Fórmula (I),

Z es un átomo de halógeno
 en presencia de una base adecuada y disolvente.

30 **[0034]** Preferentemente Z se selecciona entre el grupo que consiste en Cl, Br e I.

[0035] El disolvente preferente usado para la reacción incluye cetona alifática tal como acetona, butan-2-ona; alquil éteres o éteres alicíclicos tales como diisopropil éter, terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, dioxano; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida; imidas cíclicas tales como N-metil pirrolidona; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; y mezclas de los mismos.

[0036] La base adecuada preferente usada para la reacción incluye hidruros alcalinos tales como hidruro sódico e hidruro potásico; hidróxidos alcalinos tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico; carbonatos alcalinos tales como carbonato sódico y carbonato potásico.

40 **[0037]** La relación molar de la base con respecto al compuesto de Fórmula (II) está en el intervalo de 1:1 a 5:1. Es preferente una relación molar en el intervalo de 2:1 a 1:1.

[0038] La reacción se puede realizar con la presencia conjunta de un halogenuro alcalino adecuado tal como yoduro sódico o yoduro potásico.

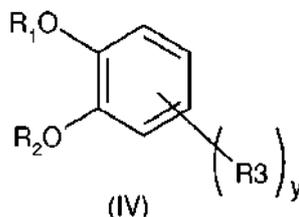
[0039] El compuesto de Fórmula (III) se usa en la reacción en una relación molar con respecto al compuesto de fórmula (II) en el intervalo de 5:1 a 1:1. Es preferente una relación molar en el intervalo de 2:1 a 1:1.

50 **[0040]** El proceso de acuerdo con la invención proporciona una temperatura de reacción preferente en el intervalo de 20 °C a 210 °C; un intervalo más preferente es de 60° a 150 °C.

[0041] El tiempo de reacción preferente es de 4 a 24 horas.

55

[0042] Después de finalizar la reacción, los compuestos de la presente invención se pueden aislar mediante tratamientos de reacción posterior. Entre estos tratamientos, se pueden mencionar adición de agua a la mezcla de reacción, extracción con un disolvente orgánico adecuado y a continuación concentración y secado al vacío. Los compuestos se pueden purificar con los métodos adecuados tales como cristalización, destilación o purificación en columnas de separación. Los compuestos de Fórmula (II) en la que y es 0 están disponibles en el mercado; cuando y es 1 o 2, los mismos se pueden obtener con métodos bien conocidos en la técnica tales como por acilación de los compuestos de Fórmula (IV)



10 en la que R_1 , R_2 , R_3 e y tienen los mismos significados que en la Fórmula (I) y por oxidación adicional a través de una reacción de Baeyer-Villiger del derivado de cetona adecuado, tal como se indica, por ejemplo, en el documento de Patente EP 1.638.909.

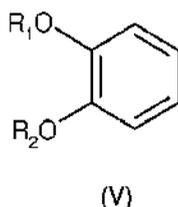
15 **[0043]** La oxidación se realiza en un disolvente adecuado, preferentemente en disolvente de cloruro tal como, por ejemplo, diclorometano, por reacción del compuesto de cetona adecuada con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido fórmico o ácido acético, y peróxido de hidrógeno a una temperatura en el intervalo de 30° a 60 °C, preferentemente a 40 °C.

20 **[0044]** La reacción de acilación se realiza usando el derivado de acilo adecuado tal como, por ejemplo, anhídrido acético o cloruro de acetilo, puro o en un disolvente clorado tal como, por ejemplo, cloruro de metileno o dicloruro de etileno, en presencia de un catalizador de Friedel-Crafts adecuado tal como, por ejemplo, cloruro de cinc, cloruro de hierro (II), cloruro de hierro (III) a temperatura en el intervalo de 40° a 80 °C tal como se indica, por ejemplo, en el documento de Patente US 6.342.613.

25 **[0045]** Los compuestos de Fórmula (II), en la que x es 1, y es 1 y R_3 es propilo, se pueden obtener por transposición de Claisen del alil éter del compuesto de Fórmula (II) en la que x es 1 e y es cero, puro con calentamiento y posterior reacción de hidrogenación en presencia de un catalizador heterogéneo adecuado tal como Pd y Pt sobre carbono y Ni Raney. El alil éter se puede obtener a través de una reacción de condensación del compuesto de Fórmula (II), disponible en el mercado, en la que x es 1 e y es cero, con un halogenuro de alilo adecuado, tal como bromuro alilo o cloruro, en acetona y en presencia de una base inorgánica adecuada tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico y carbonato potásico.

30 **[0046]** Los compuestos de Fórmula (IV) están disponibles en el mercado o se puede obtener mediante métodos conocidos por el experto en la materia.

[0047] Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (IV) se pueden obtener a partir de los compuestos de Fórmula (V)



40 en la que R_1 y R_2 tienen los mismos significados que en la Fórmula (I), haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula (V) con un derivado de acilo adecuado, tal como un anhídrido o un de cloruro acilo, y reduciendo posteriormente el compuesto obtenido tal como se indica, por ejemplo, en el documento de Patente US 6.342.613.

45 **[0048]** Cuando R_3 es $-\text{CH}_2\text{-O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{-C}_4\text{H}_9$, los compuestos de Fórmula (IV) se pueden obtener a través de reacción de clorometilación de los compuestos de Fórmula (V) y posterior reacción con butoxidietilenglicol en presencia de una base adecuada. Cuando R_3 es $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_2\text{-C}_4\text{H}_9$, los compuestos de fórmula (IV) se pueden obtener por acilación y posterior oxidación de Baeyer-Villiger de los compuestos de Fórmula (V); el compuesto de fenol obtenido de este modo se hace reaccionar a continuación con el halógeno de butoxidietilenglicol adecuado en presencia de una base adecuada.

[0049] La composición pesticida de la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I) y un principio activo pesticida. La relación entre el presente compuesto y el principio activo pesticida que están contenidos en la composición pesticida de la presente invención se puede ajustar opcionalmente sin limitación de acuerdo con los objetivos de control tales como tipos de plagas, lugares para aplicación, elecciones de los momentos oportunos de aplicación, tipos del principio activo pesticida; siendo la relación de peso habitual (el presente compuesto:principio activo pesticida) de aproximadamente 1:100 a aproximadamente 100:1, preferentemente de aproximadamente 1:50 a aproximadamente 50:1, más preferentemente de 20:1 a 1:1.

[0050] Ejemplos del principio activo pesticida contenido en la composición pesticida de la presente invención en combinación con el presente compuesto están en o son una mezcla de los siguientes:

- compuestos piretroides tales como aletrina, tetrametrina, praletrina, fenotrina, resmetrina, cifenotrina, permetrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, deltametrina, tralometrina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, flumetrina, imiprotrina, etofenprox, fenvalerato, esfenvalerato, fenpropatrina, silafluofeno, bifentrina, transflutrina, flucitrinato, tau-fluvalinato, acrinatrina, teflutrina, cicloprotrina, (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)bencilo, (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbencilo, (1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)bencilo, empenetrina, (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2-ciano-1-propenil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoximetilbencilo, (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS,3SR)-3-(2-ciano-2-etoxicarbonilvinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoximetilbencilo, (1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2,2-diclorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoximetilbencilo, (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-metoxi-iminometil-2,2-dimetilciclopropano-carboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoximetilbencilo y (EZ)-(1RS, 3RS; 1RS, 3SR)-3-(2-etoxicarbonil-2-fluorovinil)-2,2-dimetilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoximetilbencilo;
- Compuestos orgánicos de fósforo tales como diclorvos, fenitrotión, cianofós, profenofos, sulprofos, fentoato, isoxatión, tetraclorvinfos, fentió, clorpirifos, diazinón, acefato, terbufos, forato, cloretoxifos, fostiazato, etoprofos, cadusafos y metidatió; compuestos de carbamato tales como propoxur, carbarilo, metoxadiazona, fenobucarb, metomilo, tiodicarb, alanicarb, benfuracarb, oxamilo, aldicarb y metiocarb; compuestos de benzoilfenilurea tales como lufenurón, clorfluazurón, hexaflumurón, diflubenzurón, triflumurón, teflubenzurón, flufenoxurón, fluzazurón, novalurón, triazurón y bistriflurón; sustancias análogas de hormonas juveniles tales como piriproxifeno, metopreno, hidropreno y fenoxicarb;
- compuestos neonicotinoides tales como acetamiprid, nitenpiram, tiacloprid, tiametoxam, dinotefurano, imidacloprid y clotianidina;
- compuestos de fenilpirazol tales como acetoprol y etiprol;
- compuestos de benzoilhidrazina tales como tebufenozida, cromafenozida, metoxifenoazida y halofenoazida;
- otros principios activos pesticidas tales como diafentiurón, pimetrozina, flonicamid, triazamato, buprofezina, espinosad, benzoato de emamectina, clorfenapir, indoxacarb MP, piridalilo, ciromazina, fenpiroximato, tebufenpirad, tolfenpirad, piridabeno, pirimidifeno, fluaciripirim, etoxazol, fenazaquina, acequinocilo, hexitiazox, clofentezina, óxido de fenbutatina, dicofol, propargita, abamectina, milbemectina, amitraz, cartap, bensultap, tiociclam, endosulfán, espirodiclofeno, espiromesifeno, amidoflumet y azadiractina.

[0051] Un tipo o dos o más tipos de estos principios activos pesticidas se pueden usar para la composición pesticida de la presente invención.

[0052] En otro aspecto, la presente invención se refiere a una formulación pesticida que comprende la composición de la presente invención y un vehículo inerte. Tal vehículo puede ser un vehículo sólido, un vehículo líquido y/o un vehículo gaseoso. La formulación pesticida puede comprender adicionalmente un tensioactivo y otros adyuvantes. La formulación pesticida también puede comprender otros sinergistas con el fin de aumentar el espectro de acción.

[0053] Tal formulación final pesticida puede estar en forma de, por ejemplo, una emulsión, una solución oleosa, una preparación de champú, una preparación que puede fluir, un polvo, un polvo humectable, un gránulo, una pasta, una microcápsula, una espuma, un aerosol, una preparación gaseosa de dióxido de carbono, un comprimido, una preparación de resina, una preparación de papel, una preparación de tejido sin tejer, y una preparación de tejido de punto o entretejido. Esta formulación final se puede usar en forma de un cebo de veneno, una bobina pesticida, una esterilla de pesticida eléctrica, una preparación para ahumar, un agente de fumigación, o una lámina. La formulación pesticida de la presente invención contiene de un 0,01 a un 98 % en peso de la presente composición pesticida.

[0054] un vehículo sólido usado para la formulación incluye polvo finamente dividido o gránulos de arcilla (por ejemplo, arcilla de caolín, tierra de diatomeas, bentonita, arcilla de Fubasami, arcilla ácida, etc.), óxido de silicón hidratado sintético, talco, materiales cerámicos, otros minerales inorgánicos (por ejemplo, sericita, cuarzo, azufre, carbono activado, carbonato de calcio, sílice hidratada, etc.) o fertilizantes químicos (por ejemplo, sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, cloruro de amonio, urea, etc.); una sustancia que se puede sublimar y se presenta en forma sólida a temperatura ambiente (por ejemplo, 2,4,6-triisopropil-1,3,5-trioxano, naftaleno, p-diclorobenceno, alcanfor, adamantano, etc.); lana; seda; algodón; cáñamo; pulpa; resinas sintéticas (por ejemplo, resinas de polietileno tales como polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad y polietileno de alta

densidad; copolímeros de éster de etileno-vinilo tales como copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímeros de éster de etileno-ácido metacrílico tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo y copolímeros de etileno-metacrilato de etilo; copolímeros de éster de etileno-ácido acrílico tales como copolímeros de etileno-acrilato de metilo y copolímeros de etileno-acrilato de etilo; copolímeros de etileno-ácido vinilcarboxílico tales como copolímeros de etileno-ácido acrílico; copolímeros de etileno-tetraciclododeceno; resinas de polipropileno tales como homopolímeros de propileno y copolímeros de propileno-etileno; poli-4-metilpenteno-1, polibuteno-1, polibutadieno, poliestireno; resinas de acrilonitrilo-estireno; elastómeros de estireno tales como resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímeros en bloque de estireno-dieno conjugado, e hidruros de copolímero en bloque de estireno-dieno conjugado; fluororresinas; resinas acrílicas tales como poli(metacrilato de metilo); resinas de poliamida tales como nailon 6 y nailon 66; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, naftalato de polietileno, tereftalato de polibutileno, y tereftalato de policiclohexilendimetileno; policarbonatos, poliacetales, poliacrilsulfonas, poliarilatos, poliésteres del ácido hidroxibenzoico, polieterimidias, carbonatos de poliéster, resinas de éter de polifenileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, poliuretano, y resinas porosas tales como poliuretano en espuma, polipropileno en espuma, o etileno en espuma, etc.), vidrios, metales, cerámicas, fibras, telas, tejidos hechos de punto, láminas, papeles, hilo, espuma, sustancias porosas, y multifilamentos.

[0055] Un vehículo líquido incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos o alifáticos (por ejemplo, xileno, tolueno, alquilnaftaleno, fenilxililetano, queroseno, gasoil, hexano, ciclohexano, etc.), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, clorobenceno, diclorometano, dicloroetano, tricloroetano, etc.), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, butanol, hexanol, alcohol bencílico, etilenglicol, etc.), éteres (por ejemplo, éter dietílico, etilenglicol dimetil éter, dietilenglicol monometil éter, dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol monometil éter, tetrahidrofurano, dioxano, etc.), ésteres (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de butilo, etc.), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, etc.), nitrilos (por ejemplo, acetonitrilo, isobutironitrilo, etc.), sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido, etc.), amidas (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, imidas cíclicas (por ejemplo N-metilpirrolidona), carbonatos de alquilideno (por ejemplo, carbonato de propileno, etc.), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón, etc.), aceites esenciales vegetales (por ejemplo, aceite de naranja, aceite de hisopo, aceite de limón, etc.), y agua.

[0056] Un vehículo gaseoso incluye, por ejemplo, gas butano, gas flon, gas de petróleo licuado (LPG), dimetil éter, y gas dióxido de carbono.

[0057] Entre los tensioactivos incluidos en la formulación pesticida de la invención, se pueden mencionar sales de éster de sulfato de alquilo, sulfonatos de alquilo, sulfonatos de alquil arilo, éteres de alquil arilo y productos polioxi-etilenados de los mismos, éteres de polietilenglicol, ésteres de alcohol polivalente y derivados de alcohol de azúcar.

[0058] Entre otros adyuvantes incluidos en la formulación pesticida, se pueden mencionar aglutinantes, dispersantes y estabilizantes, específicamente, por ejemplo, caseína, gelatina, polisacáridos (por ejemplo, almidón, goma arábica, derivados de celulosa, ácido algínico, etc.), derivados de lignina, bentonita, azúcares, polímeros sintéticos solubles en agua (por ejemplo, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, ácido poliacrílico, etc.), PAP (fosfato de isopropilo ácido), BHT (2,6-di-t-butil-4-metilfenol), BHA (una mezcla de 2-t-butil-4-metoxifenol y 3-t-butil-4-metoxifenol), aceites vegetales, aceites minerales, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos.

[0059] Otros sinergistas se pueden representar mediante butóxido de piperonilo, MGK 264 y Verbutina. Un material de base para una preparación de resina incluye, por ejemplo, resinas de polietileno tales como polietileno de baja densidad, polietileno lineal de baja densidad y polietileno de alta densidad; copolímeros de etileno-éster de vinilo tales como copolímeros de etileno-acetato de vinilo; copolímeros de etileno-éster del ácido metacrílico tales como copolímeros de etileno-metacrilato de metilo y copolímeros de etileno-metacrilato de etilo; copolímeros de etileno-éster del ácido acrílico tales como copolímeros de etileno-acrilato de metilo y copolímeros de etileno-acrilato de etilo; copolímeros de etileno-ácido vinilcarboxílico tales como copolímeros de etileno-ácido acrílico; copolímeros de etileno-tetraciclododeceno; resinas de polipropileno tales como copolímeros de propileno y copolímeros de propileno-etileno; poli-4-metilpenteno-1, polibuteno-1, polibutadieno, poliestireno, resinas de acrilonitrilo-estireno; elastómeros de estireno tales como resinas de acrilonitrilo-butadieno-estireno, copolímeros de estireno-dieno conjugado, e hidruros de copolímero en bloque de estireno-dieno conjugado; fluororresinas; resinas del ácido acrílico tales como poli(metacrilato de metilo); resinas de poliamida tales como nailon 6 y nailon 66; resinas de poliéster tales como tereftalato de polietileno, naftalato de polietileno, butalato de polibutileno, y tereftalato de policiclohexilendimetileno; policarbonatos, poliacetales, poliacrilsulfonas, poliarilato, poliésteres del ácido hidroxibenzoico, polieterimidias, carbonatos de poliéster, resinas de éter de polifenileno, cloruro de polivinilo, cloruro de polivinilideno, y poliuretano. Estos materiales de base se pueden usar solos o en forma de una mezcla de dos o más. Si fuera necesario, un agente plastificante tal como éster del ácido ftálico (por ejemplo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo, etc.), éster del ácido adipico o ácido esteárico se puede añadir a estos materiales de base.

[0060] La preparación de resina se puede obtener por amasado de la presente composición pesticida en el material de base, seguido de moldeado tal como moldeado por inyección, moldeado por extrusión o moldeado con prensa. A la preparación de resina resultante se le puede dar la forma de una placa, una película, una cinta, una red, un acuerdo o similar a través de una etapa adicional de moldeado, corte, o similar, si fuera necesario. Estas

preparaciones de resina se pueden usar en forma de un collar para animal, una etiqueta para oreja de animal, una preparación de lámina, una correa, o un poste para horticultura. Un material de base de un cebo de veneno incluye, por ejemplo, cereal en polvo, aceite vegetal, azúcar y celulosa cristalina. Si fuera necesario, se puede añadir al material de base un antioxidante tal como dibutilhidroxitolueno o ácido nordihidroguaiarético, un conservante tal como ácido deshidroacético, un agente para prevenir que los niños o las mascotas coman de forma errónea tal como polvo de pimienta picante, y un perfume para atraer a la plaga tal como perfume de queso, perfume de cebolla o aceite de cacahuete.

[0061] El presente compuesto se puede usar en el control de plagas mediante la aplicación de una cantidad eficaz de la presente composición pesticida a las plagas directamente y/o un biotopo de las mismas (por ejemplo, plantas, animales, suelo, etc.).

[0062] Cuando la composición pesticida de la presente invención se usa para controlar plagas en agricultura y silvicultura, la cantidad de aplicación está preferentemente en el intervalo de 1 a 100.000 g/ha, más preferentemente de 10 a 1.000 g/ha de cantidad total de la presente composición. Cuando la composición pesticida de la presente invención se formula de manera definitiva en forma de una emulsión, un polvo humectable, un agente que puede fluir, o una microcápsula, se usa preferentemente después de la dilución con agua con el fin de que la composición presente tenga una concentración de 0,01 a 1.000 ppm. Cuando la composición pesticida de la presente invención se formula en forma de una solución oleosa, se usa preferentemente un polvo o un gránulo como tal.

[0063] Estas formulaciones finales se pueden pulverizar tal como son a las plantas a proteger de las plagas, o se pueden diluir con agua y a continuación pulverizar a una planta a proteger de las plagas. El suelo se puede tratar con estas formulaciones finales para controlar las plagas que viven en el suelo. Con estas preparaciones también se pueden tratar semilleros antes de la plantación o agujeros de plantación o pies de plantación en la plantación. Además, una preparación de lámina de la composición pesticida de la presente invención se puede aplicar enrollándola alrededor de las plantas, colocándola en la proximidad de plantas, dejándola en la superficie del suelo en el pie de la planta, o similar.

[0064] Cuando la composición pesticida de la presente invención se usa para controlar plagas epidémicas, la cantidad de aplicación es preferentemente de 0,001 a 100 mg/m³ de cantidad total de la composición pesticida para aplicación a un espacio, y de 0,001 a 1.000 mg/m² de cantidad total de la composición pesticida para aplicación a un plano. Cuando la composición pesticida de la presente invención está en forma de una emulsión, un polvo humectable o una gente que puede fluir, se aplica preferentemente después de la dilución con agua con el fin de que la concentración de la presente composición pesticida tenga de 0,001 a 100.000 ppm, más preferentemente de 0,01 a 1.000 ppm. Cuando la composición pesticida de la presente invención está en forma de una solución oleosa, un aerosol, una preparación para ahumar o un cebo de veneno, se aplica preferentemente tal como es. La composición pesticida en forma de bovina de pesticida, o una esterilla de pesticida eléctrica se aplica por emisión de la presente composición pesticida calentando dependiendo de su forma. La composición pesticida en forma de una preparación de resina, una preparación de papel, un comprimido, una preparación de tejido sin tejer, una preparación de tejido de punto o entretejido o una preparación de la mina se puede aplicar, por ejemplo, dejando la preparación tal como es en un espacio para su aplicación y enviando aire a la preparación.

[0065] Un espacio al que se aplica la composición pesticida de la presente invención para prevención de epidemias incluye, por ejemplo, un ropero, un ropero de estilo japonés, un cofre de estilo japonés, un armario, un inodoro, un baño, un trastero, un cuarto de estar, un comedor, un almacén, y el interior de un coche. La composición pesticida también se puede aplicar en espacio abierto al aire libre.

[0066] Cuando la composición pesticida de la presente invención se usa para controlar parásitos que viven fuera de un ganado tal como una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra o un pollo, o un animal pequeño tal como un perro, un gato, una carta o un ratón, ésta se puede usar para dicho animal mediante un método conocido en el campo veterinario. Específicamente, cuando se pretende un control sistémico, la composición pesticida se administra, por ejemplo, en forma de un comprimido, una mezcla con el alimento, un supositorio o una inyección (por ejemplo, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, etc.). Cuando se pretende el control no sistémico, un método de uso de la composición pesticida de la presente invención incluye pulverización, tratamiento de vertido o un tratamiento en el objetivo con la composición pesticida en forma de una solución oleosa o un líquido acuoso, lavado de un animal con la composición pesticida en forma de una preparación de champú, y acoplamiento de un collar o una etiqueta para la oreja preparada con la composición pesticida en forma de una preparación de resina a un animal. Cuando se administra a un animal, la cantidad total del presente principio activo normalmente está en el intervalo de 0,01 a 1.000 mg por 1 kg de peso corporal del animal.

[0067] Las plagas frente a las que la composición pesticida de la presente invención tiene un efecto de control incluyen artrópodos perjudiciales tales como insectos y ácaros. Más específicamente, los ejemplos de los mismos se indican a continuación.

Hemípteros:

[0068] Delfácidos tales como *Laodelphax striatellus*, *Nilaparvata lugens*, *Sogatella furcifera* y similares, Deltoccephalidae tales como *Nephotettix cincticeps*, *Nephotettix virescens* y similares, Áfidos tales como *Aphis gossypii*, *Myzus persicae* y similares, Pentatómidos y Alídidos, tales como *Nezara antennata*, *Riptortus clavetus*, *Eysarcoris lewisi*, *Eysarcoris parvus*, *Plautia stali*, *Halyomorpha mista* y similares, Aleiródidos tales como *Trialeurodes vaporariorum*, *Bemisia argentifolii* y similares, Diaspídidos, Cócidos, y Margaródidos, tales como *Aonidiella aurantii*, *Comstockaspis perniciosa*, *Unaspis citri*, *Ceroplastes rubens*, *Icerya purchasi* y similares, Tíngidos, Cimícidos tales como *Cimex lectularius* y similares, Psílidos, y similares; Lepidópteros: Pirálidos tales como *Chilo suppressalis*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Notarcha derogata*, *Plodia interpunctella* y similares, Noctuidos tales como *Spodoptera litura*, *Pseudaletia separata*, *Trichoplusia spp.*, *Heliothis spp.*, *Helicoverpa spp.* y similares, Piéridos tales como *Pieris rapae* y similares, Tortricidos tales como *Adoxophyes spp.*, *Grapholita molesta*, *Cydia pomonella* y similares, Carposinidos tales como *Carposina niponensis* y similares, Lionétidos tales como *Lyonetia spp.* y similares, Limántridos tales como *Lymantria spp.*, *Euproctis spp.* y similares, Yponomeutidae tales como *Plutella xylostella* y similares, Gelequiidos tales como *Pectinophora gossypiella* y similares, Ártidos tales como *Hyphantria cunea* y similares, Tineidos tales como *Tinea translucens*, *Tineola bisselliella* y similares; Dípteros: Culícidos tales como *Culex pipiens pallens*, *Culex tritaeniorhynchus*, *Culex quinquefasciatus* y similares, *Aedes spp.* tales como *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus* y similares, Anófeles spp. tales como *Anopheles sinensis* y similares, Quironómidos, Muscoideos tales como *Musca domestica*, *Muscina stabulans* y similares, Califóridos, Sarcófágidos, Fanniidae, Antómidos tales como *Delia platura*, *Delia antiqua* y similares, Tefritidos, Ddrosofilidos, Fóridos tales como *Megaselia spiracularis* y similares, Psicódidos tales como *Clogmia albipunctata* y similares, Simúlidos, Tabánidos, *Stomoxis spp.*, Agromyzidae, y similares; Coleópteros: Gusanos de la raíz del maíz tales como *Diabrotica virgifera virgifera*, *Diabrotica undecimpunctata howardi* y similares, Escarabeidos tales como *Anomala cuprea*, *Anomala rufocuprea* y similares, Rhynchophoridae, Curculiónidos y Brúquidos, tales como *Sitophilus zeamais*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Callosobruchus chienensis* y similares, Tenebriónidos tales como *Tenebrio molitor*, *Tribolium castaneum* y similares, Crisomélicos tales como *Oulema oryzae*, *Aulacophora femoralis*, *Phyllotreta striolata*, *Leptinotarsa dece mlineata* y similares, Derméstidos tales como *Dermestes maculatus* y similares, Anóbidos, *Epilachna spp.* tales como *Epilachna vigintioctopunctata* y similares, Lyctidae, Bostríquidos, Ptinidae, Cerambícidos, *Paederus fuscipes*, y similares; Blatodeos: *Blattella germanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Blatta orientalis* y similares; Tisanópteros: *Thrips palmi*, *Thrips tabaci*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella intonsa* y similares; Himenópteros: Formícidos tales como *Monomorium pharaonis*, *Formica fusca japonica*, *Ochetellus glaber*, *Pristomyrmex pungens*, *Pheidole noda*, y similares; Véspidos, Betilidae, Tentredinidos tales como *Athalia japonica*, y similares; Ortópteros: *Grillotalpidos*, Acrididos, y similares; Afanípteros: *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Pulex irritans*, *Xenopsylla cheopis*, y similares; Anopluros: *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Haematopinus eurytenuis*, *Dalmalinia ovis*, y similares; Isópteros: Termitas subterráneas tales como *Reticulitermes speratus*, *Coptotermes formosanus*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes hesperus*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes tibialis*, *Heterotermes aureus*, y similares, Termitas de madera seca tales como *Incisitermes minor*, y similares, Termitas de madera húmeda tales como *Zootermopsis nevadensis*, y similares; Ácaros: Tetránquidos tales como *Tetranychus urticae*, *Tetranychus kanzawai*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Oligonychus spp.* y similares, Eriófidos tales como *Aculops pelekassi*, *Aculus schlechtendali*, y similares, Tarsonémidos tales como *Polyphagotarsonemus latus*, y similares, Tenuipalpidae, Tuckerellidae, Ixodidae tales como *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Dermacentor variabilis*, *Ixodes ovatus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis*, *Boophilus microplus*, *Amblyomma americanum*, *Rhipicephalus sanguineus*, y similares, Acáridos tales como *Tyrophagus putrescentiae*, y similares, Epidermóptidos tales como *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssus*, y similares, Queilétidos tales como *Cheyletus eruditus*, *Cheyletus malaccensis*, *Cheyletus moorei*, *Ornithonyssus bacoti*, *Ornithonyssus sylvairum* y similares, Dermaníssidos tales como *Dermanyssus gallinae*, y similares, Trombicúlidos tales como *Leptotrombidium akamushi*, y similares; Arañas: *Chiracanthium japonicum* *Latrodectus hasseltii*, y similares; Quilópodos: *Thereuonema hilgendorfi*, *Scolopendra subspinipes*, y similares; Diplópodos: *Oxidus gracilis*, *Nedyopus tambanus*, y similares; Isópodos: *Armadillidium vulgare*, y similares; Gastrópodos: *Limax marginatus*, *Limax flavus*, y similares.

[0069] La presente invención se detallará con los siguientes Ejemplos proporcionados para ilustración y no con fines de limitación.

55 Ejemplos

Ejemplo 1 (Ejemplo comparativo de un producto descrito en el documento de Patente US 3.423.428)

Síntesis de 5-(propargiloxi)-benzo[1,3]dioxol

60 [0070] A una mezcla de 12,9 g (0,092 moles) de 5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol, y 13,0 g (0,092 moles) de carbonato potásico anhidro en 30 ml de acetona se añadieron 13,7 g (0,092 moles) de una solución de bromuro de propargilo en tolueno (80 % p/p) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano: diisopropil éter 95: 5 v/v). Se obtuvo un producto líquido (13,6 g, 95,6 % de pureza) cuyos análisis por RMN y MS corresponden con los que se obtienen para el compuesto mencionado anteriormente.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 2,53 (t, 1 H, J = 2,4 Hz); 4,605 (d, 2H, J = 2,4 Hz); 5,91 (s, 2H); 6,41 (dd, 1 H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 2,8 Hz); 6,56 (d, 1 H, J_m = 2,8 Hz); 6,71 (d, 1 H, J_o = 8,8 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 56,72 (CH₂); 75,42 (CH); 78,61 (Cq); 98,57 (CH); 101,15 (CH₂); 106,34 (CH); 107,77 (CH); 142,25 (Cq); 148,13 (Cq); 152,86 (Cq).

5

Ejemplo 2 Síntesis de 5-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol

[0071] A una mezcla de 7,0 g (0,05 moles) de 5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol, y 6,91 g (0,05 moles) de carbonato potásico anhidro en 25 ml de acetona se añadieron 6,65 g (0,05 moles) de 1-bromo-2-butino. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se purificó a continuación sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano: acetato de etilo 3:1 v/v). Se obtuvo un producto líquido (6,1 g, 95 % de pureza) cuyos análisis por RMN y MS corresponden con los del compuesto mencionado anteriormente. **LC-ESI-MS** m/z 191,1 [(M + H)⁺, 29 %], 133,1 (55 %), 139,1 (64 %), 151 (100 %), 161,1 (56 %).

10

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 1,85 (t, 3H, J = 2,4 Hz); 4,55 (c, 2H, J = 2,4 Hz); 5,90 (s, 2H); 6,39 (dd, 1 H, J_o = 8,6 Hz, J_m = 2,6 Hz); 6,56 (d, 1 H, J_m = 2,6 Hz); 6,70 (d, 1 H, J_o = 8,6 Hz).

15

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 19,16, 57,28, 74,05, 83,57, 98,40, 100,99, 106,17, 107,77, 141,96, 148,10, 153,22.

Ejemplo 3A Síntesis de 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol

20

a) Síntesis de 5-acetil-6-propil-benzo[1,3]dioxol

[0072] A una mezcla de 16,75 g (0,1 mol) de 5-propil-benzo[1,3]dioxol (98 % de pureza p/p) y 5,13 g (0,05 moles) de anhídrido acético se añadieron 0,7 g (5 mmoles) de cloruro de cinc anhidro.

25

[0073] La mezcla se calentó a 90°-100 °C durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, se añadieron 40 ml de agua y 40 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se recogieron conjuntamente, y se lavaron con 30 ml de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se separó, y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se destiló a 113-115 °C/1 mbar (0,1 kPa), obteniendo 8,0 g (0,035 moles) de 5-acetoxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol que, después de cierto tiempo, cristalizó con p.f. 33°-34 °C.

30

GC-MS: m/z 206 (M⁺, 34 %), 177 (31 %), 191 (100 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,56 (m, 2H, J = 7,5 Hz); 2,51 (s, 3H); 2,78 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 5,98 (s, 2H); 6,71 (s, 1 H); 7,14 (s, 1 H).

35

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 14,28, 25,19, 29,97, 36,48, 101,76, 109,57, 111,28, 131,16, 139,85, 145,56, 150,09, 199,96.

b) Síntesis de 5-hidroxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol

40

[0074] A continuación, se añadieron al producto 13 ml de diclorometano y 6,72 g (0,14 moles) de ácido fórmico (95 % p/p): la mezcla se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota 20,2 g (0,208 moles) de peróxido de hidrógeno (35 % p/p).

45

[0075] La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se recogieron y se lavaron con 30 ml de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La solución se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se disolvió en una solución acuosa (20 % p/p) de hidróxido sódico (6,5 g).

50

[0076] La mezcla acuosa se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con 5 ml de diclorometano. Después de la separación de la fase orgánica, la solución acuosa se acidificó con HCl acuoso hasta pH ácido (1-1,5) y a continuación se extrajo dos veces con 10 ml de diclorometano, recogiendo las fases orgánicas y secándose sobre sulfato sódico. Después de la evaporación de la solución orgánica al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) el residuo se destiló a 104-112 °C/0,1 mbar (0,01 kPa) para dar 6,1 g de un producto que, después de cristalización (diisopropil éter) dio 5,2 g de un producto sólido de color blanco con p.f. 68°-70 °C y cuyos análisis por RMN y MS corresponden con los del compuesto mencionado anteriormente.

55

GC-MS: m/z 180 (M⁺, 30 %), 151 (100 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,59 (m, 2H, J = 7,3 Hz); 2,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 4,63 (s, 1 H, OH); 5,86 (s, 2H); 6,38 (s, 1 H); 6,59 (s, 1 H). **RMN ¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 13,81, 23,14, 31,77, 98,10, 100,81, 109,32, 120,13, 141,25, 145,85, 147,62.

60

c) Síntesis de 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol

[0077] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 3,65 g (0,02 moles) de 5-hidroxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol con 2,7 g (0,02 moles) de 1-bromo-2-butino y 2,8 g (0,02 moles) de carbonato potásico anhidro en 15 ml de acetona.

65

[0078] Después del procesamiento de la reacción como en el Ejemplo 2, se obtuvo un residuo que después de destilación a 115-117 °C/0,2 mbar (0,02 kPa) dio 3,9 g de un producto líquido que, después de cierto tiempo, cristalizó con p.f. 39°- 40 °C y cuyos análisis por RMN y MS corresponden con los del compuesto mencionado anteriormente.

5 GC-MS: m/z 232 (M⁺, 56 %), 151 (52 %), 179 (100 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,55 (m, 2H, J = 7,5 Hz); 1,85 (t, 3H, J = 2,4 Hz); 2,51 (t, 2H J = 7,5 Hz); 4,56 (c, 2H, J = 2,4 Hz); 5,88 (s, 2H); 6,63 (s, 1 H); 6,64 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ: 3,54, 13,82, 23,35, 31,83, 57,98, 74,47, 83,21, 96,84, 100,79, 109,39, 124,38, 141,39, 145,55, 150,32.

10 **Ejemplo 3B:** síntesis alternativa de 5-hidroxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol usando 5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol (sesamol) como material de partida.

15 **[0079]** A una mezcla de 50 g (0,36 moles) de 5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol, y 50 g (0,36 moles) de carbonato potásico anhidro en 250 ml de acetona se añadieron 43,5 g (0,36 moles) de bromuro de alilo. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se filtró.

20 **[0080]** El filtrado se evaporó al vacío. (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y se obtuvieron 64,2 g de producto en bruto, en forma de un líquido de color naranja-pardo (5-(aliloxi)benzo[1,3]dioxol).

25 **[0081]** Transposición de Claisen: sin purificación adicional, el producto en bruto se agitó durante 2 h a 170 °C, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente: se obtuvieron 62,3 g de 6-alilbenzo[1,3]dioxol-5-ol.

30 **[0082]** Hidrogenación: el producto en bruto fundido se cargó en una autoclave y se diluyó con 100 ml de alcohol isopropílico. Se añadieron 1,55 g de Pd/C al 5 %, y después de lavado abundante con nitrógeno, se llevó a cabo la hidrogenación a 65 °C y 6 bar (600 kPa) de H₂ durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de celite para retirar el catalizador. La solución orgánica se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se destiló a 104°-112 °C/0,1 mbar (0,01 kPa). Se obtuvieron 61 g de 5-hidroxi-6-propil benzo[1,3]dioxol. Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 c), se hicieron reaccionar 61 g de 5-hidroxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol con 45,9 g (0,34 moles) de 1-bromo-2-butino y 47,7 g (0,34 moles) de carbonato potásico anhidro en 250 ml de acetona. El filtrado se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y se obtuvieron 69,1 g de 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol (75,5 % de pureza).

35 **[0083]** El producto se purificó siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 b).

Ejemplo 4 Síntesis de 5-(propargiloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol

40 **[0084]** Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 a) y b), pero usando 7,2 g (0,04 moles) de 5-hidroxi-6-propil-benzo[1,3]dioxol, y 5,92 g (0,04 moles) de carbonato potásico anhidro en 40 ml de acetona, se hicieron reaccionar con 5,95 g (0,04 moles) de una solución de bromuro de propargilo en tolueno, (80 % p/p).

[0085] Después de un procesamiento como en el Ejemplo 3 c), se obtuvieron 6,11 g de un producto sólido (p.f. 46-48 °C) cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

45 GC-MS: m/z 218 (M⁺, 56 %), 151 (52 %), 179 (100 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): 0,93 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,56 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 2,50 (t, 1 H, J = 2,4 Hz); 2,52 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 4,605 (d, 2H, J = 2,4 Hz); 5,90 (s, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,65 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): 13,90 (CH₃); 23,47 (CH₂); 31,92 (CH₂); 57,46 (CH₂); 75,20 (CH); 79,061 (Cq); 96,93 (CH); 100,96 (CH₂); 109,59 (CH); 124,69 (Cq); 141,78 (Cq); 145,67 (Cq); 150,05 (Cq).

50 **Ejemplo 5** Síntesis de 1-(propargiloxi)-3,4-dimetoxibenceno

55 **[0086]** Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 13,8 g (0,1 mol) de 1-hidroxi-3,4-dimetoxibenceno, 13,8 g (0,1 mol) de carbonato potásico anhidro en 50 ml de acetona y 14,9 g (0,1 mol) de una solución de bromuro de propargilo en tolueno (80 % p/p). Después de procesamiento y evaporación de la mezcla al vacío (25 °C/21 mbar (2,1 kPa)) se obtuvo un residuo que se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 5:1 v/v). Se obtuvo un aceite espeso que después de cierto tiempo solidificó con un punto de fusión bajo (28-30 °C) (p.e.: 109-110 °C/3 mbar (0,3 kPa)) cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

60 **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ: 2,51 (t, 1 H, J = 2,4 Hz); 3,819 (s, 3H); 3,836 (s, 3H); 4,627 (d, 2H, J = 2,4 Hz); 6,69 (dd, 1 H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 2,2 Hz); 6,79 (d, 1 H, J_m = 2,2 Hz); 6,72 (d, 1 H, J_o = 8,8 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 55,76 (CH₃); 56,28 (CH₃); 56,37 (CH₂); 75,29 (CH); 76,68 (Cq); 101,32 (CH); 104,34 (CH); 111,51 (CH); 144,08 (Cq); 149,77 (Cq); 152,03 (Cq).

Ejemplo 6 Síntesis de 1-(but-2-iniloxi)-3,4-dimetoxibenceno

[0087] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2, se hicieron reaccionar 15,4 g (0,1 mol) de 1-hidroxi-3,4-dimetoxibenceno, 13,8 g (0,1 mol) de carbonato potásico anhidro en 50 ml de acetona y 13,3 g (0,1 mol) de 1-bromo-2-butino. Después de procesamiento y evaporación de la mezcla al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)), se obtuvo un residuo, que después de purificación sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 5:1 v/v) dio un aceite pegajoso que después de cierto tiempo solidificó con un punto de fusión bajo (28-30 °C), cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 1,812 (t, 3H, J = 2,4 Hz); 3,801 (s, 3H); 3,827 (s, 3H); 4,565 (c, 2H, J = 2,4 Hz); 6,6385 (dd, 1 H, J_o = 8,8 Hz, J_m = 2,8 Hz); 6,557 (d, 1 H, J_m = 2,8 Hz); 6,750 (d, 1 H, J_o = 8,8 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 3,540 (CH₃); 55,683 y 56,240 (2 CH₃); 56,857 (CH₂); 74,101 (Cq); 83,430 (Cq); 101,161 (CH); 104,124 (CH); 111,530 (CH); 143,760 (Cq); 149,678 (Cq); 152,293 (Cq).

Ejemplo 7 Síntesis de 1-(propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno

a) Síntesis de 1-acetil-6-propil-3,4-dimetoxibenceno

[0088] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 a), se hicieron reaccionar una mezcla de 18,02 g (0,1 mol) de 4-propil-1,2-dimetoxi-benceno, 5,13 g (0,05 moles) de anhídrido acético y 0,7 g (5 mmoles) de cloruro de cinc anhidro a 80-90 °C durante 6 h. Después de lavado, separación de la fase orgánica y evaporación al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) se obtuvo un residuo que después de la purificación sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano: acetato de etilo 90/10 v/v) dio 8,0 g (0,037 moles) de 1-acetil-6-propil-3,4-dimetoxibenceno.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,93 (t, 3H, J = 7,5 Hz); 1,62 (m, 2H, J = 7,5 Hz); 2,50 (s, 3H); 2,68 (t, 2H, J = 7,5 Hz); 3,83 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 7,07 (s, 1 H); 7,51 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 13,80, 24,54, 29,63, 37,48, 56,15, 56,42, 110,53, 111,86, 117,98, 128,85, 147,59, 154,03, 201,72.

b) Síntesis de 1-hidroxi-6-propil-3,4-dimetoxibenceno

[0089] A continuación, se añadieron al producto 18 ml de diclorometano y 7,2 g (0,15 moles) de ácido fórmico (95 % p/p): la mezcla se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota 22,3 g (0,208 moles) de peróxido de hidrógeno (35 % p/p).

[0090] Después de enfriamiento y lavado, la fase orgánica se separó y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)).

[0091] El residuo se disolvió en una solución acuosa (20 % p/p) de hidróxido sódico (6,5 g).

[0092] Después de agitar 1 h a temperatura ambiente la fase acuosa se lavó con diclorometano. Después de la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se acidificó con HCl acuoso hasta pH ácido (1-1,5). Después de la extracción de la solución acuosa con diclorometano, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se destiló a 104-112 °C /0-1 mbar (0-0,1 kPa) para dar 6,1 g de un producto que después de cristalización con diisopropil éter (7 ml) dio 5,2 g de un producto sólido de color blanco con p.f. 71-73 °C, cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,97 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,61 (m, 2H, J = 7,2 Hz); 2,50 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 3,805 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,42 (s, 1 H); 6,63 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 13,905, 23,92, 31,60, 55,94, 56,63, 100,84, 113,86, 118,95, 142,93, 147,17, 147,83.

[0093] Siguiendo el procedimiento como en el Ejemplo 3B, se pudo obtener el mismo producto partiendo de 1-hidroxi-3,4-dimetoxibenceno y bromuro de alilo, transposición de Claisen e hidrogenación.

b) Síntesis de 1-(propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno

[0094] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 b), se hicieron reaccionar 3,92 g (0,02 moles) de 1-hidroxi-6-propil-3,4-dimetoxi-benceno con 3,0 g (0,02 moles) de una solución de bromuro de propargilo en tolueno (80 % p/p) y 2,8 g (0,02 moles) de carbonato potásico anhidro en 20 ml de acetona.

[0095] Después del procesamiento de la reacción como en el Ejemplo 3 b), el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 5:1 v/v) dando 3,85 g de un sólido de un producto de color blanco con p.f. 46-48 °C y cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,926 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,5715 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 2,484 (t, 1H, J = 2,4 Hz); 2,525 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,811 (s, 3H); 3,836 (s, 3H); 4,623 (d, 2H, J = 2,4 Hz); 6,648 (s, 1 H); 6,667 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 13,845 (CH₃); 23,449 (CH₂); 31,548 (CH₂); 55,994 y 56,287 (2 CH₃); 57,409 (CH₂); 75,040 (CH); 79,155 (Cq); 100,094 (CH); 113,685 (CH); 123,744 (Cq); 143,641 (Cq); 147,195 (Cq); 149,308 (Cq).

Ejemplo 8 Síntesis de 1-(but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno

[0096] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7a) y 7b), se hicieron reaccionar 3,92 g (0,02 moles) de 1-hidroxi-6-propil-3,4-dimetoxibenceno con 2,66 g (0,02 moles) de 1-bromo-2-butino y 2,8 g (0,02 moles) de carbonato potásico anhidro en 20 ml de acetona.

[0097] Después del procesamiento de la reacción como en el Ejemplo 3 b), el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 6:1 v/v) dando 3,85 g de un aceite pegajoso (125-130 °C/3 mbar (0,3 kPa)) cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,913 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,5585 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 1,807 (t, 3H, J = 2,4 Hz); 2,505 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,791 (s, 3H); 3,820 (s, 3H); 4,560 (c, 2H, J = 2,4 Hz); 6,638 (s, 1 H); 6,649 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz; CDCl₃): δ: 3,348 (CH₃); 13,777 (CH₃); 23,351 (CH₂); 31,467 (CH₂); 55,900 y 56,228 (2 CH₃); 57,924 (CH₂); 74,598 (Cq); 82,999 (Cq); 100,077 (CH); 113,613 (CH); 123,544 (Cq); 143,322 (Cq); 147,110 (Cq); 149,542 (Cq).

Ejemplo 9 Síntesis de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol**a) Síntesis de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-benzo[1,3]dioxol**

[0098] Se hicieron reaccionar 34,04 g (0,105 moles) de tosilato de 2-(2-butoxi-etoxi)-etilo (95 %) con 14,5 g (0,105 moles) de 5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol y 14,5 g (0,105 moles) de carbonato potásico anhidro en 125 ml de acetona. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación a esa temperatura durante 6 h. A continuación, la mezcla se filtró y la solución orgánica se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se diluyó con 100 ml de diclorometano y se lavó con 12 ml de una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). Se obtuvo un residuo de aceite que se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 4:1 v/v). Después de la evaporación 14,84 g (97,43 %) de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-benzo[1,3]dioxol se obtuvieron cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

GC-MS: m/z 282 (M⁺, 56 %), 138 (100 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,36 (m, 2H, J = 7,3 Hz); 1,57 (m, 2H, J = 7,3 Hz); 3,47 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 3,60 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 3,81 (t, 2H, J = 5 Hz); 4,04 (t, 2H, J = 5 Hz); 5,89 (s, 2H); 6,33 (dd, 1 H, J = 8,6 y 2,4 Hz); 6,51 (d, 1 H, J = 2,4 Hz); 6,68 (d, 1 H, J = 8,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 13,80, 19,15, 31,59, 68,31, 69,64, 69,98, 70,71, 71,12, 98,19, 100,97, 105,71, 107,72, 141,60, 148,06, 154,18.

b) Síntesis de 1-{6-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-benzo[1,3]dioxol-5-il}-etanona

[0099] Una mezcla de 14,84 g (0,05 moles) de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-benzo[1,3]dioxol, anhídrido acético (5,22 g, 0,056 moles) y ZnCl₂ (0,7 g, 0,0052 moles) se calentó a reflujo durante 6 h, se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo a temperatura ambiente durante un periodo adicional 4 h.

[0100] La mezcla se lavó con agua y se añadió diclorometano (25 ml). La solución orgánica se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 4:1 v/v) dando 9,02 g de un producto líquido (98 %) cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

GC-MS: m/z 324 (M⁺, 75 %), 57 (62 %), 165 (100 %), 180 (82 %).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,36 (m, 2H, J = 7,3 Hz); 1,56 (m, 2H, J = 7,3 Hz); 2,61 (s, 3H); 3,45 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 3,59 (m, 2H); 3,68 (m, 2H); 3,88 (t, 2H, J = 4,8 Hz); 4,17 (t, 2H, J = 4,8 Hz); 5,97 (s, 2H); 6,52 (s, 1 H); 7,32 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 13,77, 19,14, 31,56, 32,00, 68,70, 69,38, 70,01, 70,67, 71,12, 95,09, 101,82, 108,80, 120,83, 141,69, 152,25, 156,22, 197,11.

c) Síntesis de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]metil-6-hidroxi-benzo[1,3]dioxol

[0101] Se diluyeron 9,0 g (27 mmoles) de 1-{6-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-benzo[1,3]dioxol-5-il}-etanona en 20 ml de diclorometano y se añadieron 7,5 g (155 mmoles) de ácido fórmico (95 %).

[0102] La mezcla se calentó a reflujo y se añadieron gota a gota 11,4 g (117 mmoles) de peróxido de hidrógeno (35 %). La fase orgánica se separó y el disolvente se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 4:1 v/v). El producto obtenido de ese modo se disolvió en una solución acuosa (20 % p/p) de hidróxido sódico (5,4 g).

[0103] La mezcla acuosa se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con 5 ml de diclorometano. Después de la separación de la fase orgánica, la solución acuosa se acidificó a continuación con HCl acuoso hasta pH ácido (1-1,5), y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se separó y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se purificó a continuación sobre columna de gel de sílice (eluyente n-

hexano:acetato de etilo 4:1 v/v) dando 3,06 g (97,3 %) de 5-hidroxi-[2-(2-butoxi-etoxi)metil-benzo[1,3]dioxol, cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

GC-MS: m/z 298 (M⁺, 69 %), 57 (56 %), 154 (100 %), 180 (31 %).

5 **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,37 (m, 2H, J = 7,2 Hz); 1,58 (m, 2H, J = 7,2 Hz); 3,48 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 3,62 (m, 2H); 3,70-3,75 (m, 4H); 4,07 (m, 2H); 5,85 (s, 2H); 6,52 (s, 1 H); 6,57 (s, 1 H), 6,71 (s a, 1 H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 13,85, 19,18, 31,56, 69,38, 69,82, 70,60, 71,24, 72,38, 97,93, 100,31, 100,85, 139,10, 139,82, 143,07.

10 **d) Síntesis de 5-[2-(2-butoxi-etoxi)metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol**

[0104] A una mezcla de 3,06 g (10 mmoles) de 6-[2-(2-butoxi-etoxi)-etoxi]-5-hidroxi-benzo[1,3]dioxol, 0,30 g (0,20 mmoles) de carbonato potásico anhidro en 10 ml de acetona se añadieron 3,04 g (20 mmoles) de 1-bromo-2-butino. La mezcla se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (eluyente n-hexano:acetato de etilo 4:1 v/v). Después de la evaporación del disolvente al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) se obtuvieron 1,34 g de un producto líquido, cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

m/z 351,1 [(M + H)⁺, 29 %], 58 (56 %), 121 (60 %), 298 (100 %).

20 **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ: 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,36 (m, 2H, J = 7,2 Hz); 1,58 (m, 2H, J = 7,2 Hz); 1,84 (t, 3H, J = 2,4); 3,47 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 3,59-3,61 (m, 2H); 3,70-3,72 (m, 2H); 3,82 (t, 2H, J = 5 Hz); 4,1 (t, 2H, J = 5 Hz); 4,61 (c, 2H, J = 2,4 Hz); 5,89 (s, 2H); 6,61 (s, 1H); 6,69 (s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 3,64, 13,86, 19,23, 31,67, 59,26, 69,78, 70,08, 70,44, 70,76, 71,20, 99,38, 100,50, 101,12, 141,41, 142,13, 142,64, 144,20.

25 **Ejemplo 10 Síntesis de 5-(but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano**

a) **Síntesis de 5-acetil-2,3-dihidrobenzofurano**

30 **[0105]** A una mezcla de 44,4 g (0,37 moles) de 2,3-dihidrobenzofurano y 37,8 g (0,37 moles) de anhídrido acético se añadieron 5,0 g (37 mmoles) de cloruro de cinc anhidro. La mezcla se calentó a 95-105 °C durante 10 h; después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla, se añadieron 50 ml de agua y 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se recogieron conjuntamente, y se lavaron con 50 ml de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La fase orgánica se separó y se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se destiló a continuación a 99-100 °C/0,08 mbar (0,008 kPa) obteniendo 14,5 g (0,089 moles) de 5-acetil-2,3-dihidrobenzofurano.

35 **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ: 2,50 (s, 3H); 3,20 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,64 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 6,76 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 7,76 (m, 1 H); 7,81 (m, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 26,22; 28,79; 72,02; 108,72; 125,34; 127,50; 130,17; 130,48; 164,19; 196,41.

40 b) **Síntesis de 5-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano**

[0106] El producto obtenido de ese modo se añadió a 60 ml de diclorometano y 16,4 g (0,36 moles) de ácido fórmico (concentración al 95 % p/p) y la mezcla se calentó a reflujo; a continuación se añadieron gota a gota 26,3 g (0,27 moles) de peróxido de hidrógeno (concentración al 35 % p/p) y se agitó durante un periodo adicional de 3 h.

45 **[0107]** La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó; la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se recogieron conjuntamente, y se lavaron con 50 ml de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La solución se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo se disolvió en una solución acuosa de 26,2 g de hidróxido sódico al 32 % (% p/p). La mezcla se agitó a t.a. durante 1 h; a continuación se añadieron 80 ml de agua y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con 30 ml de diclorometano y a continuación se acidificó con una solución de HCl acuoso hasta pH ácido (1-1,5). La solución acuosa se extrajo a continuación dos veces con 25 ml de diclorometano, recogiendo las fases orgánicas y secándose sobre sulfato sódico. La solución orgánica se evaporó a continuación al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se cristalizó a partir de una mezcla 7/3 (v/v) de n-hexano/acetato de etilo (150 ml) dando 12,8 g de un producto con p.f. 112-114 °C y cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

50 **RMN ¹H** (400 MHz; CDCl₃): δ: 3,16 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,53 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,72 (s a, 1 H, OH); 6,56 (dd, 1 H, J = 8,6 Hz, J = 2,6 Hz); 6,63 (d, 1 H, J = 8,6 Hz); 6,72 (d, 1H, J = 2,6 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ: 30,14; 71,23; 109,22; 112,35; 114,12; 128,10; 149,52; 153,91.

60

c) **Síntesis de 5-(but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano**

[0108] Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 2), a una mezcla de 4,0 g (0,029 moles) de 5-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano, y 4,0 g (0,029 moles) de carbonato potásico anhidro en 25 ml de acetona se añadieron 3,9 g (0,029 moles) de 1-bromo-2-butino. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo obtenido de ese

65

modo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 5/1 (v/v)).

[0109] Se obtuvo un producto líquido (3,8 g con una pureza de un 97,5 %), cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

5 GC-MS: m/z 188 (M^+ , 27 %), 135 (100 %), 52 (35 %).

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$): δ : 1,84 (t, 3H, J = 2,6 Hz); 3,14 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,495 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,545 (c, 2H, J = 2,6 Hz); 6,68 (m, 2H); 6,825 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$): δ : 3,37; 29,95; 57,12; 71,00; 74,30; 83,05; 108,76; 112,28; 113,89; 127,68; 151,97; 154,39.

10

Ejemplo 11 Síntesis de 6-(but-2-inilo)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano

a) Síntesis de 5-propil-6-acetil-2,3-dihidrobenzofurano

15 **[0110]** Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3a), se hicieron reaccionar 46,3 g (0,286 moles) de 5-propil-2,3-dihidrobenzofurano con 29,2 g (0,286 moles) de anhídrido acético y 3,9 g (0,029 moles) de cloruro de cinc anhidro. Después de lavado y procesamiento, se obtuvieron 18,2 g de 5-propil-6-acetil-2,3-dihidrobenzofurano en forma de un aceite (129-131 °C /0,5 mbar (0,05 kPa)) (concentración al 93 %).

20 **RMN 1H** (400 MHz; $CDCl_3$): δ : 0,94 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,585 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 2,51 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 2,54 (s, 3H); 3,22 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,66 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 7,18 (s, 1H); 7,49 (s, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz; $CDCl_3$): δ : 13,66; 24,73; 29,05; 30,89; 37,14; 71,90; 120,15; 127,33; 129,13; 129,91; 134,69; 158,66; 197,24.

b) Síntesis de 5-propil-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano

25

[0111] Al producto obtenido de ese modo se añadieron 40 ml de diclorometano y 14,4 g (0,30 moles) de ácido fórmico (concentración al 95 % p/p) y la mezcla se calentó a reflujo; a continuación se añadieron lentamente 22,0 g (0,223 moles) de peróxido de hidrógeno (concentración al 35 % p/p) y se agitó durante un período adicional de 3 h.

30 **[0112]** La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y la fase orgánica se separó; la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2 x 30 ml). Las fases orgánicas se recogieron conjuntamente, y se lavaron con 50 ml de una solución saturada acuosa de carbonato sódico. La solución se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se disolvió en una solución de metanol/agua (1:5 v/v). La mezcla se enfrió a 4-5 °C y se añadió una solución acuosa de 9,3 g de hidróxido sódico al 32 % (p/p). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; a continuación se añadieron 80 ml de diclorometano y la fase orgánica se separó.

35

[0113] La fase acuosa se lavó con 40 ml de diclorometano y a continuación se acidificó con una solución de HCl acuoso hasta pH ácido (1-1,5). La solución acuosa se extrajo a continuación dos veces con 25 ml de diclorometano, recogiendo las fases orgánicas y secándose sobre sulfato sódico. La solución orgánica se evaporó a continuación al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)) y el residuo se cristalizó a partir de una mezcla 4/1 (v/v) de n-hexano/diisopropil éter (30 ml) dando 8,5 g de un producto (concentración al 93,5 %) con p.f. 77-79 °C y cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

40

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$): δ : 0,93 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,59 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 2,48 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,21 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,59 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 5,45 (s, 1H, OH); 6,57 (s, 1H); 6,60 (s, 1 H).

45 **RMN ^{13}C** (100 MHz; $CDCl_3$): δ : 13,75; 24,88; 30,52; 37,57; 71,92; 114,88; 116,59; 127,59; 130,34; 139,72; 144,57.

c) Síntesis de 6-(but-2-inilo)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano

50 **[0114]** Siguiendo el mismo procedimiento que en el Ejemplo 3 c), a una mezcla de 5,0 g (0,026 moles) de 5-propil-6-hidroxi-2,3-dihidrobenzofurano (concentración al 93,5 %), y 3,9 g (0,028 moles) de carbonato potásico anhidro en 30 ml de acetona se añadieron 3,7 g (0,028 moles) de 1-bromo-2-butino: la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío (20 °C/21 mbar (2,1 kPa)). El residuo obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (eluyente n-hexano/acetato de etilo 3/1 (v/v)). Se obtuvo un producto líquido (3,8 g, 96 % de pureza), cuyos análisis por RMN y MS correspondieron con los del compuesto mencionado anteriormente.

55

GC-MS: m/z 230 (M^+ , 70 %), 201 (48 %), 177 (84 %) 52 (100 %).

RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$): δ : 0,935 (t, 3H, J = 7,6 Hz); 1,585 (sext, 2H, J = 7,6 Hz); 1,815 (t, 3H, J = 2,6 Hz); 2,51 (t, 2H, J = 7,6 Hz); 3,15 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,55 (t, 2H, J = 8,7 Hz); 4,685 (c, 2H, J = 2,6 Hz); 6,66 (s, 2H).

60 **RMN ^{13}C** (400 MHz; $CDCl_3$): δ : 3,33 (CH_3); 13,43 (CH_3); 24,68 (CH_2); 30,01 (CH_2); 37,47 (CH_2); 57,46 (CH_2); 71,37 (CH_2); 74,10 (Cq); 83,28 (Cq); 113,88 (CH); 117,52 (CH); 127,99 (Cq); 135,20 (Cq); 141,68 (Cq); 146,53 (Cq).

Ejemplo 12 Actividad en enzimas MFO

Estudios *in vivo* en el pulgón del melocotonero, *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemípteros: Áfidos)

65

12.1 Materiales y métodos

12.1.1 Clon de pulgón

5 [0115] Se criaron clones de pulgón en hojas de col china (*Brassica rapa* L. var. *Pekinensis* c.v Wong Bok) (Brassicaceae) mantenidas en pequeñas cajas-jaulas de plástico mantenidas a 18 ± 2 °C con un fotoperíodo de luz:oscuridad de 16:8 h (Blackman RL, Variation in the photoperiodic response within natural populations of *Myzus persicae* (Sulzer). Bull Ent Res 60: 533-546 (1971)).

10 [0116] El clon 4106A es un patrón de laboratorio susceptible a insecticida. El clon 5191A es un clon altamente resistente (R3) que posee la variante FE4 de esterasa potenciada; se recogió en Grecia en 2007 del tabaco. Ambos clones de pulgón se establecieron a partir de hembras individuales de *M. persicae* partenogénicas (Foster SP, Denholm I, Thompson R, Poppy GM, Powell W, Reduced response of insecticide-resistant aphids and attraction of parasitoids to alarm pheromone; a potential fitness trade-off. Bull Ent Res 95: 37-46 (2005)).

15

12.1.2 Bioensayo de aplicación tópica con un clon 5191 A de pulgón

[0117] Se transfirieron ápteros jóvenes a la superficie abaxial de discos de hoja de col china (10 adultos por disco de hoja, al menos 3 duplicados por concentración) mantenidos en agar al 1 % en recipientes de plástico (4 cm de diámetro). El borde superior de cada recipiente se revistió con Fluon (Whitford Plastics, UK) para prevenir el escape posterior de los pulgones de la superficie de la hoja. Después de dejar 2 h para que los pulgones se establecieran, se dosificó cada uno con 0,25 µl de 1 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 3 disuelto en acetona o acetona solamente. Después de 4 h, los pulgones se trataron además con 0,25 µl de imidacloprid en acetona (96 % AR) usando un microaplicador Burkard (Burkard, Rickmansworth, UK). Los controles se trataron solo con acetona. Los pulgones tratados se almacenaron a 18 ± 2 °C y un fotoperíodo de 16 h de luz: 8 h de oscuridad. Todos los bioensayos se calificaron en el punto final de 72 h después del tratamiento. Los adultos incapaces de movimiento coordinado (después de tocarlos suavemente con un pincel si fuera necesario) se calificaron como muertos. Todos los bioensayos se completaron por triplicado.

25

12.2 Resultados

[0118] La Tabla 1 muestra el efecto del uso de la nueva composición de un sinergista (Compuesto del Ejemplo 3) como pretratamiento de imidacloprid. Aumentó la eficacia frente al clon resistente, 5191 A, en comparación con el clon susceptible 4106A. En este ejemplo, el clon resistente exhibe un factor de resistencia (RF) de 56,5 frente a imidacloprid en comparación con el clon susceptible.

35

Tabla 1. Resultados *in vivo* en clones de pulgón usando el Compuesto del Ejemplo 3 como pretratamiento

Tratamiento	Clon de pulgón	Estado de resistencia de la variante de esterasa (nivel)	CL ₅₀ (ppm)	95 % del LC	Pendiente (± SE)	df	X ²	RF	SF
imidacloprid	4106A	S	1,6	1,2-1,9	1,9 (± 0,16)	60	83	1	--
	5191A	FE4(R3)	90,5	51-185	0,9 (± 0,07)	58	193	56,5	--
más el Compuesto del Ejemplo 3 (1 g l ⁻¹)	5191A	FE4(R3)	1,25	0,75-1,9	1,2 (± 0,08)	77	268	--	72,4

CL₅₀ = concentración letal de imidacloprid para matar un 50 % de la población.

LC = límites de confianza

SE = error estándar

df = grado de libertad

X² = valor chi-cuadrado

RF = factor de resistencia (CL₅₀ para la población resistente dividido por CL₅₀ para la población susceptible)

SF = factor de sinergia (CL₅₀ sin sinergia dividido por LC₅₀ con sinergia)

Ejemplo 13.

40 **Estudios *in vitro* en el áfido de melocotón-patata, *Myzus persicae* (Sulzer) (Hemípteros: Áfidos)**

Inhibición de esterasa

13.1 Material y Métodos

5 13.1.1 Clon de Áfido

[0119] Los clones 794JZ son variantes convencionales resistentes en laboratorio que poseen niveles R3 de E4. (Foster SP, Denholm I, Thompson R, Poppy GM, Powell W, Reduced response of insecticide-resistant aphids and attraction of parasitoids to alarm pheromone; a potential fitness trade-off. Bull Ent Res 95: 37-46 (2005)).

10

13.1.2 Ensayo de inhibición de esterasa

[0120] La medida de la inhibición *in vitro* no está clara, ya que los sinergistas se pueden unir a un sitio distinto del sitio de actividad. Por esta razón, se realizó una medida indirecta usando el 'ensayo de interferencia de esterasa', tal como se describe en Khot *et al.*, (2008) (Khot AC, Bingham G, Field LM, Moores GD, A novel assay reveals the blockade of esterases by piperonyl butoxide. Pest Manag Sci 64: 1139-1142 (2008)) con algunas modificaciones.

15

13.1.2.1 Purificación de Esterasa

[0121] La esterasa usada fue la esterasa asociada a resistencia bien caracterizada purificada a partir de *M. persicae*, E4, (clon de áfido: 794JZ) tal como Devonshire (1977) con algunas modificaciones (Devonshire AL, The properties of a carboxylesterase from the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulz.) and its role in conferring insecticide resistance. Biochem J 167: 675-683 (1977)). En resumen, se homogeneizaron 5 g de áfidos (almacenados a -20 °C) en tampón de fosfato 0,02 M pH 7,0 y se centrifugó a 20 000 g durante 10 min. El sobrenadante se pasó a través de una columna G-25 usando Tris/HCl 0,02 M, tampón a pH 8,5. Las fracciones no retrasadas que contenían actividad de esterasa se cromatografiaron adicionalmente a través de Sefarosa DEAE de Flujo Rápido (Amersham Biosciences) y eluyendo con un gradiente de NaCl 0-0,35 M lineal en 500 ml de Tris/HCl tal como anteriormente. Las fracciones que contenían actividad de carboxilesterasa en forma de E4 se concentraron, se desalaron, y se hizo intercambio de tampón a fosfato 0,02 M a pH 7,0 para su almacenamiento.

20

25

30

13.1.2.2 Determinación indirecta de la inhibición de esterasa

[0122] Se realizaron interacciones de la esterasa asociada a resistencia purificada (E4) con el Compuesto del Ejemplo 2, el Compuesto del Ejemplo 3, el Compuesto del Ejemplo 4, el Compuesto del Ejemplo 9 y el Compuesto del Ejemplo 11 usando el 'ensayo de interferencia de esterasa', tal como se describe en Khot *et al.*, con algunas modificaciones. Devonshire AL, The properties of a carboxylesterase from the peach-potato aphid, *Myzus persicae* (Sulz.) and its role in conferring insecticide resistance. Biochem J 167: 675-683 (1977)). En resumen, se incubaron previamente soluciones de reserva de nuevos sinergistas (3 mM en acetona) con E4 puro, para dar una concentración final de 0,03 mM, durante 16 h a 4 °C. Se incubaron alícuotas (15 µl) de E4, E4 + Compuesto del Ejemplo 2, E4 + Compuesto del Ejemplo 3, E4 + Compuesto del Ejemplo 4, E4 + Compuesto del Ejemplo 9 y E4 + Compuesto del Ejemplo 11 durante 1 h con 60 µl de diluciones en serie de azametifos en tampón de fosfato 0,02 M, pH 7, en pocillos separados de una microplaca NUNC. Se añadieron alícuotas (25 µl) de homogenato de cabeza de mosca doméstica (fuente de AChE) a cada pocillo y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. E4 en acetona y tampón solamente sirvieron como los controles positivo y negativo respectivamente. La actividad de AChE se midió a 405 nm usando un lector de microplacas cinético de T_{máx} (Molecular Devices, Menlo Park, CA). Las lecturas se tomaron automáticamente durante 10 min a intervalos de 10 s. La tasa (mDO min⁻¹) se calculó con el software integrado, Softmax Pro 4.6. Todos los tratamientos se realizaron por triplicado.

35

40

45

13.2 Resultados

50

[0123] La protección de esterasa reducida (%) después de la incubación previa con todos los Compuestos (Compuestos del Ejemplo 2, 3, 4, 9 y 11) se presentan en la Tabla 2, y en la Figura 1.

[0124] Sin añadir esterasa se está proporcionando una protección de esterasa de un 0 % y la esterasa sin inhibir (E4) está proporcionando una protección de un 100 %.

55

Tabla 2. Protección de esterasa reducida (%) después de incubación previa con todos los Compuestos

Compuesto	Protección de esterasa (%)	± SE
Sin esterasa	0	
E4	100	
Compuesto del Ejemplo 2	10,36	0,5
Compuesto del Ejemplo 3	0,97	0,13

Compuesto	Protección de esterasa (%)	± SE
Compuesto del Ejemplo 4	2,06	0,18
Compuesto del Ejemplo 9	2,96	0,25
Compuesto del Ejemplo 11	-1,17	0,12
Compuesto del Ejemplo 1	63,9	1,73

[0125] Los valores de la protección de esterasa reducida (%) después de la incubación previa con todos los Compuestos se ha representado en la Figura 1. Los compuestos de la composición de la invención redujeron la protección de esterasa de forma mucho más potente que una composición que comprende el compuesto de la técnica anterior (compuesto del Ejemplo 1). Además, el compuesto del ejemplo 4, que tiene un hidrógeno en lugar de un metilo en R5 mostró una actividad peor que la del compuesto del Ejemplo 3.

Ejemplo 14

Estudios *in vivo* en el escarabajo del polen, *Meligethes aeneus* (Fabricious) (Coleópteros: Nitidúlidos)

14.1. Material y Métodos

14.1.1 Poblaciones de escarabajo del polen

[0126] Dos poblaciones resistentes a piretroides que se originan en dos áreas diferentes de Polonia 'Rogalin' y 'Lebork' se recogieron en julio de 2008. Una supuesta población susceptible, población del Reino Unido, también se recogió en julio de 2008 en Hertfordshire, Reino Unido. Todas las poblaciones se recogieron de aceite de colza contenían solamente adultos y se mantuvieron a temperatura ambiente antes de que se realizaran los ensayos.

14.1.2 Bioensayos de respuesta a la dosis total (α -cipermetrina)

[0127] Para caracterizar la respuesta de las 3 poblaciones de escarabajos del polen mencionadas anteriormente frente a la α -cipermetrina, se realizaron bioensayos de respuesta a la dosis total. El método de bioensayo usado se basaba en el método recomendado por el Comité de Acción de Resistencia a los Insecticidas (método nº 11 del IRAC). En resumen, viales de vidrio (5,7 cm de altura y 2,3 cm de diámetro) se revistieron con 0,5 ml de diluciones en serie de insecticida, se disolvió en acetona, (α -cipermetrina) y se giró en un rodillo para tubos de sangre (Luckham Multimix Major, Denley Instruments Ltd) a temperatura ambiente hasta que las soluciones se habían evaporado completamente. Se colocaron de cinco a 20 escarabajos del polen adultos sin saber su sexo en un vial para cada replicado y la parte superior se cerró holgadamente con un tapón de rosca. Se usaron tres replicados a cada concentración de insecticida, 7 concentraciones en total. Los viales tratados con acetona solamente se usaron como controles.

[0128] Los viales tratados que incluían los escarabajos del polen se almacenaron en instalaciones con condiciones ambientales constantes a 18 ± 2 °C y 16 L: 8 D. Todos los bioensayos se puntuaron en un punto final de 24 h después de la exposición al insecticida. Los insectos incapaces de coordinar el movimiento (después de tacto suave con un cepillo de lápiz si fuera necesario) se puntuaron como muertos.

14.1.3 Bioensayos de dosis de discriminación

[0129] Los bioensayos que incorporan los compuestos (Compuesto del Ejemplo 2 y Compuesto del Ejemplo 3) disueltos en acetona, se realizaron usando una concentración de α -cipermetrina de diagnóstico derivados de los bioensayos de respuesta a la dosis total mencionados anteriormente en una mezcla de $0,01 \text{ g l}^{-1}$ de los compuestos. La concentración de α -cipermetrina usada para los bioensayos de dosis de discriminación fue de 0,3 ppm de α -cipermetrina para las dos poblaciones polacas, Rogalin y Lebork y 0,03 ppm de α -cipermetrina para la población del Reino Unido. Los viales tratados con los compuestos solamente, disueltos en acetona y acetona sola se usaron como controles. Se usaron de diez a 15 replicados para cada tratamiento dependiendo de los números de insectos dentro de la población. Las concentraciones elegidas de los compuestos no otorgaron mortalidad en los bioensayos preliminares.

[0130] Los viales tratados que incluían los escarabajos del polen se almacenaron en instalaciones con condiciones ambientales constantes a 18 ± 2 °C y 16 L: 8 D. Todos los bioensayos se puntuaron en un punto final de 24 h después de la exposición al insecticida. Los insectos incapaces de coordinar el movimiento (después de tacto suave con un cepillo de lápiz si fuera necesario) se puntuaron como muertos.

14.2. Resultados

14.2.1 Bioensayos de respuesta a la dosis total (α -cipermetrina)

5 **[0131]** Los resultados a partir de los bioensayos de respuesta a la dosis total con α -cipermetrina para las 3 poblaciones, se presentan en la Tabla 3. El valor de la CL_{50} obtenido a partir de la población del Reino Unido frente a α -cipermetrina se consideró como representativo de una de población susceptible convencional. Las poblaciones de Polonia, Lebork y Rogalin, proporcionaron factores de resistencia de relativamente elevados (RF) de 44 y 23 respectivamente.

10

Tabla 3. Resultados *in vivo* de ensayo de escarabajos del polen frente a α -cipermetrina

Población	CL_{50} (ng/cm ²)	95 % del LC	Pendiente (\pm SE)	df	X ²	RF
Población del Reino Unido	2,80	0,19-4,50	1,58 (\pm 0,185)	26	42,35	1
Rogalin	65,0	40,0-100	1,4 (\pm 0,2)	18	11,9	23,21
Lebork	95,0	66,0-140	2,5 (\pm 0,48)	18	6,23	44

CL_{50} = Concentración letal de α -cipermetrina para matar un 50 % de la población.

LC = Límites de confianza

SE = Error estándar

df = grado de libertad

X² = valor de chi-cuadrado

RF= Factor de resistencia = CL_{50} para la población resistente dividido por la CL_{50} para la población susceptible

14.2.1.2 Bioensayos de dosis de discriminación

15 **[0132]** Las dosis de discriminación de α -cipermetrina se eligieron para cada población, en base a los resultados de los bioensayos de dosis total.

20 **[0133]** La Tabla 4 y la Figura 2 muestran la mortalidad del escarabajo del polen después de ser tratado con 0,01 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2 o 0,01 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 3 en una mezcla con una concentración de α -cipermetrina de diagnóstico (0,3 ppm) frente a Rogalin y Lebork. Se obtuvo una sinergia excelente de α -cipermetrina con ambas poblaciones aumentando la mortalidad de aprox. Un 5 a aproximadamente un 85 %. Además, se obtuvo efecto de sinergia con α -cipermetrina mediante el uso de 10 veces menos de α -cipermetrina (0,03 ppm) frente a la población susceptible (población del Reino Unido). Los resultados para la población del Reino Unido se presentan en la Tabla 5 y en la Figura 3. No se observó mortalidad en los tratamientos con acetona sola y los compuestos (Ejemplos 2 y 3) solos (los datos no se muestran).

25

Tabla 4. Resultados *in vivo* de escarabajos del polen (Lebork y Rogalin) usando una dosis de α -cipermetrina de discriminación y 0,01 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3

Tratamientos	Lebork		Rogalin	
	% de Mortalidad	\pm SE	% de Mortalidad	\pm SE
0,3 ppm de α -cipermetrina	4,9	3,0	2,78	2,8
Más 0,01 g l ⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2	85,21	4,6	80,56	6,5
Más 0,01 g l ⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 3	86,53	4,7	97,06	2,85

30 **[0134]** En la Figura 2, se han representado los resultados *in vivo* de los escarabajos del polen (Lebork y Rogalin), mediante el uso de una dosis de α -cipermetrina de discriminación y 0,01 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3

Tabla 5. Resultados *in vivo* de la población del Reino Unido usando una dosis de α -cipermetrina y 0,01 g l⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3

Tratamientos	Población del Reino Unido	
	% de Mortalidad	\pm SE
0,03 ppm de α -cipermetrina	13,64	4,95

Tratamientos	Población del Reino Unido	
	% de Mortalidad	± SE
Más 0,01 g l ⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 2	71,68	6,41
Más 0,01 g l ⁻¹ del Compuesto del Ejemplo 3	68,78	6,13

Ejemplo 15

5 Estudios *in vitro* en el escarabajo del polen, *Meligethes aeneus* (Fabricious) (Coleópteros: Nitidúlidos)

[0135] La capacidad de las nuevas composiciones que comprenden a los sinergistas de Fórmula (I) para inhibir las enzimas P450, un mecanismo principal que confiere resistencia a los xenobióticos, se midió usando homogenato de escarabajo del polen.

10

15.1 Material y Métodos

15.1.1 Poblaciones del escarabajo del polen

[0136] Las poblaciones del escarabajo del polen son las mismas que en la Sección C.1.1

15

15.1.2 Ensayo enzimático (Ensayo de oxidasa)

15.1.2.1 Homogeneización del insecto

20

[0137] Aproximadamente 50 escarabajos del polen adultos sin conocer su sexo de cada población se homogeneizaron en hielo en 1 ml de tampón de fosfato sódico 0,1 M, pH 7,6, que contenía, EDTA 1 mM, DTT 1 mM, PTU 1 mM, PMSF 1 mM y se centrifugó a 10 000 xg durante 10 min. El sobrenadante resultante se usó como la fuente de enzimas.

25

15.1.2.2 Determinación de la inhibición de la O-desetilación

[0138] La inhibición de la O-desetilación por los compuestos del Ejemplo 2 o 3 se midió usando 7-etoxicumarina (7-EC) de acuerdo con Ullrich y Weber (Ullrich V y Weber P, The O-dealkylation of 7-ethoxycoumarin by liver microsomes. Z Physiol Chem 353: 1171-1177 (1972)) y se adaptó al formato de microplacas tal como se describe en DeSousa (De Sousa G, Cuany A, Brun A, Amichot M, Rahmani R, Berge JB, A microfluorometric method for measuring ethoxycoumarin-O-deethylase activity on individual *Drosophila melanogaster* abdomens: interest for screening resistance in insect populations *Analyt. Biochem* 229: 86-91 (1995)). En resumen, 7-EC se disolvió en etanol para preparar una solución de reserva 20 mM y se diluyó mediante la adición de fosfato sódico 0,1 M, a pH 7,8 para dar una concentración de 0,5 mM. Se añadieron cincuenta microlitros de enzima de escarabajo del polen a pocillos de una microplaca, seguido de la adición de 3 µl 10 mM de cualquiera de los compuestos del Ejemplo 2 o 3 o acetona sola. Después de 10 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 80 µl de 7-EC 0,5 mM seguido de otros 5 min a 30 °C. La reacción comenzó mediante la adición de 10 µl de NADPH 9,6 mM en fosfato sódico 0,1 M, pH 7,8. La actividad enzimática se midió en un contador multimarca Victor² 1420 (Wallac, Milton Keynes, UK) durante 60 min tomando las lecturas cada 5 min, usando una longitud de onda de excitación de 370 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

35

40

15.2 Resultados

[0139] La capacidad de la composición que comprende a los compuestos de Ejemplos 2 y 3 para inhibir oxidasas derivadas de las 3 poblaciones diferentes de escarabajos del polen se presenta en la Tabla 7. Si la actividad enzimática se inhibe completamente, este ensayo proporciona una pendiente negativa debido a las interacciones del sustrato.

45

Tabla 7. Inhibición de la O-desetilación por los Compuestos de los Ejemplos 2 y 3

	Rogalin			Lebork			Población del Reino Unido		
	Actividad restante (%)	Inferior 95 % CI	Superior 95 % CI	Actividad restante (%)	Inferior 95 % CI	Superior 95 % CI	Actividad restante (%)	Inferior 95 % CI	Superior 95 % CI
Enzima más acetona	100			100			100		
Enzima más compuesto 10 mM del Ejemplo 2	-11,25	-22,5	-0,004	-38,98	-45,38	-32,58	-9,3	-15,44	-3,16
Enzima más compuesto 10 mM del Ejemplo 3	27,6	11,42	43,76	-2,24	-12,5	8,02	10,4	2,93	17,88

Ejemplo 16

[0140] Se han usado los materiales y el procedimiento tal como se ha indicado en el Ejemplo 13, párrafos 13.1, 13.1.2, 13.1.2.1 y 13.1.2.2, y se han obtenido los siguientes resultados:

5

Tabla 3. Protección de esterasa reducida (%) después de la incubación previa con todos los Compuestos

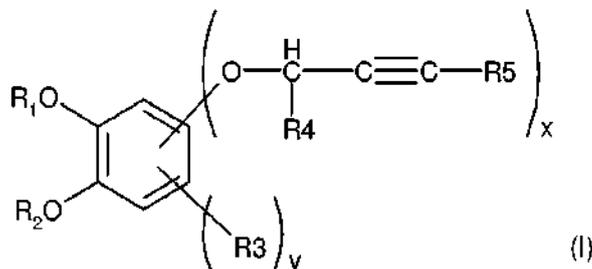
Compuesto	Protección de esterasa (%)	± SE
Sin esterasa	0	
E4	100	
Compuesto del Ejemplo 2	10,35	0,5
Compuesto del Ejemplo 1	63,90	1,72
Compuesto del Ejemplo 3	0,98	0,16
Compuesto del Ejemplo 4	2,06	0,18
Compuesto del Ejemplo 8	5,09	0,48
Compuesto del Ejemplo 7	15,17	1,03

[0141] A partir de la Tabla 3, es evidente que los compuestos de la invención muestran una actividad mejor que la del compuesto 1. Además, los compuestos de la invención tienen metilo en lugar de hidrógeno en R5, es decir los compuestos de los ejemplos 3, 8 muestran una actividad mejor que la de los compuestos 4, 7, respectivamente.

10

REIVINDICACIONES

1. Composición pesticida que comprende un compuesto de alquiniifenoxi de fórmula (I):



5

en la que

10 R_1 y R_2 , independientemente entre sí, son alquilo(C_1-C_4) o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$,
 R_3 es alquilo(C_1-C_6), alqueniilo(C_3-C_6) o $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$ en el que B es $-CH_2-O-$ o $-O-$, z es 0, 1 o 2 y R_6 es alquilo(C_1-C_4);
 R_4 es hidrógeno o metilo;
 R_5 es hidrógeno o metilo;
 15 x es un número entero de 1 a 2;
 y es 0, 1 o 2;
 con la condición de que se excluye 5-(propargiloxi)-benzo[1,3]dioxol, y cuando R_3 es $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$, y es 1 como un sinergista y un principio activo pesticida.

20

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) x es 1.

25 3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) y es 1.

30 4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) R_1 y R_2 , independientemente entre sí, representan metilo, etilo o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$ o $-O-CH_2-CH_2-$.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) R_1 y R_2 son metilo o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$.

35 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) R_3 es alquilo(C_3-C_6) o alqueniilo(C_3-C_6) y cuando y es 1, R_3 es un grupo $-CH_2-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$ o un grupo $-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$.

40 7. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) R_3 es propilo, 1-propen-3-ilo o 2-propen-3-ilo, o, cuando y es 1, un grupo $-O-(CH_2-CH_2-O)_2-C_4H_9$.

8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que en el compuesto de alquiniifenoxi de Fórmula (I) R_5 es metilo.

45 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 en la que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

50 5-((but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 5-((but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
 5-((propargiloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
 1-((but-2-iniloxi)-3,4-dimetoxibenceno
 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
 1-((but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
 5-[2-(2-butoxi-etoxi)-etil]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
 55 5-((but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobencofurano

6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9 en la que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 5 5-((but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 5-((but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
- 1-((propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
- 1-((but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno
- 10 5-[2-(2-butoxietoxi)-etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 5-((but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano
- 6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 15 5-((but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 5-((but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol
- 5-[2-(2-butoxietoxi)-etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol
- 20 6-((but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano.

12. Formulación pesticida que comprende la composición pesticida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo inerte.

13. Método para controlar plagas que proporciona la aplicación de una cantidad eficaz de la composición pesticida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 a plagas o biotopos no animales.

14. Composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en el tratamiento de plagas en biotopos animales.

15. 5-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol (ej. 2).

16. 5-(but-2-iniloxi)-6-propil-benzo[1,3]dioxol (ej. 3).

17. 1-(propargiloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno (ej. 7).

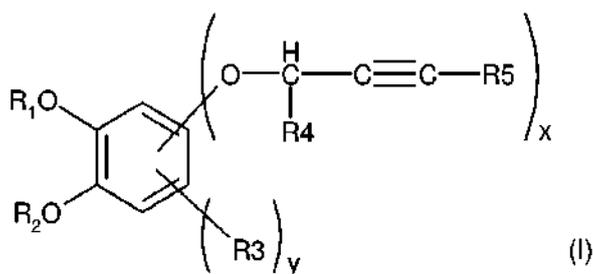
18. 1-(but-2-iniloxi)-6-propil-3,4-dimetoxibenceno (ej. 8).

19. 5-[2-(2-butoxietoxi)-etoxi]metil-6-(but-2-iniloxi)-benzo[1,3]dioxol (ej. 9).

20. 5-(but-2-iniloxi)-2,3-dihidrobenzofurano (ej. 10).

21. 6-(but-2-iniloxi)-5-propil-2,3-dihidrobenzofurano (ej. 11).

22. Uso de un compuesto de alquiniifenoxi de fórmula (I):



en la que

- 50 R_1 y R_2 , independientemente entre sí, son alquilo(C_1-C_4) o R_1O- y R_2O- representan juntos un grupo $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(CH_3)-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-$,
- R_3 es alquilo(C_1-C_6), alqueniilo(C_3-C_6) o $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$ en el que B es $-CH_2-O-$ o $-O-$, z es 0, 1 o 2 y R_6 es alquilo(C_1-C_4);
- 55 R_4 es hidrógeno o metilo;

- R_5 es hidrógeno o metilo;
x es un número entero de 1 a 2;
y es 0, 1 o 2;
con la condición de que
5 se excluye 5-((propargiloxi)-benzo[1,3]dioxol, y
cuando R_3 es $-B-(CH_2-CH_2-O)_z-R_6$, y es 1
como un sinergista para un principio activo pesticida.

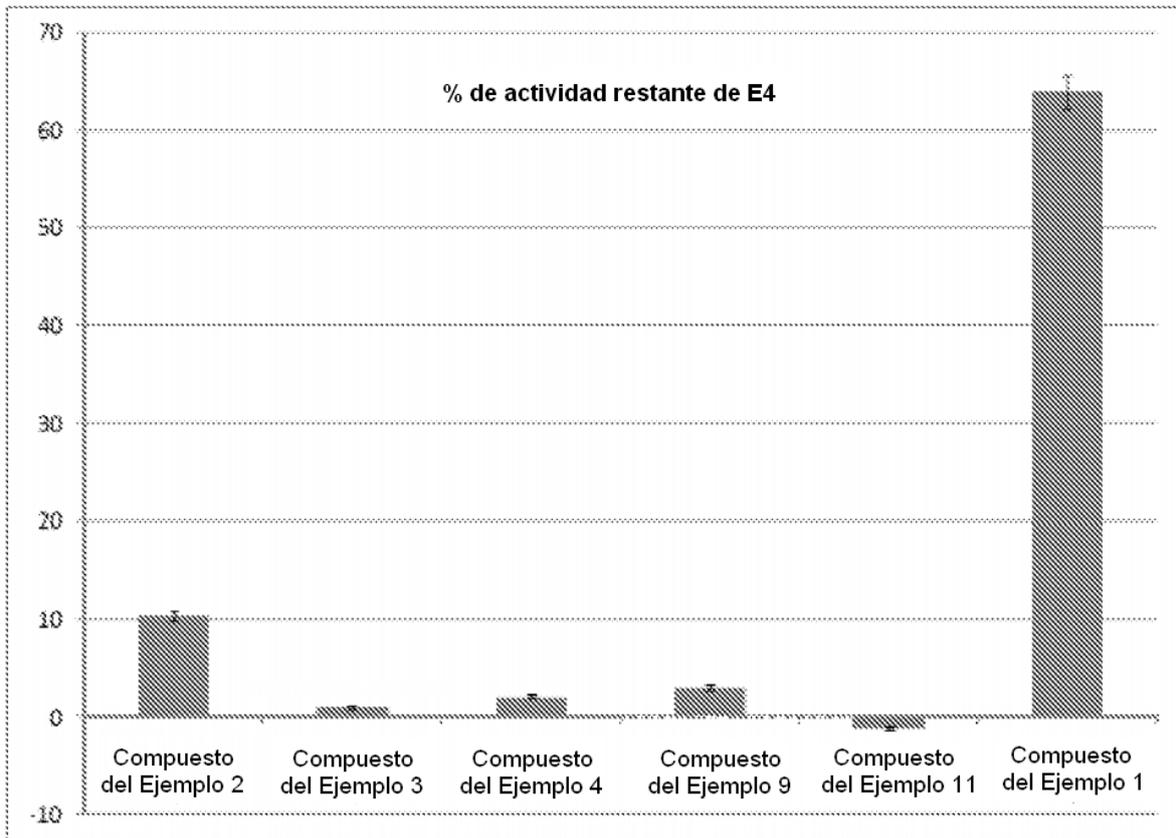


Figura 1

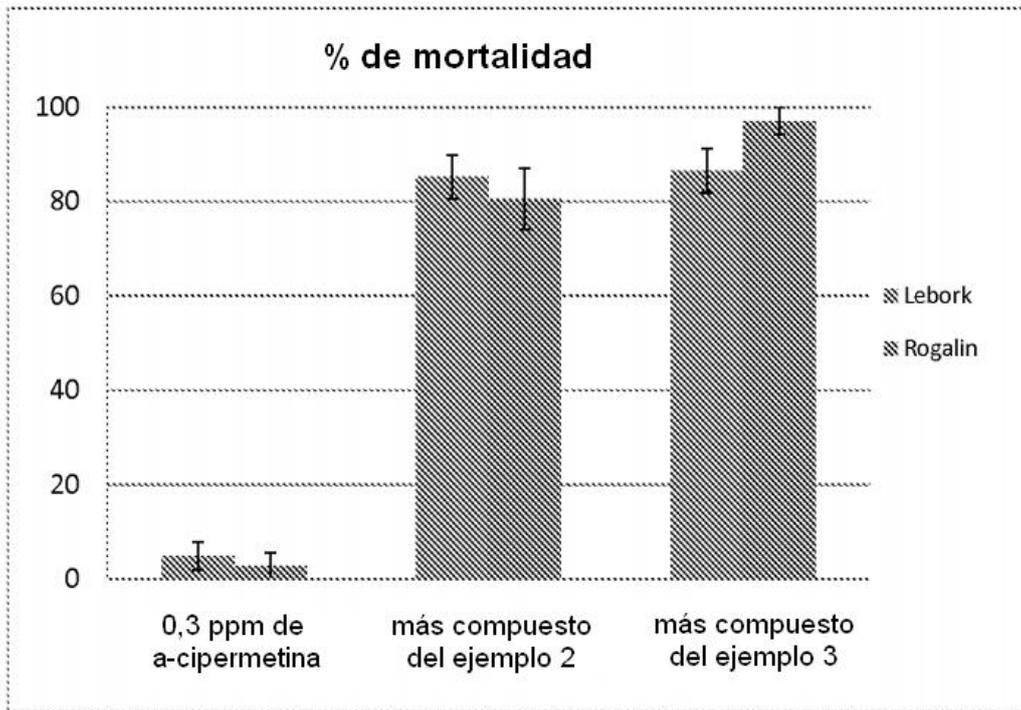


Figura 2

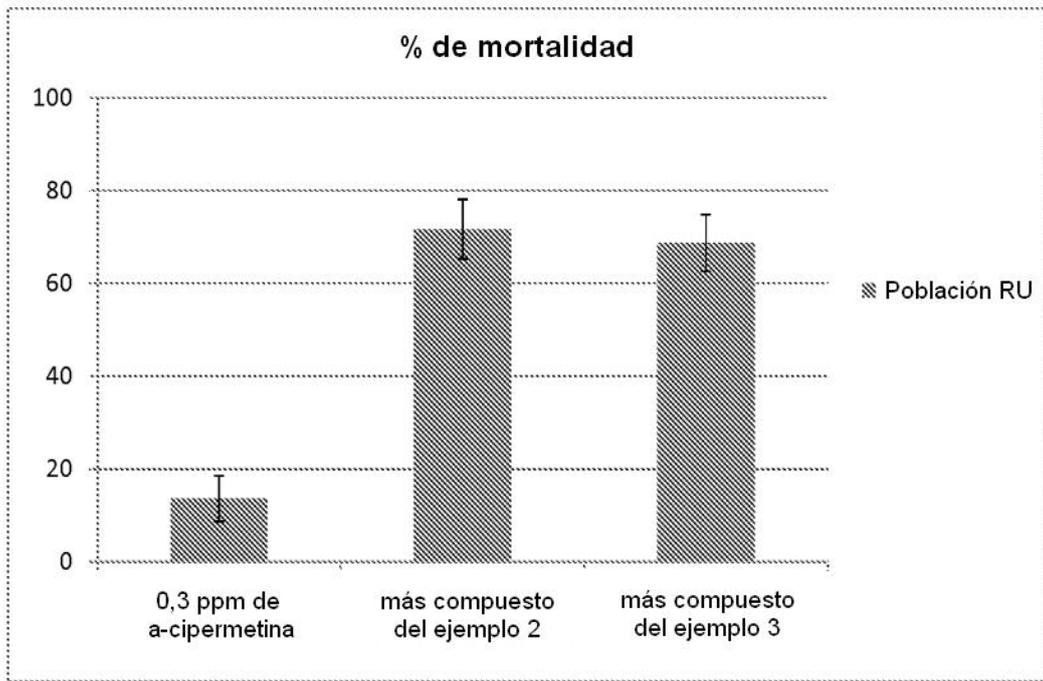


Figura 3