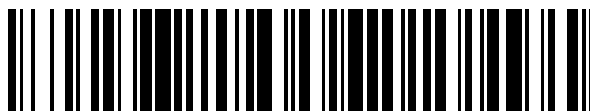


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 569**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|---------------------|-----------|
| A01N 47/28 | (2006.01) | A01N 47/42 | (2006.01) |
| A61K 31/17 | (2006.01) | A61K 31/4196 | (2006.01) |
| A01N 47/18 | (2006.01) | A61K 31/4439 | (2006.01) |
| A01N 43/653 | (2006.01) | | |
| A61K 45/06 | (2006.01) | | |
| C07D 401/12 | (2006.01) | | |
| C07D 249/08 | (2006.01) | | |
| A01N 47/22 | (2006.01) | | |
| A01N 47/32 | (2006.01) | | |
| A01N 47/36 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2012 PCT/US2012/024217**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109292**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2012 E 12745352 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018 EP 2672827**

54 Título: **Composiciones plaguicidas y procedimientos asociados**

30 Prioridad:

09.02.2011 US 201161440910 P

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

09.04.2018

73 Titular/es:

**DOW AGROSCIENCES LLC (100.0%)
9330 Zionsville Road
Indianapolis, Indiana 46268, US**

72 Inventor/es:

**CROUSE, GARY D.;
LAMBERT, WILLIAM THOMAS;
SPARKS, THOMAS C. y
HEGDE, VIDYADHAR B.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 662 569 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

Composiciones plaguicidas y procedimientos asociados

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 La presente aplicación reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense 61/440,910 presentada el 9 de febrero de 2011.

Campo de la invención

La invención descrita en este documento se refiere al campo de los procesos para producir moléculas que son útiles como plaguicidas (por ejemplo, acaricidas, insecticidas, moluscocidas y nematocidas), tales moléculas, y procesos de uso de tales moléculas para controlar plagas.

10 **Antecedentes de la invención**

Las plagas causan millones de muertes humanas en todo el mundo cada año. Además, hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Las pérdidas agrícolas mundiales ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año.

15 Las termitas causan daños a todo tipo de estructuras privadas y públicas. Las pérdidas por daños por termitas en todo el mundo ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año.

Las plagas de alimentos almacenados comen y adulteran la comida almacenada. Las pérdidas de alimentos almacenados en todo el mundo ascienden a miles de millones de dólares estadounidenses cada año, pero lo que es más importante, privan a las personas de los alimentos necesarios.

20 Existe una gran necesidad de nuevos plaguicidas. Ciertas plagas están desarrollando resistencia a los plaguicidas en uso actual. Cientos de especies de plagas son resistentes a uno o más plaguicidas. El desarrollo de la resistencia a algunos de los plaguicidas más antiguos, como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos, es bien conocida. Pero incluso se ha desarrollado resistencia para algunos de los plaguicidas más nuevos.

Por lo tanto, por muchas razones, incluidas las anteriores, existe la necesidad de nuevos plaguicidas.

25 Los compuestos plaguicidas que comprenden diversos restos triarilo conectados a derivados de piranos mediante grupos de enlace adecuados están descritos por Crouse et al. en Publicación de Solicitud Internacional PCT W02009/102736 A1. Los grupos de enlace que comprenden un resto ciclopropanodiilo no se describen en el mismo.

Definiciones

30 Los ejemplos dados en las definiciones generalmente no son exhaustivos y no deben interpretarse como limitativos de la invención divulgada en este documento. Se entiende que un sustituyente debe cumplir con las reglas de enlace químico y las restricciones de compatibilidad estérica en relación con la molécula particular a la que está unido.

"Grupo Acaricida" se define bajo el título "ACARICIDAS".

"Grupo Al" se define después del lugar en este documento donde se define el "Grupo herbicida".

"Alquenilo" significa un sustituyente acíclico, insaturado (al menos un doble enlace carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, y hexenilo.

35 **"Alqueniloxi"** significa un alquenilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi.

"Alcoxi" significa un alquilo que consiste además en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, y terc-butoxi.

40 **"Alquilo"** significa un sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, y terc-butilo.

"Alquinilo" significa un sustituyente acíclico, insaturado (al menos un triple enlace carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, y pentinilo.

"Alquiniloxi" significa un alquinilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, y octiniloxi.

45 **"Arilo"** significa un sustituyente cíclico aromático que consiste en hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, y bifenilo.

"Cicloalquenilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, insaturado (al menos un doble enlace carbono-carbono) constituido por carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, norbornenilo, biciclo[2,2,2]octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo, y octahidronaftilo.

5 **"Cicloalqueniloxi"** significa un cicloalquenilo que además consiste en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, norborneniloxi, y biciclo [2,2,2] octeniloxi.

"Cicloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico saturado que consiste en carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, norbornilo, biciclo [2,2,2] octilo, y decahidronaftilo.

"Cicloalcoxi" significa un cicloalquilo que consiste además en un enlace simple carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, norborniloxi, y biciclo [2, 2, 2] octiloxi.

10 **"Grupo fungicida"** se define bajo el título "FUNGICIDAS".

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

"Haloalcoxi" significa un alcoxi que consiste además en, de uno al máximo número posible de halos idénticos o diferentes, por ejemplo, fluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoropropoxi, clorometoxi, triclorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, y pentafluoroetoxi.

15 **"Haloalquilo"** significa un alquilo que consiste además en, de uno al máximo número posible de, idénticos o diferentes, halos, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoropropilo, clorometilo, triclorometilo, y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

"Grupo Herbicida" se define bajo el título "HERBICIDAS".

20 **"Heterociclilo"** significa un sustituyente cíclico que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, donde la estructura cíclica contiene al menos un carbono y al menos un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de heterociclos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, furanilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, y triazolilo. Los ejemplos de heterociclos completamente saturados incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, y tetrahidropiranilo. Los ejemplos de heterociclos parcialmente insaturados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahydro-quinolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-isoxazolilo, y 2,3-dihidro-[1,3,4]-oxadiazolilo.

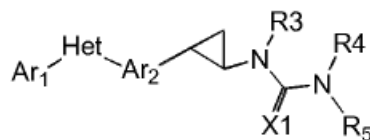
30 **"Grupo Insecticida"** se define bajo el título "INSECTICIDAS".

"Grupo Nematicida" se define bajo el título "NEMATICIDAS"

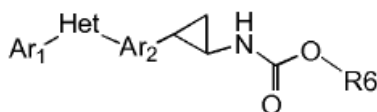
"Grupo Sinérgico" se define bajo el título "MEZCLAS SINÉRGICAS Y SINÉRGICOS"

Descripción detallada de la invención

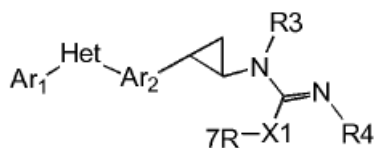
Este documento describe moléculas que tienen las siguientes fórmulas:



"Fórmula uno"

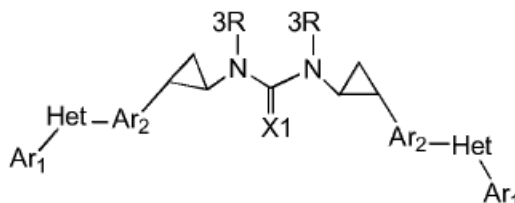


"Fórmula dos"



"Fórmula tres"

o



"Fórmula cuatro"

5

donde:

(a) Ar₁ es (cada uno independientemente)

(1) furanilo, fenilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, o

10 (2) furanilio sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, o tienilo sustituido,

donde dicho furanilio sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alqueno C₂-C₆), C(=O)O(alqueno C₂-C₆), (alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), fenilo, fenoxi, fenilo sustituido, y fenoxi sustituido,

15

donde dicho fenilo sustituido y fenoxi sustituido tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, hidroxicicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, hidroxicicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alqueno C₂-C₆), C(=O)O(alqueno C₂-C₆), (alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆) fenilo, y fenoxi;

20

25

(b) Het es 1,2,4-triazolilo con un átomo de nitrógeno anular unido a Ar₁ y un átomo de nitrógeno anular unido a Ar₂;(c) Ar₂ es (cada uno independientemente)

(1) furanilo, fenilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, o

30 (2) furanilio sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, o tienilo sustituido,

donde dicho furanilio sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, C₁-C₆ haloalquilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, hidroxicicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, hidroxicicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alqueno C₂-C₆), C(=O)O(alqueno C₂-C₆), (alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), fenilo, fenoxi, fenilo sustituido y fenoxi sustituido

35

40

5 alquínulo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alquénulo C₂-C₆), C(=O)O(alquénulo C₂-C₆), (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), Het, fenilo, y fenoxi;

10 (h) R7 es H, CN, F, Cl, Br, I, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquénulo C₂-C₆, alquínulo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alquénulo C₂-C₆), C(=O)O(alquénulo C₂-C₆), (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)OC(=O)(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), fenilo, y fenoxi,

15 donde cada alquilo, cicloalquilo, cicloalcoxi, alcoxi, alquénulo, alquínulo, fenilo, y fenoxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, hidroxicicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, hidroxicicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquénulo C₂-C₆, alquínulo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alquénulo C₂-C₆), C(=O)O(alquénulo C₂-C₆), (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)OC(=O)(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), fenilo, y fenoxi;

(i) X1 es S u O;

(j) n = 0, 1, o 2 (cada uno independientemente); y

25 (k) R_x y R_y se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, Hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, hidroxicicloalquilo C₃-C₆, alquénulo C₂-C₆, alquínulo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)H, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alquénulo C₂-C₆), C(=O)O(alquénulo C₂-C₆), (alquilo C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), y fenilo.

30 En otra realización Ar₁ es un fenilo sustituido donde dicho fenilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de haloalcoxi C₁-C₆.

En otra realización Ar₂ es un fenilo.

En otra realización R3 es H.

En otra realización R4 es H. En otra realización R4 es un fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆.

35 En otra realización R5 es Het o fenilo donde cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o NR_xR_y.

En otra realización R6 es alquilo C₁-C₆ o fenilo donde cada uno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, Het, o fenilo.

40 En otra realización R7 es (alquil C₁-C₆)OC(=O)(alquilo C₁-C₆).

Si bien se han expresado estas realizaciones, son posibles otras realizaciones y combinaciones de estas realizaciones expresadas en otras realizaciones.

45 Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro generalmente tendrán una masa molecular de aproximadamente 100 daltons a aproximadamente 1.200 daltons. Sin embargo, en general se prefiere si la masa molecular es de aproximadamente 120 daltons a aproximadamente 900 daltons, y aún más generalmente se prefiere si la masa molecular es de aproximadamente 140 daltons a aproximadamente 600 daltons.

Ejemplos

Los ejemplos son para fines de ilustración y no deben interpretarse como limitativos de la invención divulgada en este documento a solamente las realizaciones descritas en estos ejemplos.

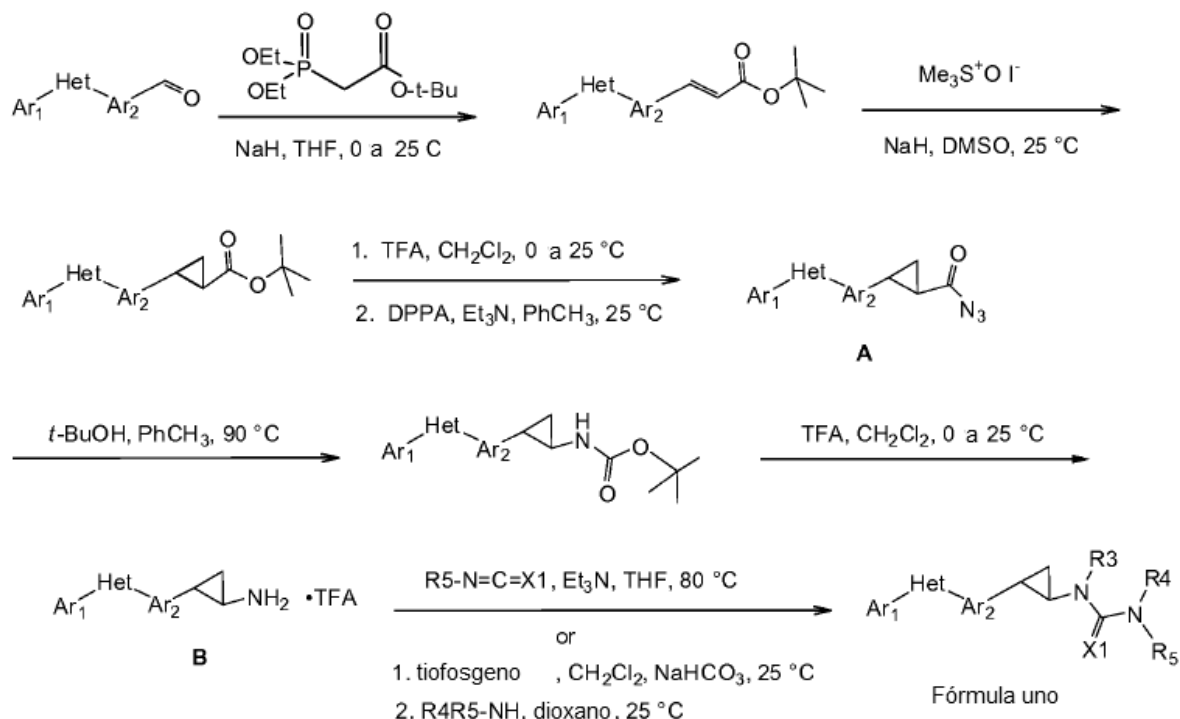
50 Los materiales de partida, reactivos y disolventes que se obtuvieron a partir de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Los disolventes anhidros se compraron como Sure/Sea¹™ de Aldrich y se usaron como se recibieron. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de punto

de fusión capilar Thomas Hoover Unimelt o un sistema de punto de fusión automatizado OptiMelt de Stanford Research Systems y no están corregidos. A las moléculas se les asignan sus nombres conocidos, denominados de acuerdo a nombres de programas dentro de ISIS Draw, ChemDraw o ACD Name Pro. Si tales programas son incapaces de nombrar una molécula, la molécula se nombra usando reglas de denominación convencionales. Los datos espectrales ^1H RMN están en ppm (6) y se registraron a 300, 400 o 600 MHz, y los datos espectrales de ^{13}C RMN están en ppm (6) y se registraron a 75, 100 o 150 MHz, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse haciendo un producto intermedio de triarilo, $\text{Ar}_1\text{-Het-Ar}_2$, y luego uniéndolo al producto intermedio deseado para formar el compuesto deseado. Se puede usar una amplia variedad de productos intermedios de triarilo para preparar los compuestos de esta invención, con la condición de que tales productos intermedios de triarilo contengan un grupo funcional adecuado en Ar_2 al que se pueda unir el resto del producto intermedio deseado. Los grupos funcionales adecuados incluyen un grupo oxoalquilo o formilo. Estos productos intermedios de triarilo pueden prepararse por procedimientos previamente descritos en la bibliografía química, que incluyen Crouse et al. Publicación de Solicitud Internacional PCT W02009/102736 A1.

Preparación de compuestos unidos a ciclopropilo

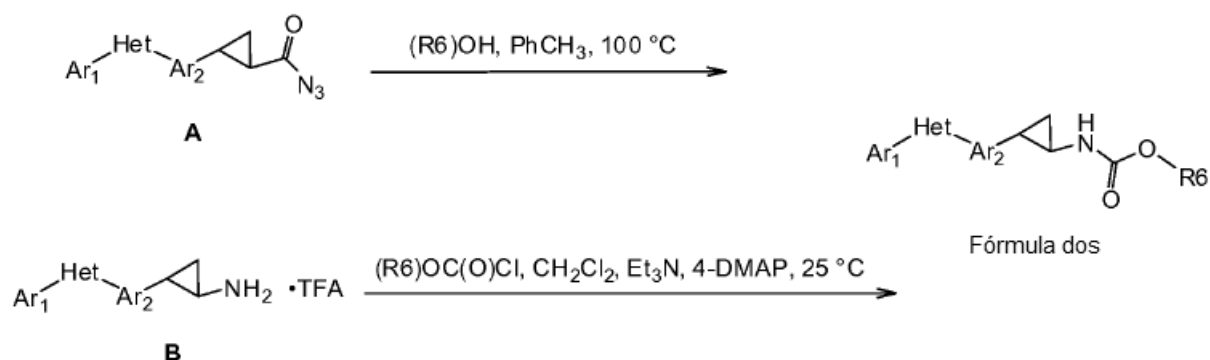
Los compuestos de fórmula uno unidos a ciclopropilo se pueden preparar a partir de los aldehídos de arilo correspondientes mediante reacción con dietilfosonoacetato de *t*-butilo y una base, tal como hidruro de sodio (NaH), en tetrahidrofurano (THF), a 0°C . El éster insaturado se convierte en el éster de ciclopropilo con yoduro de trimetilsulfonio en dimetilsulfóxido (DMSO) a temperatura ambiente. La ciclopropil acil azida A se puede preparar a partir del éster precursor en dos etapas por reacción primero con ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (CH_2Cl_2) a temperaturas de 0 a 25°C y luego con difenilfosforilazida (DPPA) y una base, tal como trietilamina, en tolueno a temperatura ambiente. La azida de acilo A se convierte mediante transposición de Curtius con alcohol *tert*-butílico (*t*-BuOH) en tolueno a 90°C en el carbamato de *t*-butilo se elimina usando TFA en diclorometano a temperaturas de 0 a 25°C para proporcionar la sal de trifluoroacetato de la amina B. Las tioureas se pueden preparar a partir de la sal B con un isotiocianato apropiadamente sustituido ($\text{R}_5\text{-NCX}_1$, donde $\text{X}_1 = \text{S}$) en presencia de una base, tal como trietilamina, en THF a 80°C , o en un proceso de dos etapas, al hacer reaccionar primero la sal B con tiofosgeno para generar un isotiocianato, que se deja reaccionar con una amina sustituida apropiada ($\text{R}_4\text{R}_5\text{NH}$). Del mismo modo, se pueden generar ureas con un isocianato apropiadamente sustituido ($\text{R}_5\text{-NCX}_1$, donde $\text{X}_1 = \text{O}$) en presencia de una base, tal como trietilamina, en THF a 80°C .



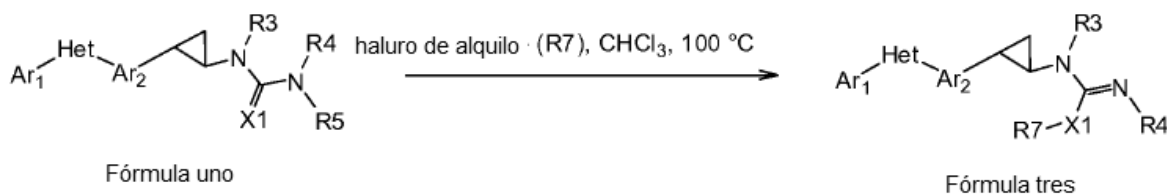
Los compuestos de la Fórmula dos se pueden sintetizar mediante la trasposición de Curtius de azida de acilo A y otros alcoholes ($(\text{R}_6) \text{OH}$) con o sin una base, tal como trietilamina, a 100°C .

Alternativamente, la sal de trifluoroacetato de la amina B puede dejarse reaccionar con cloroformatos (R_6)

sustituidos en presencia de una base para dar los compuestos de Fórmulas dos.

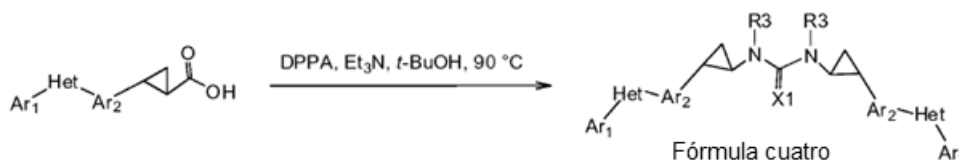


Los compuestos de la Fórmula tres se pueden producir mediante la alquilación de compuestos de Fórmula uno con un haluro de alquil (R7) en un disolvente no reactivo tal como cloroformo (CHCl₃) at 100 °C.

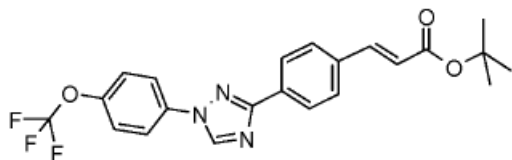


5

Los compuestos de la Fórmula cuatro se pueden generar mediante reacción del ácido carboxílico de ciclopropilo DPPA y una base, tal como trietilamina, en t-BuOH a 90 °C.



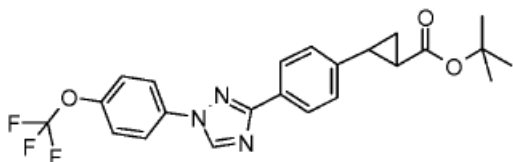
10 **Ejemplo 1: Preparación de éster terc-butílico de ácido (E)-3-[4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]fenil]acrílico (producto intermedio sintético)**



Se suspendió hidruro sódico (NaH, suspensión al 60% en aceite mineral, 440 miligramos (mg), 11,0 milimoles (mmol)) en THF (20 mililitros (ml)), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió dietilfonacetato de t-butilo (2,57 ml; 11,0 mmol) durante 2 minutos (min). La mezcla se agitó a 0°C durante otros 15 minutos, tiempo durante el cual la suspensión gris se volvió transparente en 5 minutos. Se suspendió 4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]-benzaldehído (3,04 gramos (g); 9,13 mmol) en THF (20 ml) y luego se agregó gota a gota a través de la cánula a la solución anterior. La mezcla se calentó después hasta 25°C, se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado (sat.) acuoso (ac.) ((NH₄Cl; 200 ml), y se extrajo con acetato de etilo al 50% (EtOAc)/hexanos (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron luego sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo sólido amarillo se disolvió en diclorometano (CH₂Cl₂; 10 ml) y se agitó rápidamente cuando se añadieron hexanos (100 ml) gota a gota durante 30 minutos. Los cristales de color amarillo claro se recolectaron en un embudo de Buchner y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título ((2,93 g, 74%). El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente con 15 % a 40% a 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar producto adicional (0,215 g, 5%): mp 167-169 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (d, J =

8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H); HRMS-ESI (m/z) [M]⁺ calculado para C₂₂H₂₀F₃N₃O₃, 431,146; experimental, 431,1457.

Ejemplo 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido 2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]fenil}ciclopropanocarboxílico

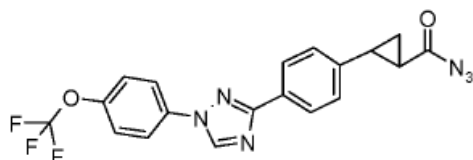


5

NaH (60% de suspensión en aceite mineral, 400 mg, 10,1 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,22 g, 10 mmol) se cargaron en un matraz de fondo redondo con una barra de agitación y se colocaron en un baño de hielo. Se añadió DMSO (20 ml) durante un período de 10 minutos con agitación vigorosa, y luego la suspensión espesa gris resultante se calentó hasta 25°C y se agitó durante 1 hora, tiempo durante el cual la suspensión se volvió transparente. El enoato del Ejemplo 1 se disolvió en DMSO (20 ml) y se agregó a la solución anterior mediante una cánula durante un período de 30 minutos. Se usó DMSO (5 ml) para transferir cualquier material restante del matraz. La solución resultante de color amarillo-naranja se agitó a 25°C durante 2 horas, luego se calentó hasta 50°C y se agitó durante 3 horas. La solución se enfrió de nuevo hasta 25°C, se agitó durante otras 12 horas y se vertió en agua con hielo (300 ml). La mezcla se extrajo con 50% de EtOAc/hexanos (3 x 150 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar un sólido de color naranja pálido. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente con 15% a 40% a 80% de EtOAc en hexanos) proporcionó el producto (2,19 g, 73%) como un sólido rosa claro: mp 100-101 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,49 (ddd, J = 9,2, 6,4, 4,2 Hz, 1H), 1,90 (ddd, J = 8,4, 5,4, 4,2 Hz, 1H), 1,57 (ddd, J = 9,9, 9,2, 4,6 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,29 (ddd, J = 8,4, 6,4, 4,5 Hz, 1H); ESIMS m/z 446 (M+H).

20

Ejemplo 3: Preparación de 2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropanocarbonil azida



Etapa 1. A una solución del éster terc-butílico del Ejemplo 2 (0,562 g; 1,26 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) a 25 °C se añadió ácido trifluoroacético (TFA; 4,0 ml). La solución se agitó a 25°C durante 18 horas y luego se concentró al vacío para proporcionar la sal de TFA de ácido carboxílico (665 mg) como un sólido rosa claro.

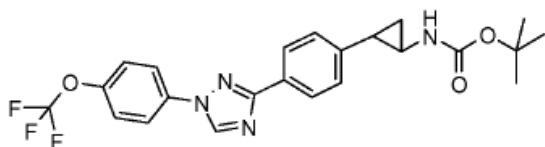
25

Etapa 2. Sin purificación adicional, se suspendió una porción de este sólido (558 mg, 1,11 mmol) en tolueno (PhCH₃; 3,2 ml). Se añadió trietilamina ((Et₃N; 0,368 ml, 2,66 mmol), y la suspensión se clarificó para dar una solución amarilla. Después se añadió difenilfosforilazida (DPPA; 0,287 ml, 1,33 mmol) en una porción. La mezcla se agitó durante 2 horas a 25°C, en cuyo punto el análisis de una alícuota mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS) mostró la conversión completa al producto. La mezcla de reacción cruda se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se purificó (elución en gradiente con 15% a 30% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto (0,356 g, 78%) como un sólido blanco: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,68 (ddd, J = 9,4, 6,8, 4,1 Hz, 1H), 2,03-1,90 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,52 (ddd, J = 8,3, 6,8, 4,7 Hz, 1H); ESIMS m/z 387 (M+H).

30

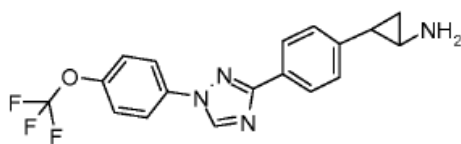
35

Ejemplo 4: Preparación de éster terc-butílico de ácido (2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-il]fenil}ciclopropil)carbámico



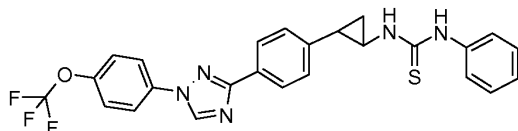
2- {4- [1 - (4-trifluorometoxifenil) - 1H- [1,2,4] triazol-3-il] fenil} ciclopropanocarbonil azida (0,301 g, 0,727 mmol) se suspendió en PhCH₃ (2,0 ml). Se añadió alcohol terc-butílico (t-BuOH; 0,250 ml, 2,64 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 24 horas. Durante este tiempo, la suspensión se volvió homogénea para dar una solución amarilla. La mezcla se enfrió hasta 25°C y se observó la formación de un precipitado blancuzco. La suspensión se diluyó con hexanos (3 ml) y se filtró en un embudo Buchner para proporcionar el producto (0,252 g, 75%) como un sólido blancuzco. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente con 15% a 40% a 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar producto adicional (0,0154 g, 5%): mp 169-172 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,37 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 4,91 (s, J= 0,9 Hz, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29-1,15 (m, 2H); ESIMS m/z 461 (M+H).

Ejemplo 5: Preparación de 2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil} ciclopropilamina



El carbamato del Ejemplo 4 (0,249 g, 0,541 mmol) se suspendió en CH₂Cl₂ (3,5 ml) a 25 ° C, y se añadió TFA (1,5 ml). Los sólidos se disolvieron para dar una solución naranja. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 horas y luego se concentró al vacío para proporcionar un aceite naranja. Este material se mantuvo sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica disolviendo aproximadamente 20 mg de aceite en CH₂Cl₂ (0,4 ml) y añadiendo Et₃N (0,007 ml, 0,05 mmol). Después de 1 hora, se observó la formación de un precipitado blanco. El sólido se recogió en un embudo Buchner y se secó al vacío para proporcionar la amina pura en forma de base libre (10,5 mg) como un sólido blanco: mp 149-152 °C; ¹H RMN (300 MHz, metanol-d₄) δ 9,15 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 9,1, 0,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 2,93 (ddd, J = 7,9, 4,5, 3,6 Hz, 1H), 2,43 (ddd, J = 10,1, 6,7, 3,6 Hz, 1H), 1,54-1,34 (m, 2H); ESIMS m/z 361 (M+H).

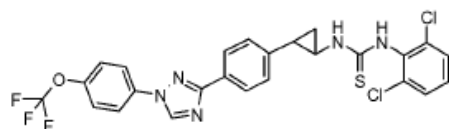
Ejemplo 6: Preparación de 1-fenil-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il] fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 1)



La sal de trifluoroacetato de amina del Ejemplo 5 (0,064 g, 0,135 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml). Se añadió Et₃N (0,037 ml, 0,27 mmol), seguido de isotiocianato de fenilo (0,020 ml, 0,15 mmol). La solución amarilla oscura resultante se calentó hasta 80 ° C y se agitó durante 4 horas. La solución se enfrió hasta 25 ° C, se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó (elución en gradiente con 15% a 40% a 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el producto (0,0222 g, 33% como un aceite amarillo: IR ν_{max} 3380, 3218 (br), 1617, 1598, 1518, 1497, 1448, 1356, 1326, 1264, 1221, 1168, 1111, 1065, 986, 910, 851, 756, 732, 694 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,90 (br s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 7,31 - 7,21 (m, 5H), 3,10 (br s, 1H), 2,25 (br s, 1H), 1,51 - 1,30 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) [M]⁺ calculado para C₂₅H₂₀F₃N₅OS, 495,134; experimental, 495,1341.

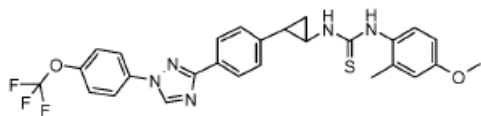
Los siguientes compuestos se sintetizaron en conformidad con el Ejemplo 6 anterior.

35 1-(2,6-diclorofenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 2)



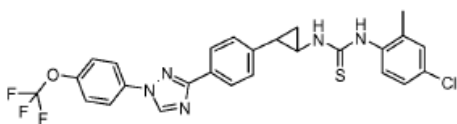
El producto se aisló como un sólido amarillo (0,021 g, 28%): mp 118-123 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,47 - 7,33 (m, 5H), 7,29 - 7,16 (m, 4H), 3,00 (br s, 1H), 2,42 (br s, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) [M]⁺ calculado para C₂₅H₁₈Cl₂F₃N₅OS, 563,056; experimental, 563,0562.

1-(4-metoxi-2-metilfenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 3)



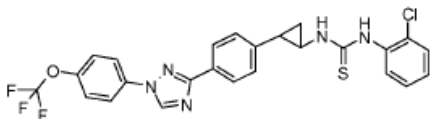
5 El producto se aisló como un sólido amarillo (0,013 g, 18%): IR V_{\max} 3377, 3220 (br), 2928, 2854, 1612, 1517, 1446, 1247, 1162, 1113, 1047, 986, 909, 850, 731 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,28 (br s, 2H), 7,17 (br s, 1H), 6,81 (br s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,6$, 2,7 Hz, 1H), 5,80 (br s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,20 (br s, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (br s, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 539,160; experimental, 539,1602.

10 **1-(4-cloro-2-metilfenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 4)**



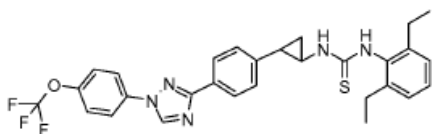
15 El producto se aisló como una espuma aceitosa blancuzca (53,4 mg, 82%): IR V_{\max} 3210 (br), 3029, 2978, 1728, 1518, 1492, 1446, 1354, 1327, 1264 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,30 - 7,08 (m, 6H), 3,10 (br s, 1H), 2,38 - 2,09 (app s, 4H), 1,55 - 1,29 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{OS}$, 543,1107; experimental, 543,1109.

1-(2-clorofenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 5)



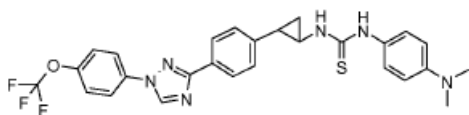
20 El producto se aisló como un sólido blanco (49,0 mg, 78%): mp 176-179 $^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,56 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,02 (br s, 1H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 3H), 7,31 (td, $J = 7,9, 1,4$ Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 4H), 6,81 (br s, 1H), 3,04 (br s, 1H), 2,49 - 2,28 (m, 1H), 1,62 - 1,39 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_5\text{OS}$, 529,0951; experimental, 529,0950.

1-(2,6-dietilfenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 6)



25 El producto se aisló como un aceite amarillo claro (24,5 mg, 36%): IR V_{\max} 3375, 3180 (br), 2971, 2937, 2876, 1518, 1326, 1264, 1168, 1111, 1064, 986, 910, 851, 731 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,73 - 2,52 (m, 4H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 1,41 - 1,09 (m, 8H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$, 551,197; experimental, 551,1967.

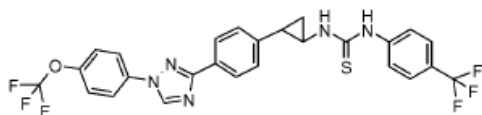
30 **1-(4-dimetilaminofenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 7)**



El producto se aisló como un sólido amarillo-naranja (47,8 mg, 75%): mp 190,5-192,5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)

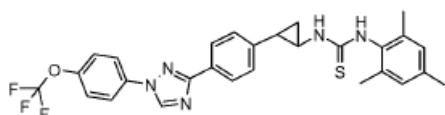
δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 9,4 Hz, 2H), 7,10 (br d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,10 (br s, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,25 - 2,12 (m, 1H), 1,47 - 1,18 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{25}F_3N_6OS$, 538,1763; experimental, 538,1754.

5 **1-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}-ciclopropil)-3-(4-trifluorometilfenil)tiourea (Compuesto 8)**



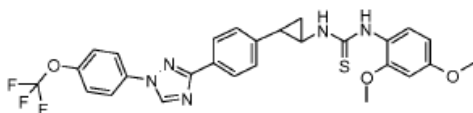
10 El producto se aisló como una espuma blanca (50,5 mg, 73%): IR ν_{max} 3377, 3217 (br), 3027, 1617, 1518, 1446, 1417, 1327, 1267, 1223, 1167, 1126, 1067, 1018, 987, 909, 841, 732 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,94 (br s, 1H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,67 - 7,56 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,82 (br s, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,41 - 2,25 (m, 1H), 1,70 - 1,39 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[M]^+$ calculado para $C_{26}H_{19}F_6N_5OS$, 563,122; experimental, 563,1217.

15 **1-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}-ciclopropil)-3-(2,4,6-trimetilfenil)tiourea (Compuesto 9)**



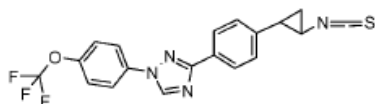
20 El producto se aisló como una espuma blanca (55,0 mg, 78%): IR ν_{max} 3373, 3205 (br), 3025, 2922, 1616, 1517, 1492, 1262, 1221, 1166, 986, 910, 852, 731 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 1H), 6,96 (app s, 2H), 5,59 (s, 1H), 3,26 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,42 - 1,04 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[M]^+$ calculado para $C_{28}H_{26}F_3N_5OS$, 537,181; experimental, 537,1812.

25 **1-(2,4-dimetoxifenil)-3-(2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}ciclopropil)tiourea (Compuesto 10)**

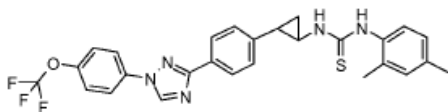


30 El producto se aisló como una espuma de color amarillo claro (58,2 mg, 69%): IR ν_{max} 3357, 3204 (br), 2976, 2838, 1619, 1549, 1517, 1495, 1460, 1262, 1208, 1182, 1159, 1047, 1031, 985 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (s, 1H), 8,50-7,60 (br, 2H), 8,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,40 - 6,90 (br m, 2H), 6,50 (dd, J = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,62 (br s, 3H), 3,05 (br s, 1H), 2,29 (br s, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[M]^+$ calculado para $C_{27}H_{24}F_3N_5O_3S$, 555,1552; experimental, 555,156.

35 **Ejemplo 7: Preparación de 3-(4-(2-isotiocianatociclopropil)fenil)-1-(4-(trifluorometoxi) fenil)-1H-1,2,4-triazol**

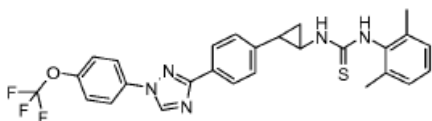


Se añadió tiosfogeno (0,173 ml, 2,256 mmol) a una mezcla agitada rápidamente de CH_2Cl_2 (11 ml) y $NaHCO_3$ acuso saturado (11 ml) a 25 °C. Luego se añadió la sal de trifluoroacetato de amina del Ejemplo 5 (1,07 g, 2,256 mmol), y la agitación se continuó durante 10 minutos, tiempo durante el cual los sólidos se disolvieron completamente. Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 , y los extractos orgánicos combinados se concentraron para proporcionar el isotiocianato como un sólido amarillo (0,86 g, 95%): mp 99-104 °C; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,05 (ddd, J = 7,5, 4,3, 3,3 Hz, 1H), 2,49 (ddd, J = 10,1, 7,0, 3,2 Hz, 1H), 1,56 (ddd, J = 10,0, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 1,47 - 1,37 (m, 1H); ESIMS m/z 403 (M+H).

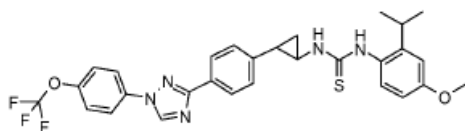
Ejemplo 8: Preparación de 1-(2,4-dimetilfenil)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-fenil)ciclopropil)tiourea (Compuesto 11)

5 El isotiocianato del Ejemplo 7 (50 mg, 0,124 mmol) se disolvió en dioxano (0,35 ml) a 25 °C, y se añadió 2,4-dimetilanilina (16,6 mg, 0,137 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas y después se concentró *in vacuo*. La cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente con 10% a 50% a 100% EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto del título (43,3 mg, 67%) como un aceite amarillo claro: IR V_{\max} 3379, 3215, 3025, 1616, 1446, 1517, 1326, 1262, 1165, 1111, 1064, 986, 909, 850, 731 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 2H), 7,33 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,01 (m, 3H), 3,19 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (br s, 1H), 1,40 (br s, 1H), 1,34 - 1,21 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$, 523,1654; experimental, 523,1653.

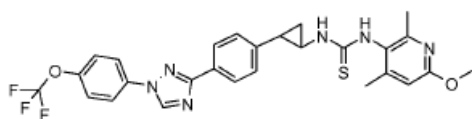
Los siguientes compuestos se sintetizaron en conformidad con el Ejemplo 8.

1-(2,6-dimetilfenil)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil)tiourea (Compuesto 12)

15 La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 12 horas, y el producto se aisló como una espuma de color tostado (26,9 mg, 41%): IR V_{\max} 3372, 3208, 3032, 2976, 2916, 2143, 1617, 1517, 1493, 1445, 1326, 1262, 1167, 1111, 1064 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , datos para rotámero principal) δ 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 - 7,08 (m, 5H), 5,58 (br s, 1H), 3,26 (br, 1H), 2,28 (s, 6H), 2,11 (br s, 1H), 1,34 (s, 1H), 1,18 (s, 1H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{OS}$, 523,1654; experimental, 523,1653.

1-(2-isopropil-4-metoxifenil)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil)tiourea (Compuesto 13)

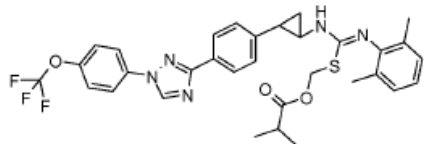
25 La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas, y el producto se aisló como un sólido de color lavanda a través de la filtración de la mezcla de reacción (43 mg, 51%): mp 130-134 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,89 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 5,78 (br, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,21 (br s, 1H), 3,14 - 3,03 (m, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,30 - 1,17 (m, 1H), 1,20 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$, 567,1916; experimental, 567,1928.

1-(6-metoxi-2,4-dimetilpiridin-3-il)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil)tiourea (Compuesto 14)

35 La mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a 25 °C, y el producto se aisló como un sólido blancuzco (59,6 mg, 72%): mp 182-188 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , mezcla de rotámeros) δ 8,54 (s, 1H), 8,10 (br d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35 - 7,05 (m, 4H), 6,51 (br s, 1H), 5,57 (br s, 0,5H), 3,91 (s, 3H), 3,48 - 3,21 (m, 0,5H), 2,93 (dd, $J = 8,6, 5,1$ Hz, 0,5H), 2,39 (br s, 3H), 2,21 (br s, 3H), 2,12 (br, 0,5H), 1,64 - 1,46 (br, 1H), 1,43 - 1,32 (br, 0,5H), 1,25 - 1,10 (br, 0,5H); HRMS-ESI (m/z) $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$, 554,1712;

experimental, 554,1727.

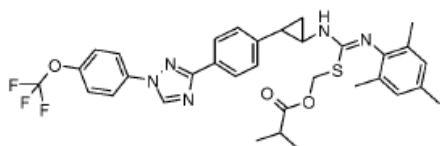
Ejemplo 9: Preparación de isobutirato de (Z)-(N'-(2,6-dimetilfenil)-N-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil)-carbamimidoil)metilo (Compuesto 15)



- 5 A una solución de 1-(2,6-dimetilfenil)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il) fenil)ciclopropil)tiurea (75 mg, 0,143 mmol) en cloroformo (CHCl₃; 0,72 ml) se añadió isobutirato de clorometilo (31,1 mg, 0,172 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, y le residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (17,3 mg, 19%) como un aceite amarillo: IR V_{max} 3332 (br), 3124, 2976, 2939, 1739, 1631, 1590, 1518, 1264, 1171, 986 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,88 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,65 (br s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,82 - 1,46 (m, 2H), 1,46 - 1,22 (m, 2H), 1,22 - 1,18 (m, 6H); ESIMS m/z 624 (M+H).
- 10

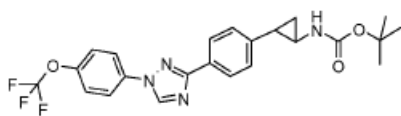
El siguiente compuesto se sintetizó en conformidad con el Ejemplo 9.

- 15 **Isobutirato de (Z)-(N'-mesitil-N-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) ciclopropil)carbamimidoil)metil (Compuesto 16)**



- 20 El producto se aisló como una espuma marrón-rojiza (48,3 mg, 20%): IR V_{max} 2974, 2921, 1739, 1612, 1515, 1298, 1205, 1163, 1053, 1025, 1006, 985, 852, 818, 755 cm⁻¹; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆, 100 °C) δ 9,22 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,78 (s, 2H), 5,55 (s, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,04 (s, 6H), 1,55 - 1,34 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,13 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ESIMS m/z 638 (M+H).

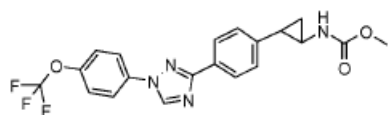
Ejemplo 10: 2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropil carbamato de terc-butilo (Compuesto 17)



- 25 2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4] triazol-3-il] fenil}ciclopropanocarbonil azida (0,301 g, 0,727 mmol) se suspendió en PhCH₃ (2,0 ml). Se añadió alcohol terc-butílico (t-BuOH; 0,250 ml, 2,64 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 90°C durante 24 horas. Durante este tiempo, la suspensión se volvió homogénea para dar una solución amarilla. La mezcla se enfrió hasta 25°C, y se observó la formación de un precipitado blancuzco. La suspensión se diluyó con hexanos (3 ml) y se filtró en un embudo Buchner para proporcionar el compuesto del título (0,252 g, 75%)
- 30 como un sólido blancuzco. El filtrado se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente con 15% a 40% a 80% de EtOAc en hexanos) para proporcionar producto adicional (0,0154 g, 5%): mp 169-172°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,91 (s, J = 0,9 Hz, 1H), 2,86-2,72 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,29-1,15 (m, 2H); ESIMS m/z 461 (M+H).

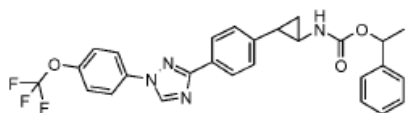
- 35 Los siguientes compuestos se sintetizaron en conformidad con el Ejemplo 10.

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropilcarbamato de metilo (Compuesto 18)



El producto se aisló como un sólido blancuzco (43,6 mg, 74%): mp 227-228,5 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,38 (s, 1H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,54 (s, 3H), 2,82 - 2,38 (m, 1H), 2,00 (td, J = 7,7, 2,5 Hz, 1H), 1,26 - 1,13 (m, 2H); HRMS-ESI (m/z) [M]⁺ calculado para C₂₀H₁₇F₃N₄O₃, 418,125; experimental, 418,1252.

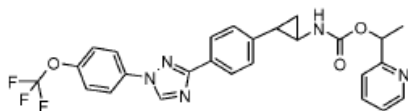
5 **2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 1-feniletilo (Compuesto 19)**



El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) y se aisló como un sólido amarillo claro (73,7 mg, 66%): mp 125-137 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 1:1 dr) δ 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,12 (m, 9H), 5,85 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,56 (diastereómeros A, d, J = 4,7 Hz, 1,5 H), 1,54 (diastereómero B, d, J = 4,7 Hz, 1,5 H), 1,41 - 1,15 (m, 2H); ESIMS m/z 510 (M+H).

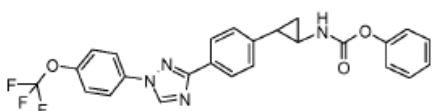
10

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 1-(piridin-2-il)etilo (Compuesto 20)



15 El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) y se aisló como un sólido amarillo claro (83,6 mg, 73%). mp 122-130 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 3:2 dr, datos para el diastereómero principal) δ 8,59 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 5,88 (q, J = 6,6 Hz, 1H), 5,22 (br s, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,28 - 2,06 (m, 1H), 1,61 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,40 - 1,15 (m, 2H); ESIMS m/z 511 (M+H).

20 **Ejemplo 11: 2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropilcarbamato de fenilo (Compuesto 21)**

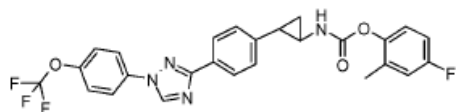


25 2-[4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil]ciclopropanocarbonil azida (75 mg, 0,18 mmol, 1,0 equivalente) se suspendió en PhCH₃ (0,52 ml, 0,35 M). Se añadió fenol (18,7 mg, 0,199 mmol, 1,1 equivalentes), y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 2 horas. Durante este tiempo la suspensión se homogenizó para dar una solución amarilla. La mezcla después se enfrió hasta 25 °C y se añadió Et₃N (32,8 µl, 0,235 mmol, 1,3 equivalentes). Se observó la formación de un precipitado blancuzco. La mezcla se diluyó con 20% EtOAc en hexanos, y el producto se recolectó por filtración al vacío para proporcionar el compuesto del título (62,9 mg, 72%) como un sólido blancuzco: mp 171-173 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,42 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,27 (ddd, J = 9,6, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,04 (m, 2H); ESIMS m/z 480 (M+H).

30

Los siguientes compuestos se sintetizaron en conformidad con el Ejemplo 11.

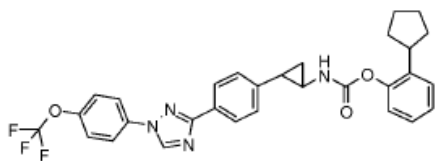
2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropilcarbamato de 4-fluoro-2-metilfenilo (Compuesto 22)



35

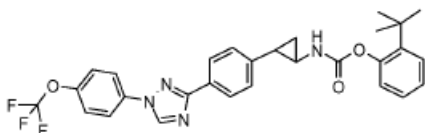
El producto se aisló como un sólido blancuzco (58,7 mg, 63%): mp 172-175 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,16 - 2,67 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,46 - 1,23 (m, 2H); ESIMS m/z 513 (M+H).

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 2-ciclopentilfenilo (Compuesto 23)



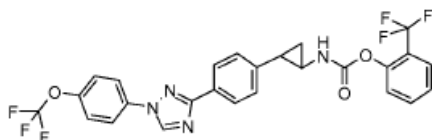
- 5 El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) y se aisló como un sólido blanco (64,9 mg, 63%): mp 187-189 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,27 (m, 3H), 7,22 - 7,14 (m, 2H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 5,44 (br s, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,26 (ddd, J = 9,5, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 2,01 (br s, 2H), 1,79 (br s, 2H), 1,72 - 1,53 (m, 4H), 1,41 - 1,28 (m, 2H); ESIMS m/z 550 (M+H).

10 **2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 2-terc-butilfenilo (Compuesto 24)**



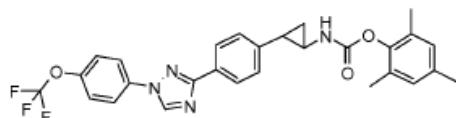
- 15 El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) y se aisló como un sólido blanco (70,5 mg, 67%): mp 143,5-145,0 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,42 - 7,36 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,23 (td, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (td, J = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 2,93 (s, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ESIMS m/z 538 (M+H).

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-fenil)ciclopropilcarbamato de 2-(trifluorometil)fenilo (Compuesto 25)



- 20 El producto se aisló como un sólido blancuzco (66,9 mg, 46%). El filtrado se concentró *in vacuo* y se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) para proporcionar el producto adicional (26,2 mg, 20%): mp 183-187 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,45 - 7,06 (m, 6H), 5,59 (s, 1H), 3,03 - 2,80 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 1,43 - 1,29 (m, 2H); ESIMS m/z 549 (M+H).

25 **Ejemplo 12: 2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil -carbamato de mesitilo (Compuesto 26)**



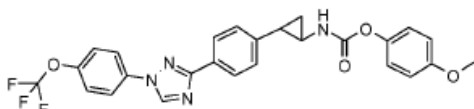
- 30 Etapa 1. 2,4,6-trimetilfenol (272 mg, 2,00 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en CH₂Cl₂ (3,33 ml, 0,3 M) bajo nitrógeno (N₂) y se enfrió hasta 0 °C. Se disolvió trifosgeno (208 mg, 0,700 mmol, 0,35 equivalente) en CH₂Cl₂ (3,33 ml) y se añadió en gotas, seguido por piridina (0,162 ml, 2,00 mmol, 1,0 equivalente). Se permitió que la mezcla se caliente hasta 25 °C durante 18 horas, en cuyo punto la reacción se desactivó con 10 ml 1 normal (N) ácido clorhídrico (HCl; acuoso) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (acuoso), se secó sobre Na₂SO y se concentró para dar cloroformato de mesitilo en forma de un aceite (88% de pureza por espectroscopía ¹H RMN). El cloroformato así preparado se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación.

- 35 Etapa 2. 2-[4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4] triazol-3-il]fenil]ciclopropilamina (46,0 mg, 0,13 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,55 ml) bajo N₂. Se agregaron 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 0,8 mg, 0,006 mmol, 0,05 equivalente) y Et₃N (27 µl, 0,19 mmol, 1,5 equivalentes), seguido por cloroformato de mesitilo preparado

anteriormente (33 mg, 0,17 mmol, 1,2 equivalentes). La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se desactivó con NaHCO_3 (acuoso). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo dos veces más con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se concentraron, y el producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente de EtOAc-hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (53,0 mg, 79%): mp 199-202. °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 6,86 (s, 2H), 5,71 - 5,36 (m, 0,7H), 5,22 - 4,82 (m, 0,3H), 3,09 - 2,81 (m, 1H), 2,26 (s, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,43 - 1,26 (m, 2H); ESIMS m/z 523 (M+H).

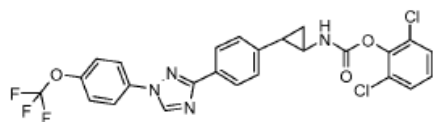
Los siguientes compuestos se sintetizaron en conformidad con el Ejemplo 12.

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 4-metoxifenilo (Compuesto 27)



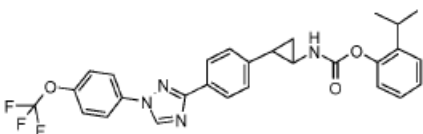
El producto se aisló como un sólido blanco (60,0 mg, 66%): mp 163-164 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 9,0, 0,7 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,89 (s, 1H), 2,27 (ddd, J = 9,6, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 2H); ESIMS m/z 511 (M+H), 509 (M-H).

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 2,6-diclorofenilo (Compuesto 28)



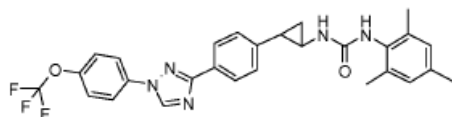
El producto se aisló como un sólido blanco (26,1 mg, 33%): mp 160-162 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,46 - 1,28 (m, 2H); ESIMS m/z 550 (M+H).

2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropilcarbamato de 2-isopropilfenilo (Compuesto 29)



El producto se aisló como un sólido blanco (52,8 mg, 63%): mp 186-188 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , datos para rotámero principal) δ 8,54 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 5,43 (br s, 1H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 2,91 (br s, 1H), 2,27 (ddd, J = 9,5, 6,7, 3,1 Hz, 1H), 1,42 - 1,33 (m, 2H), 1,22 (br d, J = 6,1 Hz, 3H); ESIMS m/z 523 (M+H).

Ejemplo 13: 1-mesitil-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-ciclopropil)urea (Compuesto 30)

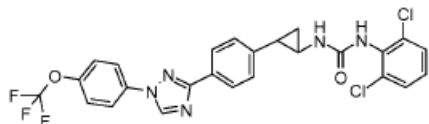


Sal de trifluoroacetato de 2-{4-[1-(4-trifluorometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil} ciclopropilamina (58 mg, 0,12 mmol, 1,0 equivalente) se disolvió en THF (0,60 ml, 0,20 M) a 25 °C bajo N_2 . El isocianato (22 mg, 0,13 mmol, 1,1 equivalentes) se añadió en una porción, seguido por Et_3N (19 μl , 0,13 mmol, 1,1 equivalentes). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, y después se añadió alcohol metílico-agua (1:1). El precipitado se recolectó por filtración al vacío y se enjuagó con alcohol metílico para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (41,3 mg,

65%): mp 254-256 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 2,06 - 1,95 (m, 1H), 1,28 - 1,11 (m, 2H); ESIMS m/z 522 (M+H).

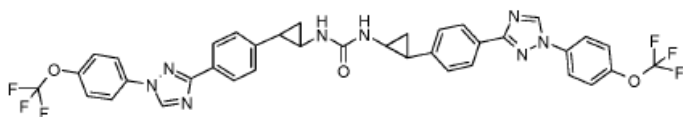
El siguiente compuesto se sintetizó en conformidad con el Ejemplo 13.

5 **1-(2,6-diclorofenil)-3-(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)ciclopropil)urea (Compuesto 31)**



10 El producto se aisló como un sólido blanco (44,6 mg, 80%): mp 215,5-217,5 °C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,98 (app d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 2,88 - 2,66 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H), 1,31 - 1,14 (m, 2H); ESIMS m/z 549 (M+H), 547 (M-H).

Ejemplo 14: Preparación de 1,3-bis(2-(4-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il) fenil)ciclopropil)urea (Compuesto 32)



15 La etapa 2 en el Ejemplo 3 se llevó a cabo usando alcohol t-butílico como disolvente en lugar de PhCH₃. La mezcla se calentó a 90°C durante 3 horas, se enfrió a 25°C y se diluyó con 1: 1 de alcohol t-butílico-agua. La mezcla se filtró luego para proporcionar el compuesto del título (202,2 mg, 93%) como un sólido blancuzco. El producto pretendido (el carbamato de t-butilo) no se aisló: mp 232-234°C dec; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,37 (s, 2H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 6,39 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,89 - 2,66 (m, 2H), 2,12 - 1,89 (m, 2H), 1,25 - 1,07 (m, 4H); ESIMS m/z 747 (M+H).

Ejemplo 15: BIOENSAYOS SOBRE GUSANO SOLDADO ("BAW") y GUSANO DE MAÍZ ("CEW")

25 BAW tiene pocos parásitos, enfermedades o depredadores efectivos para reducir su población. BAW infesta muchas malezas, árboles, pastos, leguminosas y cultivos de campo. En varios lugares, es de importancia económica para los espárragos, algodón, maíz, soja, tabaco, alfalfa, remolacha azucarera, pimientos, tomates, patatas, cebollas, guisantes, girasoles y cítricos, entre otras plantas. Se sabe que el CEW ataca el maíz y los tomates, pero también ataca alcachofas, espárragos, repollos, melones, acelgas, caupí, pepinos, berenjenas, lechugas, habas, melón, okra, guisantes, pimientos, papas, calabaza, habichuelas, espinacas, calabaza, batata, y sandía, entre otras plantas. También se sabe que CEW es resistente a ciertos insecticidas. En consecuencia, debido a los factores anteriores, el control de estas plagas es importante. Además, las moléculas que controlan estas plagas son útiles para controlar otras plagas.

30 Ciertas moléculas descritas en este documento se probaron contra BAW y CEW usando procedimientos descritos en los siguientes ejemplos. En el informe de los resultados, se utilizó la "Tabla de clasificación de BAW y CEW" (Consulte la sección de Tablas).

BIOENSAYOS SOBRE BAW (Spodoptera exigua)

35 Los bioensayos sobre BAW se realizaron usando un ensayo de bandeja de dieta de 128 pocillos, se colocaron las larvas BAW de instar uno a cinco segundos en cada pocillo (3 ml) de la bandeja de dieta que previamente se había llenado con 1 ml de dieta artificial a la cual 50 µg/cm² del compuesto de la prueba (disuelto en 50 µl de mezcla de acetona-agua 90:10) se había aplicado (a cada uno de los ocho pocillos) y luego se dejó secar. Las bandejas se cubrieron con una cubierta autoadhesiva transparente, mantenida a 25 °C, 14:10 luz-oscuridad durante cinco a siete días. El porcentaje de mortalidad se registró para las larvas en cada pozo; se promedió la actividad en los ocho pozos. Los resultados se indican en la tabla titulada "Tabla: Resultados biológicos" (Ver la sección de Tablas).

BIOENSAYOS SOBRE CEW (Helicoverpa zea)

45 Los bioensayos sobre CEW se realizaron usando un ensayo de bandeja de dieta de 128 pocillos. Se colocaron larvas de CEW de uno a cinco segundos en cada pocillo (3 ml) de la bandeja de dieta que previamente se había llenado con 1 ml de dieta artificial a la que se había aplicado 50 µg/cm² del compuesto de la prueba (disuelto en 50

ul de mezcla de acetona-agua 90:10) (a cada uno de los ocho pocillos) y luego se dejó secar. Las bandejas se cubrieron con una cubierta autoadhesiva transparente, y se mantuvieron a 25°C, 14:10 luz-oscuridad durante cinco a siete días. Se registró el porcentaje de mortalidad para las larvas en cada pocillo; se promedió la actividad en los ocho pocillos. Los resultados se indican en la tabla titulada "Tabla: Resultados biológicos" (Ver la sección de Tablas).

5 Ejemplo 16: BIOENSAYOS SOBRE ÁFIDO DE DURAZNO VERDE ("GPA") (Myzuspersicae).

GPA es la plaga de áfidos más importante de los árboles de durazno, que provoca disminución del crecimiento, marchites de las hojas y muerte de varios tejidos. También es peligroso porque actúa como un vector para el transporte de virus de plantas, tal como el virus de la papa Y y el virus del enrollamiento de la papa a los miembros de la familia de las solanáceas /papas *Solanacea*, y varios virus de mosaico a muchos otros cultivos alimenticios.

10 GPA ataca plantas tales como brócoli, bardana, repollo, zanahoria, coliflor, rábano, berenjena, judías verdes, lechuga, macadamia, papaya, pimientos, batatas, tomates, berros y zucchini, entre otras plantas. GPA también ataca a muchos cultivos de plantas ornamentales tales como clavel, crisantemo, col blanca con flor, poinsettia y rosas. GPA ha desarrollado resistencia a muchos plaguicidas.

15 Ciertas moléculas descritas en este documento se probaron frente a GPA utilizando procedimientos descritos en el siguiente ejemplo. En el informe de los resultados, se utilizó la "Tabla de clasificación de GPA" (ver la sección de Tablas).

20 Se usaron plántulas de repollo cultivadas en macetas de 3 pulgadas, con 2-3 hojas verdaderas pequeñas (3-5 cm), como sustrato de prueba. Las plántulas fueron infestadas con 20-50 GPA (etapas de ninfas y adultos sin alas) un día antes de la aplicación química. Se usaron cuatro macetas con plántulas individuales para cada tratamiento. Los compuestos de ensayo (2 mg) se disolvieron en 2 ml de disolvente de acetona/metanol (1: 1), formando soluciones madre de 1000 ppm de compuesto de ensayo. Las soluciones madre se diluyeron 5X con 0,025% de Tween 20 en H₂O para obtener la solución a 200 ppm del compuesto de ensayo. Se utilizó un rociador de aspiración manual para rociar una solución a ambos lados de las hojas de repollo hasta la escorrentía. Las plantas de referencia (comprobación del disolvente) se pulverizaron con el diluyente que solo contenía un 20% en volumen de disolvente

25 de acetona/metanol (1: 1). Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de espera durante tres días a aproximadamente 25 ° C y humedad relativa ambiente (HR) antes de la clasificación. La evaluación se realizó contando el número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. El control porcentual se midió usando la fórmula de corrección de Abbott (W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ. Entomol. 18 (1925), páginas 265-267) de la siguiente manera.

30 $\% \text{ de control corregido} = 100 * (X - Y)/X$

donde

X = No. de áfidos vivos en las plantas de control de disolvente y

Y = No. de áfidos vivos en las plantas tratadas

Los resultados se indican en la tabla titulada "Tabla: Resultados biológicos" (Ver la sección de Tablas).

35 SALES DE ADICIÓN DE ÁCIDO ACEPTABLES PARA USO PLAGUICIDA, DERIVADOS DE SAL, DISOLVENTES, DERIVADOS DE ÉSTER, POLIMORFOS, ISÓTOPOS y RADIONUCLIDOS

40 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden formularse en sales de adición de ácido aceptables para uso plaguicida. A modo de ejemplo no limitativo, una función amina puede formar sales con ácidos clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanesulfónico e hidroxietanosulfónico. Adicionalmente, a modo de ejemplo no limitativo, una función ácida puede formar sales que incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y aquellas derivadas de amoníaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio y magnesio.

45 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden formularse en derivados salinos. A modo de ejemplo no limitativo, se puede preparar un derivado de sal poniendo en contacto una base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Una base libre se puede regenerar tratando la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada tal como hidróxido de sodio acuoso diluido (NaOH), carbonato de potasio, amoníaco, y bicarbonato de sodio. Como ejemplo, en muchos casos, un plaguicida, como el 2,4-D, se vuelve más soluble en agua al convertirlo en su sal de dimetilamina.

50 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden formularse en complejos estables con un disolvente, de manera que el complejo permanezca intacto después de eliminar el disolvente no complejado. Estos complejos a menudo se denominan "solvatos". Sin embargo, es particularmente deseable formar hidratos estables con agua como disolvente.

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden convertir en derivados de éster. Estos derivados de

éster se pueden aplicar entonces de la misma manera que se aplica la invención descrita en este documento.

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden estar formadas por varios polimorfos de cristal. El polimorfismo es importante en el desarrollo de agroquímicos ya que diferentes polimorfos cristalinos o estructuras de la misma molécula pueden tener propiedades físicas y rendimientos biológicos muy diferentes.

- 5 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden estar hechas con diferentes isótopos. De particular importancia son las moléculas que tienen ^2H (también conocido como deuterio) en lugar de ^1H .

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden estar hechas con diferentes radionucleidos. De particular importancia son las moléculas que tienen ^{14}C .

ESTEREOISÓMEROS

- 10 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden existir como uno o más estereoisómeros. Por lo tanto, ciertas moléculas se pueden producir como mezclas racémicas. Los expertos en la técnica apreciarán que un estereoisómero puede ser más activo que los otros estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales se pueden obtener mediante procedimientos sintéticos selectivos conocidos, mediante procedimientos sintéticos convencionales que utilizan materiales de partida resueltos, o mediante procedimientos de resolución convencionales.
- 15

INSECTICIDAS

- Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar en combinación (tal como, en una mezcla de composición, o aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes insecticidas:
- 20 1,2-dicloropropano, abamectina, acefato, acetamiprid, acetion, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxycarb, aldrin, aletrina, alosamidina, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, alfa-endosulfan, amidition, aminocarb, amiton, oxalato de amitón, amitraz, anabasina, atidation, azadiractina, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, hexafluorosilicato de bario, bartrina, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifentrina, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistrifluron, borax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromociclen, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezina, butacarb, butatofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, BYI-02960, cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotion, carbosulfan, cartap, hidrocloreuro de cartap, clorantraniliprol, clorbiciclen, clordano, clordecona, clordimeform, hidrocloreuro de clordimeform, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluzuron, clormefos, cloroformo, cloropicrina, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clortiofos, cromafenoazida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cismetrina, cloetocarb, closantel, clotianidina, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos, cumitoato, crotamiton, crotoxifos, crufomato, criolita, cianofenos, cianofos, ciantoato, ciantraniliprol, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, cialotrina, cipropertrina, cifenotrina, ciromazina, citioato, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton –metilo, demeton-O, demeton-O-metilo, demeton-S, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfon, diafentiuron, dialifos, tierra de diatomeas, diazinon, dicapton, diclofensin, diclorvos, dicresilo, dicrotofos, diciclanil, dieldrina, diflubenzuron, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetano, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfos, dimetilan, dinex, dinex-diclexina, dinoprop, dinosam, dinotefuran, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxation, disulfoton, diticofos, dlimoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, doramectina, ecdisterona, emamectina, benzoato de emamectina, EMPC, empenetrina, endosulfan, endotion, endrin, EPN, epofenonane, eprinomectina, esdepaletina, esfenvalerate, etafos, etiofenacarb, etion, etiprole, etoato-metilo, etoprofos, formato de etilo, etil-DDD, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etrimfos, EXD, famphur, fenamifos, fenazaflor, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotion, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrina, fenpropatrina, fensulfotion, fention, fention-etilo, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamida (adicionalmente isómeros resueltos de los mismos), flucofuron, flucicloxuron, fluctrinato, flufenimer, flufenoxuron, flufenprox, fluvalinato, fonofos, formetanato, hidrocloreuro de formetanato, formotion, formparanato, hidrocloreuro de formparanato, fosmetilan, fospirato, fostietan, fufenozida, furatiocarb, furetrina, gamma-cihalotrina, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos, hexaflumuron, HHDN, hidrametilnon, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiquincarb, imidacloprid, imiprotrina, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofos, isobenzan, isocarbofos, isodrina, isofenos, isofenos-metilo, isoprocarb, isoprotilano, isotioato, isoxation, ivermectina, jasmolina I, jasmolina II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, kelevan, cinopreno, lambdacialotrina, arsenato de plomo, lepimectina, leptofos, lindano, lirimfos, lufenuron, litidation, malation, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfon, menazon, meperflutrina, mefosfolan, cloruro cloruro mercurioso, mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos, metidation, metiocarb, metocrotofos, metomilo, metopreno, metotrina, metoxiclor, metoxifenoazida, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbemectina, milbemicina oxima, mipafox, mirex, molosultap, monocrotofos, monomehipo, monosultap, morfotion, moxidectin, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiiazina, nitrilacarb, novaluron, noviflumuron, ometoato, oxamilo, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, para-diclorobenceno, paration, paration-metilo, penfluron, pentaclorofenol, permetrina, fencapton, fenotrina, fentoato, porato, fosalon, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidon, fosfina, foxim, foxim-metilo, pirimetafos, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, arsenita de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT, pralletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, profenofos, profluralin, proflutrina,
- 55
- 60

promacilo, promecarb, propafos, propetamfos, propoxur, protidation, protiofos, protoato, protrifenbuto, pimetozina, piraclafos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridaben, piridalilo, piridafention, pirifluquinazon, pirimidifen, pirimitato, piriprol, piriproxifen, quassia, quinalfos, quinalfos-metilo, quintonion, rafoxanida, resmetrina, rotenona, riania, sabadilla, scradan, selamectin, silafluofen, gel de sílice, arsenita de sodio, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, tiocianato de sodio, sofamida, spinetoram, spinosad, spiromesifen, spirotetramat, sulcofuron, sulcofuron-sodio, sulfuramid, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzuron, teflutrina, temefos, TEPP, teralletrina, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetrametilflutrina, teta-cipermetrina, tiacloprid, tiametoxam, ticrofos, tiocarboxima, tiociclam, tiociclam oxalate, tiodicarb, tiofanox, tiometon, tiosultap, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triaratenó, triazamato, triazofos, triclorfon, triclormetafos-3, tricloronat, trifenofos, triflumuron, trimetacarb, tripreno, vamidotión, vaniliprol, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrina, y zolapofos (colectivamente estos insecticidas comúnmente nombrados se definen como el "Grupo Insecticida").

ACARICIDAS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también pueden usarse en combinación (como, en una mezcla de composición, o aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes acaricidas: acequinocilo, amidoflumet, óxido arsenioso, azobenceno, azociclotina, benomilo, benoxafos, benzoximato, benzoato de bencilo, bifenazato, binapacriló, bromopropilato, chinometionat, clorbencenol, clorfenetol, clorfenson, clorfensulfuro, clorbencilato, cloromebuform, clorometiuron, cloropropilato, clofentezina, cienopirafen, ciflumetofen, cihexatin, dichlofluanió, dicofol, dienoclor, diflovidazin, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocion, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon, difenil sulfona, disulfiram, dofenapina, etoxazol, fenazaquin, óxido de fenbutatin, fenotiocarb, fenpiroximato, fenson, fentrifanil, fluacrypirim, fluazuron, flubenzimina, fluenetil, flumetrina, fluorbensida, hexytliazox, mesulfen, MNAF, nikkomycins, proclonol, propargite, quintiofos, spirodiclofen, sulfiram, azufre, tetradifón, tetranactina, tetrasul y tioquinox (colectivamente estos acaricidas comúnmente nombrados se definen como el "Grupo Acaricida").

NEMATICIDAS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar en combinación (tal como, en una mezcla de composición, o aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes nematocidas: 1,3-dicloropropeno, bencloctiaz, dazomet, dazometodisio, DBCP, DCIP, diamidafos, fluensulfona, fostiazato, furfural, imicafos, isamidofos, isazofos, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, fosfocarb y tionazina (colectivamente estos nematocidas comúnmente nombrados se definen como "Grupo Nematocidas").

FUNGICIDAS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también pueden usarse en combinación (como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes fungicidas: bromuro de (3-etoxipropil)mercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, 8-fenilmercurioxiquinolina, acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, acipetacs, acipetacs-cobre, acipetacs-zinc, aldimofo, alcohol alílico, ametoctradina, amisulbrom, ampropilfos, anilazina, aureofungina, azaconazol, azitiram, azoxistrobina, polisulfuro de bario, benalaxilo, benalaxil-M, benodanil, benomilo, benquinox, bentaluron, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, cloruro de benzalconio, benzamacril, benzamacril-isobutilo, benzamorfo, ácido benzohidroxámico, betoxazin, binapacriló, bifenilo, bitertanol, bitionol, bixafen, blasticidin-S, mezcla de Burdeos, boscalid, bromuconazol, bupirimato, mezcla de Burgundy, butiobato, butilamina, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbamorfo, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, mezcla Cheshunt, quonometionato, clobentiazona, cloraniformetan, cloranil, clorfenazol, clorodinitronaftaleno, cloroneb, cloropicrin, clorotalonil, clorquinox, clozolinato, climbazol, clotrimazol, acetato de cobre, carbonato de cobre, básico, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, oxiclóruo de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, cromato de cobre y zinc, cresol, cufraneb, cuprobam, óxido cuproso, ciazofamida, ciclafuramida, cicloheximida, ciflufenamida, cimoxanil, ciperconazol, ciproconazol, ciprodinil, dazomet, dazomet-sodio, DBCP, debacarb, decafentin, ácido dehidroacético, dichlofluanió, diclona, diclorofeno, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, diclomezina, diclomezina-sodio, dicloran, dietofencarb, dietil pirocarbonato, difenoconazol, diflumetorim, dimetirimol, dimetomorf, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinocion, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon, difenilamina, dipiritiona, disulfiram, ditalimfos, ditianon, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, dodemorf, acetato de dodemorf, benzoato de dodemorf, dodicina, dodicin-sodio, dodina, drazoxolon, edifenfos, epoxiconazol, etaconazol, etem, etaboxam, etirimol, etoxiquin, 2,3-dihidroxiopropil mercaptida de etilmercurio, acetato de etilmercurio, bromuro de etilmercurio, cloruro de etilmercurio, fosfato de etilmercurio, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenaminosulf, fenapanil, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenitropan, fenoxanil, fenciclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentin, cloruro de fentin, hidróxido de fentin, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluotrimazol, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, furcarbanil, furconazol, furconazol-cis, furfural, furmeciclo, furofanato, gliodin, griseofulvin, guazatina, halacrinato, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaconazol, hexiltiofos, hidrargaphen, himexazol, imazalil, nitrato de imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminocetadina, triacetato de iminocetadina, trialbesilato de iminocetadina, iodometano,

ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianil, isovalediona, kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mandipropamid, maneb, mebenil, mecarbinzid, mepanipirim, mepronilo, meptildinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metazoxolon, metconazol, metasulfocarb, metfuroxam, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, benzoato de metilmercurio, diciandiamida de metilmercurio, pentaclorofenóxido de metilmercurio, metiram, metominostrobin, metrafenona, metsulfovax, milneb, miclobutanil, miclozolin, N-(etilmercurio)-p-toluenosulfonanilida, nabam, natamicina, nitroestireno, nitrotal-isopropilo, nuarimol, OCH, octilina, ofurace, orisastrobin, oxadixilo, oxina-cobre, oxpoconazol, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, penflufen, pentaclorofenol, pentiopirad, fenilmercuriurea, acetato de fenilmercurio, cloruro de fenilmercurio, derivado de fenilmercurio de pirocatecol, nitrato de fenilmercurio, salicilato de fenilmercurio, fosdifen, ftalida, picoxistrobin, piperalin, policarbamato, polooxinas, polioxorim, polioxorim-zinc, azida de potasio, polisulfuro de potasio, tiocianato de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreto de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protiocarb, hidrocloreto de protiocarb, protioconazol, piracarbolid, piraclostrobin, piraclostrobin, piracetostrobin, piraioxistrobin, pirazofos, piribencarb, piridinitril, pirifenox, pirimetanil, piriofenona, piroquilon, piroxiclor, piroxifur, piroxifur, quinacetol, sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, quinoxifen, quintoceno, rabenzazol, salicilanilida, sedaxano, siltiofam, simeconazol, azida de sodio, ortofenilfenóxido de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, polisulfuro de sodio, spiroxamina, estreptomycin, azufre, sultropen, TCMTB, tebuconazol, tebufloquin, tecloftalam, tecnaceno, tecoram, tetraconazol, tiabendazol, tiadifluor, ticiofen, tifulzamida, tioclorfenfim, tiomersal, tiofanato, tiofanato-metilo, tioquinox, tiram, tiadinil, tioximid, tolclfosmetilo, tolilfluandil, acetato de tolilmercurio, triadimefon, triadimenol, triamifos, triarimol, triazbutil, triazóxido, óxido de tributiltin, triclamida, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triflorina, triticonazol, uniconazol, uniconazol-P, validamicina, valifenalato, vinclozolin, zarilamid, naftenato de zinc, zineb, ziram, zoxamida (colectivamente estos funguicidas comúnmente nombrados se definen como "**Grupo Funguicida**").

HERBICIDAS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar en combinación (como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes herbicidas - 2,3,6-TBA, 2,3,6-TBA-dimetilamonio, 2,3,6-TBA-sodio, 2,4,5-T, 2,4,5-T-2-butoxipropilo, 2,4,5-T-2-etilhexilo, 2,4,5-T-3-butoxipropilo, 2,4,5-TB, 2,4,5-T-butometilo, 2,4,5-T-butotilo, 2,4,5-T-butilo, 2,4,5-T-isobutilo, 2,4,5-T-isocitilo, 2,4,5-T-isopropilo, 2,4,5-T-metilo, 2,4,5-T-pentilo, 2,4,5-T-sodio, 2,4,5-T-trietilamonio, 2,4,5-T-trolamina, 2,4-D, 2,4-D-2-butoxipropilo, 2,4-D-2-etilhexilo, 2,4-D-3-butoxipropilo, 2,4-D-amonio, 2,4-DB, 2,4-DB-butilo, 2,4-DB-dimetilamonio, 2,4-DB-isocitilo, 2,4-DB-potasio, 2,4-DB-sodio, 2,4-D-butotilo, 2,4-D-butilo, 2,4-D-dietilamonio, 2,4-D-dimetilamonio, 2,4-D-diolamina, 2,4-D-dodecilamonio, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 2,4-D-etilo, 2,4-D-heptilamonio, 2,4-D-isobutilo, 2,4-D-isocitilo, 2,4-D-isopropilo, 2,4-D-isopropilamonio, 2,4-D-litio, 2,4-D-meptilo, 2,4-D-metilo, 2,4-D-octilo, 2,4-D-pentilo, 2,4-D-potasio, 2,4-D-propilo, 2,4-D-sodio, 2,4-D-tefurilo, 2,4-D-tetradecilamonio, 2,4-D-trietilamonio, 2,4-D-tris(2-hidroxiopropil)amonio, 2,4-D-trolamina, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, acetoclor, acifluorfen, acifluorfen-metilo, acifluorfen-sodio, aclonifen, acrolein, alaclor, alidoclor, alloxidim, alloxidim-sodio, alcohol alílico, alorac, ametrindona, ametryn, amibuzin, amicarbazona, amidosulfuron, aminociclopiraclor, aminociclopiraclor-metilo, aminociclopiraclor-potasio, aminopirialid, aminopirialid-potasio, aminopirialid-tris(2-hidroxiopropil)amonio, amiprofos-metilo, amitrole, sulfamato de amonio, anilofos, anisuron, asulam, asulam-potasio, asulam-sodio, atraton, atrazina, azafenidin, azimsulfuron, aziprotrina, barban, BCPC, beflubutamid, benazolin, benazolin-dimetilamonio, benazolin-etilo, benazolin-potasio, bencarbazona, benfluralin, benfuresato, bensulfurona, bensulfuron-metilo, bensulida, bentazona, bentazona-sodio, benzadox, benzadox-amonio, benzofendazona, benzopirame, benzobencilón, benzofenap, benzofluor, benzoilprop, benzoilprop-etilo, benzotiazurón, biclopirona, bifenox, bilanafos, bilanafos-sodio, bispiribac, bispiribac-sodio, bórax, bromacil, bromacil-litio, bromacil-sodio, bromobonil, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinil, butirato de bromoxinil, heptanoato de bromoxinil, octanoato de bromoxinil, bromoxinil-potasio, brompirazon, butaclor, butafenacil, butamifos, butenaclor, butidazol, butiuron, butralin, butroxidim, buturon, butilato, ácido cacodílico, cafenstrol, clorato de calcio, cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam, carbetamida, carboxazol, carfentrazona, carfentrazona-etilo, CDEA, CEPC, clometoxifen, cloramben, cloramben-amonio, cloramben-diolamina, cloramben-metilo, cloramben-metilamonio, cloramben-sodio, cloranocriclor, clorazifop, clorazifop-propargilo, clorazina, clorbromuron, clorbufam, cloreturon, clorfenac, clorfenac-sodio, clorfenprop, clorfenprop-metilo, clorflurazol, clorflurenol, clorflurenol-metilo, cloridazon, clorimuron, clorimuronetilo, clornitrofen, cloropon, clorotoluron, cloroxuron, cloroxinil, clorprocarb, clorprofam, clorsulfuron, clortal, clortal-dimetilo, clortal-monometilo, clortiamid, cinidon-etilo, cinmetilina, cinosulfuron, cisanilida, cletodim, clodinato, clodinafop, clodinafop-propargilo, clofop, clofop-isobutilo, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, clopiralid-metilo, clopiralid-olamina, clopiralid-potasio, clopiralid-tris(2-hidroxiopropil)amonio, cloransulam, cloransulam-metilo, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumiluron, cianamida, cianatrina, cianazina, cicloato, ciclosulfamuron, cicloxidim, cicluron, cihalofop, cihalofop-butilo, ciperquat, cloruro de ciperquat, ciprazina, ciprazol, cipromid, daimuron, dalapon, dalapon-calcio, dalapon-magnesio, dalapon-sodio, dazomet, dazomet-sodio, delaclor, desmedipam, desmetrina, di-alato, dicamba, dicamba-dimetilamonio, dicamba-diolamina, dicambaisopropilamonio, dicamba-metilo, dicamba-olamina, dicamba-potasio, dicambasodio, dicamba-trolamina, dichlobenil, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-2-etilhexilo, diclorprop-butotilo, diclorprop-dimetilamonio, diclorpropetilamonio, diclorprop-isocitilo, diclorprop-metilo, diclorprop-P, diclorprop-P-dimetilamonio, diclorprop-potasio, diclorprop-sodio, diclofop, diclofop-metilo, diclosulam, dietamquat, dicloruro de dietamquat, dietatilo, dietatil-etilo, difenopenten, difenopenten-etilo, difenoxuron, difenzoquat,

metilsulfato de difenzoquat, diflufenican, diflufenzopir, diflufenzopir-sodio, dimefuron, dimepiperato, dimetaclor, dimetametrina, dimetenamid, dimetenamid-P, dimexano, dimidazon, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, acetato de dinoseb, dinoseb-amonio, dinosebdiolamina, dinoseb-sodio, dinoseb-trolamina, dinoterb, acetato de dinoterb, difacinonesodio, difenamid, dipropetrina, diquat, diquat dibromuro, disul, disul-sodio, ditiopir, diuron,

5 DMPA, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, DSMA, EBEP, eglinazina, eglinazina-etilo, endotal, endotal-diamonio, endotal-dipotasio, endotal-disodio, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, etalfluralin, etametsulfuron, etametsulfuron-metilo, etidimuron, etiolato, etofumesato, etoxifen, etoxifen-etilo, etoxisulfuron, etinofen, etnipromid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoprop-3-butoxipropilo, fenoprop-butometilo, fenoprop-butotilo,

10 fenoprop-butilo, fenoprop-isotilo, fenoprop-metilo, fenoprop-potasio, fenoxaprop, fenoxaprop-etilo, fenoxaprop-P, fenoxaprop-P-etilo, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentiaprop-etilo, fentrazamida, fenuron, fenuron TCA, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-isopropilo, flamprop-M, flampropmetilo, flamprop-M-isopropilo, flamprop-M-metilo, flzasulfuron, florasulam, fluazifop, fluazifop-butilo, fluazifop-metilo, fluazifop-P, fluazifop-P-butilo, fluazolato, flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucetosulfuron, flucloralin, flufenacet, flufenican, flufenpir, flufenpir-etilo,

15 flumetsulam, flumezin, flumiclorac, flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropina, flumeturon, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoroglicofen-etilo, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiuron, flupoxam, flupropacil, flupropanato, flupropanato-sodio, flupirsulfuron, flupirsulfuron-metil-sodio, fluridona, flurocloridona, fluoxipir, fluoxipir-butometilo, fluoxipir-meptilo, flurtamona, flutiacet, flutiacet-metilo, fomesafen, fomesafen-sodio, foramsulfuron, fosamina, fosamina-amonio, furiloxifen, glufosinata, glufosinata-amonio, glufosinata-P, glufosinata-P-amonio, glufosinata-P-sodio,

20 glifosato, glifosato-diamonio, glifosato-dimetilamonio, glifosatoisopropilamonio, glifosato-monoamonio, glifosato-potasio, glifosatosesquisodio, glifosato-trimesium, halosafen, halosulfurona, halosulfuron-metilo, haloxidina, haloxifop, haloxifop-etotilo, haloxifop-metilo, haloxifop-P, haloxifop-P-etotilo, haloxifop-P-metilo, haloxifop-sodio, hexaclaroacetona, hexaflurato, hexazinona, imazametabenz, imazametabenz-metilo, imazamox, imazamox-amonio, imazapic, imazapic-amonio, imazapir, imazapir-isopropilamonio, imazaquin, imazaquinamonio, imazaquin-metilo, imazaquin-sodio, imazetapir,

25 imazetapir-amonio, imazosulfurona, indanofan, indaziflam, iodobonil, iodometano, iodosulfuron, iodosulfuron-metil-sodio, ioxinil, octanoato de ioxinilo, ioxinil-litio, ioxinil-sodio, ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamid, isocil, isometiozin, isonoruron, isopolinato, isopropalin, isoproturon, isouron, isoxaben, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, carbutilato, ketospiradox, lactofen, lenacil, linuron, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-2-etilhexilo, MCPA-butotilo, MCPA-butilo, MCPA-dimetilamonio, MCPA-diolamina, MCPA-etilo, MCPA-isobutilo, MCPA-isotilo,

30 MCPA-isopropilo, MCPA-metilo, MCPA-olamina, MCPA-potasio, MCPA-sodio, MCPA-tioetilo, MCPA-trolamina, MCPB, MCPB-etilo, MCPB-metilo, MCPB-sodio, mecoprop, mecoprop-2-etilhexilo, mecopropdimetilamonio, mecoprop-diolamina, mecoprop-etadilo, mecoprop-isotilo, mecopropmetilo, mecoprop-P, mecoprop-P-dimetilamonio, mecoprop-P-isobutilo, mecopropotasio, mecoprop-P-potasio, mecoprop-sodio, mecoprop-trolamina, medinoterb, acetato de medinoterb, mefenacet, mefluidide, mefluidide-diolamina, mefluidida-potasio, mesoprazina, mesosulfuron,

35 mesosulfuron-metilo, mesotriona, metam, metam-amonio, metamifop, metamitron, metam-potasio, metam-sodio, metazaclor, metazosulfuron, metflurazon, metabenztiazoron, metalpropalin, metazol, metiobencarb, metiozolin, metiuron, metometon, metoprotrina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimron, metobenzuron, metolaclor, metosulam, metoxuron, metribuzin, metsulfuron, metsulfuron-metilo, molinato, monalida, monisouron, ácido monocloroacético, monolinuron, monuron, monuron TCA, morfamquat, dicloruro de morfamquat, MSMA,

40 naproanilida, napropamida, naptalam, naptalam-sodio, neburon, nicosulfuron, nipiraclufen, nitrain, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, noruron, OCH, orbencarb, orto-diclorobenceno, ortosulfamuron, orizalin, oxadiargilo, oxadiazon, oxapirazon, oxapirazon-dimolamina, oxapirazon-sodio, oxasulfuron, oxaziclomefona, oxifluorfen, parafluron, paraquat, dicloruro de paraquat, dimetilsulfato de paraquat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalin, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor, pentoxazona, perfluidona, petoxamid, fenisopham, fenmedipam,

45 fenmedipam-etilo, phenobenzuron, acetato de fenilmercurio, picloram, picloram-2-etilhexilo, picloram-isotilo, picloram-metilo, picloram-olamina, picloram-potasio, picloram-trietilamonio, picloram-tris(2-hidroxiopropil)amonio, picolinafen, pinoxaden, piperfos, arsenita de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, pretilaclor, primisulfuron, primisulfuron-metilo, prociazina, prodiamina, profluazol, profluralin, profoxidim, proglinazina, proglinazineetilo, prometon, prometrina, propaclor, propanil, propaquizafop, propazina, propham, propisoclor, propoxicarbazona,

50 propoxicarbazona-sodio, propirisulfuron, propizamida, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, proxan, proxan-sodio, prinaclor, pidanon, piraclonil, piraflufen, piraflufen-etilo, pirasulfotol, pirazolinato, pirazosulfuron, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifen, piribenzoxim, piributicarb, pirciclor, piridafol, piridato, piriftalid, piriminobac, piriminobac-metilo, pirimisulfan, piritiobac, piritiobac-sodio, piroxasulfona, piroxsulam, quincloclorac, quinmerac, quinoclamina, quinonamid, quizalofop, quizalofop-etilo, quizalofop-P, quizalofop-P-etilo, quizalofop-P-tefurilo, rhodetanil, rimsulfuron, saflufenacil,

55 sebutilazina, secbumeton, setoxidim, siduron, simazina, simeton, simetrina, SMA, S-metolaclor, arsenita de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometuron, sulfometuron-metilo, sulfosulfurona, ácido sulfúrico, sulglicapina, swep, TCA, TCA-amonio, TCA-calcio, TCA-etadilo, TCA-magnesio, TCA-sodio, tebutam, tebutiuron, tefuriltriona, tembotriona, tepraloxidim, terbacil, terbutcarb, terbutclor, terbumeton, terbutilazina, terbutrina, tetrafluron, tenilclor, tiazafurion, tiazopir, tidiazimin, tidiazuron, tiencarbazona,

60 tiencarbazona-metilo, tifensulfurona, tifensulfuron-metilo, tiobencarb, tiocarbamil, tioclorim, topramezona, tralcoxidim, tri-alato, triasulfurona, triaziflam, tribenuron, tribenuron-metilo, tricamba, triclopir, triclopir-butotilo, triclopir-etilo, triclopir-trietilamonio, tridifano, trietazina, trifloxisulfurona, trifloxisulfuron-sodio, trifluralin, triflusulfuron, triflusulfuron-metilo, trifop, trifop-metilo, trifopsima, trihidroxiatriazina, trimeturon, tripropindan, tritac, tritosulfuron, vernolato, xilaclor, (colectivamnete estos herbicidas nombrados comúnmente se definen como "**Grupo Herbicida**").

BIOPESTICIDAS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar en combinación (como en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más bioplaguicidas. El término "bioplaguicida" se usa para agentes de control de plagas biológicos microbianos que se aplican de manera similar a los pesticidas químicos. Comúnmente, estos son bacterianos, pero también hay ejemplos de agentes de control de hongos, incluyendo *Trichoderma* spp. y *Ampelomyces quisqualis* (un agente de control del mildiu polvoroso de uva). *Bacillus subtilis* se usa para controlar patógenos de plantas. Las malezas y roedores también han sido controlados con agentes microbianos. Un ejemplo de insecticida bien conocido es *Bacillus thuringiensis*, una enfermedad bacteriana de Lepidoptera, Coleoptera, y Diptera. Debido a que tiene poco efecto en otros organismos, se considera más ecológico que los pesticidas sintéticos. Los insecticidas biológicos incluyen productos en base a:

1. hongos entomopatógenos (por ejemplo, *Metarhizium anisopliae*);
2. nematodos entomopatógenos (por ejemplo, *Steinernema feltiae*); y
3. virus entomopatógenos (por ejemplo, granulovirus *Cydia pomonella*).

Otros ejemplos de organismos entomopatógenos incluyen, pero no se limitan a, baculovirus, bacterias y otros organismos procariotas, hongos, protozoos y Microsporidia. Los insecticidas derivados biológicamente incluyen, pero no se limitan a, rotenona, veratridina, así como toxinas microbianas; variedades de plantas resistentes o tolerantes a insectos; y organismos modificados por la tecnología del ADN recombinante para producir insecticidas o transmitir una propiedad resistente a los insectos al organismo genéticamente modificado. En una realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden usarse con uno o más bioplaguicidas en el área de tratamientos de semillas y modificaciones del suelo. El *Manual of Biocontrol Agents* ofrece una revisión de los productos disponibles de insecticidas biológicos (y otros controles basados en la biología). Coping L.G. (ed) (2004). El *Manual of Biocontrol Agents* (anteriormente *Biopesticide Manual*) 3^o Edición. British Crop Production Council (BCPC), Farnham, Surrey, Reino Unido.

OTROS COMPUESTOS ACTIVOS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se puede usar en combinación (como en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes:

1. 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;
2. 3-(4'-cloro-2,4-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;
3. 4-[[[(6-cloro-3-piridinil)metil]metilamino]-2(5H)-furanona];
4. 4-[[[(6-cloro-3-piridinil)metil]ciclopropilamino]-2(5H)-furanona];
5. 3-cloro-N2-[(1S)-1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-N1-[2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1,2-bencenodicarboxamida;
6. 2-cian-N-etil-4-fluoro-3-metoxi-benenesulfonamida;
7. 2-cian-N-etil-3-metoxi-bencenosulfonamida;
8. 2-cian-3-difluorometoxi-N-etil-4-fluoro-bencenosulfonamida;
9. 2-cian-3-fluorometoxi-N-etil-bencenosulfonamida;
10. 2-cian-6-fluoro-3-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;
11. 2-cian-N-etil-6-fluoro-3-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida;
12. 2-cian-3-difluorometoxi-N,N-dimetilbencenosulfon-amida;
13. 3-(difluorometil)-N-[2-(3,3-dimetilbutil)fenil]-1-metil-1 H-pirazol-4-carboxamida;
14. N-etil-2,2-dimetilpropionamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil)hidrazona;
15. N-etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropano-carboxamida-2-(2,6-dicloro- α,α,α -trifluoro-p-tolil) hidrazona nicotina;
16. O-[(E)-[2-(4-cloro-fenil)-2-cian-1-(2-trifluorometilfenil)-vinil]] S-metil tiocarbonato;
17. (E)-N1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-ilmetil)]-N2-cian-N1-metilacetamidina;
18. 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-7-metil-8-nitro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-imidazo[1,2-a]piridin-5-ol;

19. mesilato de 4-[4-clorofenil-(2-butilidina-hidrazono)metil]fenilo; y

20. N-etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro-*alfa, alfa*, alfa-trifluoro -p-tolil)hidrazona.

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se puede usar en combinación (como en una mezcla de composición, o aplicación simultánea o secuencial) con uno o más compuestos en los siguientes grupos: alguicidas, antialimentarios, avicidas, bactericidas, repelentes de aves, quimioesterilizantes, protectores de herbicidas, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamíferos, alteradores de apareamiento, moluscocidas, activadores de plantas, reguladores del crecimiento de las plantas, rodenticidas y/o virucidas (colectivamente estos grupos comúnmente nombrados se definen como el "Grupo AI"). Cabe señalar que los compuestos que pertenecen al Grupo AI, al Grupo Insecticida, al Grupo Funguicida, al Grupo Herbicida, al Grupo Acaricida o al Grupo Nematicidas pueden estar en más de un grupo, debido a las múltiples actividades que posee el compuesto. Para obtener más información, consulte el **"COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES"** ubicado en <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html>. También consulte "THE PESTICIDE MANUAL" 14° edición, editado por C D S Tomlin, copiright 2006 por British Crop Production Council, o sus versiones anteriores o más recientes.

15 MEZCLAS SINÉRGICAS Y SINÉRGICOS

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden usarse con los compuestos en el Grupo Insecticida para formar mezclas sinérgicas donde el modo de acción de tales compuestos en comparación con el modo de acción de las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro son iguales, similares o diferentes. Los ejemplos de modos de acción incluyen, pero no están limitados a: inhibidor de la acetilcolinesterasa; modulador de canales de sodio; inhibidor de la biosíntesis de quitina; antagonista del canal de cloruro modulado por GABA; agonista del canal de cloruro modulado por GABA y glutamato; agonista del receptor de acetilcolina; Inhibidor de MET I; Inhibidor de ATPasa estimulado por Mg; receptor nicotínico de acetilcolina; disruptor de membrana Midgut; disruptor oxidativo de la fosforilación, y receptor de rianodina (RyRs). Además, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden usarse con compuestos en el Grupo Funguicida, Grupo Acaricida, Grupo Herbicida, o Grupo Nematicida para formar mezclas sinérgicas. Además, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden utilizarse con otros compuestos activos, tal como los compuestos bajo el título "OTROS COMPUESTOS ACTIVOS", alguicidas, avicidas, bactericidas, moluscocidas, rodenticidas, virucidas, protectores de herbicidas, adyuvantes, y/o tensioactivos para formar mezclas sinérgicas. Generalmente, las relaciones en peso de las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro en una mezcla sinérgica con otro compuesto son de aproximadamente 10: 1 a aproximadamente 1:10, preferiblemente de aproximadamente 5: 1 a aproximadamente 1: 5, y más preferiblemente de aproximadamente 3: 1, y aún más preferiblemente aproximadamente 1: 1. Adicionalmente, los siguientes compuestos se conocen como sinérgicos y pueden usarse con las moléculas descritas en la Fórmula uno: butóxido de piperonilo, piprotal, propil isome, sesamex, sesamolín, sulfóxido y tribufos (colectivamente estos sinérgicos se definen como el "**Grupo Sinérgico**").

35 FORMULACIONES

Un plaguicida rara vez es adecuado para su aplicación en su forma pura. Por lo general, es necesario agregar otras sustancias para que el plaguicida se pueda usar a la concentración requerida y en una forma apropiada, lo que permite la facilidad de aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento y máxima actividad del plaguicida. Por lo tanto, los plaguicidas se formulan en, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos de semillas, suspensiones concentradas, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o fluidos secos, polvos humectables, y soluciones de volumen ultrabajo. Para obtener más información sobre los tipos de formulación, véase plaguicida Monografía Técnica No. 2, 5° Edición de CropLife International (200).

Los plaguicidas se aplican con mayor frecuencia como suspensiones acuosas o emulsiones preparadas a partir de formulaciones concentradas de dichos plaguicidas. Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son sólidas, habitualmente conocidas como polvos humectables, o gránulos dispersables en agua, o líquidos habitualmente conocidos como concentrados emulsionables, o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden compactarse para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del plaguicida, un vehículo y tensioactivos. La concentración del plaguicida es usualmente de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El vehículo generalmente se elige entre las arcillas de atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las tierras de diatomeas o los silicatos purificados. Los tensioactivos eficaces, que comprenden de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% del polvo humectable, se encuentran entre ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos condensados, naftalenosulfonatos, alquilbencenosulfonatos, sulfatos de alquilo y tensioactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquil fenoles.

Los concentrados emulsionables de plaguicidas comprenden una concentración conveniente de un plaguicida, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un vehículo que es un disolvente miscible en agua o una mezcla de emulsionantes y disolventes orgánicos inmiscibles en agua. Los disolventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alto punto de ebullición del petróleo tales como nafta aromática pesada.

También pueden usarse otros disolventes orgánicos, tales como los disolventes terpénicos que incluyen derivados de colofonia, cetonas alifáticas tales como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables se eligen entre los tensioactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

- 5 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de plaguicidas insolubles en agua dispersas en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan moliendo finamente el plaguicida y mezclándolo vigorosamente en un vehículo compuesto por agua y surfactantes. También se pueden agregar ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas naturales o sintéticas, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más efectivo moler y mezclar el plaguicida al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogeneizándola en un implemento tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo pistón.

- 10 Los plaguicidas también se pueden aplicar como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las composiciones granulares contienen habitualmente de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso del plaguicida, dispersadas en un vehículo que comprende arcilla o una sustancia similar. Tales composiciones se preparan normalmente disolviendo el plaguicida en un disolvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granular que se ha preformado al tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Tales composiciones también se pueden formular fabricando una masa o pasta del vehículo y compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

- 15 Los polvos que contienen un plaguicida se preparan mezclando íntimamente el plaguicida en forma de polvo con un vehículo agrícola pulverizante adecuado, tal como arcilla de caolín, roca volcánica triturada, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del plaguicida. Se pueden aplicar como un apósito para semillas o como una aplicación de follaje con una máquina sopladora de polvo. Es igualmente práctico aplicar un plaguicida en forma de una solución en un disolvente orgánico apropiado, generalmente aceite de petróleo, tal como los aceites en aerosol, que son ampliamente utilizados en la química agrícola.

- 20 Los plaguicidas también se pueden aplicar en forma de una composición de aerosol. En tales composiciones, el plaguicida se disuelve o dispersa en un vehículo, que es una mezcla de propulsor generador de presión. La composición de aerosol se envasa en un recipiente desde el cual se dispensa la mezcla a través de una válvula de atomización.

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

- 30 Los fumigantes son plaguicidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y, por lo tanto, pueden existir como un gas en concentraciones suficientes para matar plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a su concentración y el tiempo de exposición. Se caracterizan por una buena capacidad de difusión y acción al penetrar en el sistema respiratorio de la plaga o al absorberse a través de la cutícula de la plaga. Los fumigantes se aplican para controlar plagas de productos almacenados bajo láminas a prueba de gas, en habitaciones o edificios sellados con gas o en cámaras especiales.

- 35 Los plaguicidas se pueden microencapsular suspendiendo las partículas de plaguicidas o gotitas en polímeros plásticos de varios tipos. Alterando la química del polímero o cambiando los factores en el procesamiento, las microcápsulas pueden formarse de varios tamaños, solubilidad, grosores de pared y grados de penetrabilidad. Estos factores determinan la velocidad con la que se libera el principio activo, lo que a su vez afecta el rendimiento residual, la velocidad de acción y el olor del producto.

- 40 Los concentrados de solución de aceite se preparan disolviendo el plaguicida en un disolvente que mantendrá el plaguicida en solución. Las soluciones oleosas de un plaguicida generalmente proporcionan un derribo y eliminación de plagas más rápida que otras formulaciones debido a que los propios disolventes que tienen acción plaguicida y la disolución de la cubierta cerosa del integumento aumenta la velocidad de absorción del plaguicida. Otras ventajas de las soluciones de aceite incluyen una mejor estabilidad de almacenamiento, una mejor penetración de las grietas y una mejor adhesión a las superficies grasas.

- 45 Otra realización es una emulsión de aceite en agua, donde la emulsión comprende glóbulos oleosos que están provistos cada uno de un recubrimiento de cristal líquido lamelar y se dispersan en una fase acuosa, donde cada glóbulo oleoso comprende al menos un compuesto que es activo a nivel agrícola, y está recubierto individualmente con una capa oligomolamina o monolamellar que comprende: (1) al menos un agente tensioactivo lipófilo no iónico, (2) al menos un agente tensioactivo hidrófilo no iónico y (3) al menos un agente tensioactivo iónico, donde los glóbulos tienen un diámetro de partícula medio de menos de 800 nanómetros. Se da a conocer más información sobre la realización en la publicación de patente estadounidense 20070027034 publicada el 1 de febrero de 2007, que tiene el número de serie de solicitud de patente 11/495.228. Para facilidad de uso, esta realización se

- 50
55

denominará "OIWE".

Para más información, consulte "Insect Pest Management", segunda edición, por D. Dent, copyright CAB International (2000). Además, para obtener información más detallada, consulte "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, y Control of Household Pests" de Arnold Mallis, novena edición, copyright 2004, de GIE Media Inc.

5 OTROS COMPONENTES DE FORMULACIÓN

En general, cuando las moléculas descritas en la Fórmula uno se usan en una formulación, dicha formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, (esta es una lista no exhaustiva y no mutuamente excluyente) humectantes, esparcidores, adhesivos, penetrantes, tampones, agentes secuestrantes, agentes de reducción de deriva, agentes de compatibilidad, agentes antiespumantes, agentes de limpieza, y emulsionantes. Algunos componentes se describen de inmediato.

Un agente humectante es una sustancia que cuando se agrega a un líquido aumenta la expansión o poder de penetración del líquido al reducir la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre la que se está extendiendo. Los agentes humectantes se usan para dos funciones principales en las formulaciones agroquímicas: durante el proceso y la fabricación para aumentar la velocidad de humedecimiento de los polvos en agua para fabricar concentrados para líquidos solubles o concentrados de suspensión; y durante la mezcla de un producto con agua en un tanque de pulverización para reducir el tiempo de humectación de los polvos humectables y para mejorar la penetración de agua en gránulos dispersables en agua. Los ejemplos de agentes humectantes usados en polvo humectable, concentrado de suspensión y formulaciones de gránulos dispersables en agua son: lauril sulfato de sodio; dioctilsulfosuccinato de sodio; etoxilados de alquil fenol; y etoxilados de alcohol alifático

Un agente dispersante es una sustancia que se adsorbe en la superficie de las partículas y ayuda a preservar el estado de dispersión de las partículas y evita que se reagrupen. Se agregan agentes dispersantes a las formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y suspensión durante la fabricación, y para asegurar que las partículas se redispersen en agua en un tanque de pulverización. Son ampliamente utilizados en polvos humectables, concentrados de suspensión y gránulos dispersables en agua. Los tensioactivos que se usan como agentes dispersantes tienen la capacidad de adsorberse fuertemente sobre una superficie de partícula y proporcionar una barrera estérica o con carga para la reagregación de las partículas. Los tensioactivos más comúnmente usados son aniónicos, no iónicos o mezclas de los dos tipos. Para las formulaciones de polvos humectables, los agentes dispersantes más comunes son los lignosulfonatos de sodio. Para concentrados de suspensión, se obtienen muy buena estabilización y adsorción utilizando polielectrolitos, tales como condensados de naftaleno sulfonato de sodio formaldehído. También se usan ésteres de fosfato de etoxilado de tristirilfenol. Los no iónicos tales como los condensados de óxido de alquilariletileno y los copolímeros de bloques EO-PO a veces se combinan con agentes aniónicos tal como agentes dispersantes para concentrados de suspensión. En los últimos años, se han desarrollado nuevos tipos de tensioactivos poliméricos de muy alto peso molecular como agentes dispersantes. Estos tienen "estructuras principales" hidrofóbicas muy largas y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un tensioactivo tipo "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden dar una muy buena estabilidad a largo plazo a los concentrados de suspensión debido a que las estructuras principales hidrofóbicas tienen muchos puntos de anclaje sobre las superficies de las partículas. Los ejemplos de agentes dispersantes usados en formulaciones agroquímicas son: lignosulfonatos sódicos; condensados de naftaleno sulfonato de sodio formaldehído; ésteres de fosfato de etoxilado de tristirilfenol; etoxilados de alcohol alifático; etoxilados de alquilo; xopolímeros de bloque EO-PO; y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza una suspensión de gotitas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsionante, los dos líquidos se separarían en dos fases líquidas inmiscibles. Las mezclas de emulsionantes más comúnmente usadas contienen alquilfenol o alcohol alifático con doce o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite del ácido dodecibencenosulfónico. Un intervalo de valores de equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") de 8 a 18 proporcionará normalmente buenas emulsiones estables. La estabilidad de la emulsión a veces puede mejorarse mediante la adición de una pequeña cantidad de un tensioactivo de copolímero de bloques EO-PO.

Un agente solubilizante es un agente tensioactivo que formará micelas en agua a concentraciones superiores a la concentración crítica de micelas. Las micelas son capaces de disolver o solubilizar materiales insolubles en agua dentro de la parte hidrofóbica de la micela. Los tipos de tensioactivos usualmente utilizados para la solubilización son no iónicos, monooleatos de sorbitán, etoxilados de monooleato de sorbitán y ésteres de oleato de metilo.

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

Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material agregado al plaguicida para dar un producto con la resistencia requerida. Los vehículos generalmente son materiales con altas capacidades de absorción, mientras

que los diluyentes suelen ser materiales con baja capacidad de absorción. Los vehículos y diluyentes se usan en la formulación de polvos, polvos humectables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

5 Los disolventes orgánicos se usan principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspoemulsiones, formulaciones de volumen ultra bajo y, en menor medida, formulaciones granulares. Algunas veces se usan mezclas de disolventes. Los primeros grupos principales de disolventes son aceites parafínicos alifáticos tales como queroseno o parafinas refinadas. El segundo grupo principal (y el más común) comprende los disolventes aromáticos tales como xileno y fracciones de mayor peso molecular de disolventes aromáticos C9 y C10. Los hidrocarburos clorados son útiles como codisolventes para evitar la cristalización de plaguicidas cuando la formulación se emulsiona en agua. Los alcoholes a veces se usan como codisolventes para aumentar la potencia del disolvente. Otros disolventes pueden incluir aceites vegetales, aceites de semillas y ésteres de aceites vegetales y de semillas.

Los espesantes o agentes gelificantes se usan principalmente en la formulación de concentrados de suspensiones, emulsiones y suspoemulsiones para modificar la reología o propiedades de flujo del líquido y evitar la separación y sedimentación de las partículas o gotas dispersas.

15 Los agentes espesantes, gelificantes y de antisedimentación generalmente entran en dos categorías, a saber, las partículas insolubles en agua y los polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrados de suspensión usando arcillas y sílices. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, entre otros, montmorillonita, bentonita, silicato de magnesio y aluminio y atapulgita. Los polisacáridos solubles en agua se han usado como agentes gelificantes espesantes durante muchos años. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son extractos naturales de semillas y algas o son derivados sintéticos de la celulosa. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero no se limitan a, goma guar; goma de algarrobo; carragenano; alginatos; metil celulosa; carboximetilcelulosa sódica (SCMC); hidroxietilcelulosa (HEC). Otros tipos de agentes antisedimentación se basan en almidones modificados, poli(acrilatos, poli (alcohol vinílico) y óxido de polietileno. Otro buen agente antisedimentación es la goma de xantano.

25 Los microorganismos pueden causar la descomposición de los productos formulados. Por lo tanto, los agentes de conservación se usan para eliminar o reducir su efecto. Los ejemplos de tales agentes incluyen, pero no están limitados a: ácido propiónico y su sal de sodio; ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; sal sódica del ácido p-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de metilo; y 1,2-benzisotiazolin-3-ona (BIT).

30 La presencia de tensioactivos a menudo hace que las formulaciones a base de agua formen espuma durante las operaciones de mezclado en producción y en aplicación a través de un tanque de pulverización. Con el fin de reducir la tendencia a la formación de espuma, a menudo se añaden agentes antiespumantes durante la etapa de producción o antes de introducirlos en las botellas. Generalmente, hay dos tipos de agentes antiespumantes, a saber, siliconas y no siliconas. Las siliconas son usualmente emulsiones acuosas de dimetilpolisiloxano, mientras que los agentes antiespumantes que no son de silicona son aceites insolubles en agua, tales como octanol y nonanol, o sílice. En ambos casos, la función del agente antiespumante es desplazar el tensioactivo de la interfaz aire-agua.

Los agentes "verdes" (por ejemplo, adyuvantes, tensioactivos, disolventes) pueden reducir el impacto ambiental general de las formulaciones de protección de cultivos. Los agentes verdes son biodegradables y generalmente se derivan de fuentes naturales y/o sostenibles, por ejemplo fuentes vegetales y animales. Los ejemplos específicos son: aceites vegetales, aceites de semillas, y ésteres de los mismos, también alquil poliglucósidos alcoxilados.

40 Para más información, véase "Chemistry y Technology of Agrochemical Formulations" editado por D.A. Knowles, copiright 1998 por Kluwer Academic Publishers. También véase "Insecticides in Agriculture y Environment - Retrospects y Prospects" por A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, copiright 1998 por Springer-Verlag.

PLAGAS

45 En general, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas, por ejemplo escarabajos, tijeretas, cucarachas, moscas. áfidos, brácteas, moscas blancas, chicharritas, hormigas, avispas, termitas, polillas, mariposas, piojos, saltamontes, langostas, grillos, pulgas, trips, colmenares, ácaros, garrapatas, nematodos y symphylans.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas en **Phyla Nematoda y/o Arthropoda**.

50 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas en **Subphyla Chelicerata, Myriapoda, y/o Hexapoda**.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas en las clases de **Arácnidos, Sínfilos, y/o Insectos**.

55 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Anoplura**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Haematopinus* spp.,

Hoplopleura spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., y *Polyplax* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Haematopinus asini*, *Haematopinus suis*, *Linognathus setosus*, *Linognathus ovillus*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus*, y *Pthirus pubis*.

- 5 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas in the order **Coleópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides* spp., *Agriotes* spp., *Anthonomus* spp., *Apion* spp., *Apogonia* spp., *Aulacophora* spp., *Bruchus* spp., *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp., *Ceutorhynchus* spp., *Chaetocnema* spp., *Colaspis* spp., *Ctenicera* spp., *Curculio* spp., *Ciclocephala* spp., *Diabrotica* spp., *Hypera* spp., *Ips* spp., *Lyctus* spp., *Megascelis* spp., *Meligethes* spp., *Otiorhynchus* spp., *Pantomorus* spp., *Phyllophaga* spp., *Phyllotreta* spp., *Rhizotrogus* spp., *Rhynchites* spp., *Rhynchophorus* spp.,
10 *Scolytus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sitophilus* spp., y *Tribolium* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides obtectus*, *Agrilus planipennis*, *Anoplophora glabripennis*, *Anthonomus grandis*, *Ataenius spretulus*, *Atomaria linearis*, *Bothynoderes punctiventris*, *Bruchus pisorum*, *Callosobruchus maculatus*, *Carpophilus hemipterus*, *Cassida vittata*, *Cerotoma trifurcata*, *Ceutorhynchus assimilis*, *Ceutorhynchus napi*, *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmosus*, *Conotrachelus nenuphar*, *Cotinis nitida*, *Crioceris asparagi*,
15 *Cryptolestes ferrugineus*, *Cryptolestes pusillus*, *Cryptolestes turcicus*, *Cylindrocopturus adspersus*, *Deporaus marginatus*, *Dermestes lardarius*, *Dermestes maculatus*, *Epilachna varivestis*, *Faustinus cubae*, *Hylobius pales*, *Hypera postica*, *Hypothenemus hampei*, *Lasioderma serricorne*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus oyzophilus*, *Maecolaspis jolivetii*, *Melanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *oocytes rhinoceros*, *oyzaephilus mercator*, *oyzaephilus surinamensis*, *Oulema melanopus*, *Oulema ozyae*, *Phyllophaga cuyabana*, *Popillia japonica*, *Prostephanus truncatus*,
20 *Rhyzopertha dominica*, *Sitona lineatus*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus ozyae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*, *Tribolium castaneum*, *Tribolium confusum*, *Trogoderma variabile*, y *Zabrus tenebrioides*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Dermápteros**.

- 25 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Blattaria**. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*, y *Supella longipalpa*.

- 30 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Dípteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Aedes* spp., *Agromyza* spp., *Anastrepha* spp., *Anopheles* spp., *Bactrocera* spp., *Ceratitidis* spp., *Chrysops* spp., *Cochliomyia* spp., *Contarinia* spp., *Culex* spp., *Dasineura* spp., *Delia* spp., *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Hylemyia* spp., *Liriomyza* spp., *Musca* spp., *Phorbia* spp., *Tabanus* spp., y *Tipula* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Agromyza frontella*, *Anastrepha suspensa*, *Anastrepha ludens*, *Anastrepha obliqua*, *Bactrocera cucurbitae*,
35 *Bactrocera dorsalis*, *Bactrocera invadens*, *Bactrocera zonata*, *Ceratitidis capitata*, *Dasineura brassicae*, *Delia platura*, *Fannia canicularis*, *Fannia scalaris*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans*, *Hypoderma lineatum*, *Liriomyza brassicae*, *Melophagus ovinus*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Oestrus ovis*, *Oscine/la fait*, *Pegomya betae*, *Psila rosae*, *Rhagoletis cerasi*, *Rhagoletis pomonella*, *Rhagoletis mendax*, *Sitodiplosis mosellana*, y *Stomoxys calcitrans*.

- 40 En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Hemípteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrophora* spp., *Aphis* spp., *Bemisia* spp., *Ceroplastes* spp., *Chionaspis* spp., *Chrysomphalus* spp., *Coccus* spp., *Empoasca* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lagynotomus* spp., *Lygus* spp., *Macrosiphum* spp., *Nephotettix* spp., *Nezara* spp., *Philaenus* spp., *Phytocoris* spp., *Piezodorus* spp., *Planococcus* spp., *Pseudococcus* spp.,
45 *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Therioaphis* spp., *Toumeyella* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Triatoma* spp. y *Unaspis* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acrosternum hilare*, *Acyrtosiphon pisum*, *Aleyrodes proletella*, *Aleurodicus dispersus*, *Aleurothrixus floccosus*, *Amrasca biguttula biguttula*, *Aonidiella aurantii*, *Aphis gossypii*, *Aphis glycines*, *Aphis pomi*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci*, *Blissus leucopterus*, *Brachycorynella asparagi*, *Brevinnia rehi*, *Brevicoryne brassicae*, *Calocoris norvegicus*, *Ceroplastes rubens*, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Diuraphis noxia*, *Diaphorina citri*, *Dysaphis plantaginea*, *Dysdercus suturellus*, *Edessa mediatubunda*, *Eriosoma lanigerum*, *Eurygaster maura*, *Euschistus heros*, *Euschistus servus*, *Helopeltis antonii*, *Helopeltis theivora*, *Icerya purchasi*, *Idioscopus nitidulus*, *Laodelphax striatellus*, *Leptocorisa oatorius*, *Leptocorisa varicornis*, *Lygus hesperus*, *Macronellicoccus hirsutus*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum granarium*, *Macrosiphum rosae*, *Macrostelus quadrilineatus*, *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum*, *Mictis longicornis*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cinctipes*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula*, *Nilaparvata lugens*, *Parlatoria pergandii*, *Parlatoria ziziphi*, *Peregrinus maidis*, *Phylloxera vitifoliae*, *Physokermes piceae*, *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildinii*, *Poecilocapsus lineatus*, *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Pseudococcus brevipes*,
50 *Quadraspidiotus perniciosus*, *Rhopalosiphum maidis*, *Rhopalosiphum padi*, *Saissetia oleae*, *Scaptocoris castanea*, *Schizaphis graminum*, *Sitobion avenae*, *Sogatella furcifera*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Trialeurodes abutiloneus*,
55 *Unaspis yanonensis*, y *Zulia entrerriana*.

- 60

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Himenópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Acromyrmex* spp., *Atta* spp., *Camponotus* spp., *Diprion* spp., *Formica* spp., *Monomorium* spp., *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Polistes* spp., *Solenopsis* spp., *Vespula* spp., y *Xylocopa* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Athalia rosae*, *Atta texana*, *Iridomyrmex humilis*, *Monomorium minimum*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis molesta*, *Solenopsis richteri*, *Solenopsis xyloni*, y *Tapinoma sessile*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Isópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Coptotermes* spp., *Cornitermes* spp., *Cryptotermes* spp., *Heterotermes* spp., *Kaloterms* spp., *Incisitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Marginitermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Procomitermes* spp., *Reticulitermes* spp., *Schedorhinotermes* spp., y *Zootermopsis* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchi*, *Coptotermes formosanus*, *Heterotermes aureus*, *Microtermes obesi*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, y *Reticulitermes virginicus*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Lepidópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Adoxophyes* spp., *Agrotis* spp., *Argyrotaenia* spp., *Cacoecia* spp., *Caloptilia* spp., *Chilo* spp., *Chrysodeixis* spp., *Colias* spp., *Crambus* spp., *Diaphania* spp., *Diatraea* spp., *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Epimecis* spp., *Feltia* spp., *Gortyna* spp., *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Indarbela* spp., *Lithocolletis* spp., *Loxagrotis* spp., *Malacosoma* spp., *Peridroma* spp., *Phyllonorycter* spp., *Pseudaletia* spp., *Sesamia* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., y *Yponomeuta* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Achaea janata*, *Adoxophyes oana*, *Agrotis ipsilon*, *Alabama argillacea*, *Amorbia cuneana*, *Amyelois transitella*, *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella*, *Anomis sabulifera*, *Anticarsia gemmatalis*, *Archips argyrospila*, *Archips rosana*, *Argyrotaenia citrana*, *Autographa gamma*, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara*, *Bucculatrix thurberiella*, *Capua reticulana*, *Carposina niponensis*, *Chlumetia transversa*, *Choristoneura rosaceana*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Conopomorpha cramerella*, *Cossus cossus*, *Cydia caryana*, *Cydia funebrana*, *Cydia molesta*, *Cydia nigricana*, *Cydia pomonella*, *Darna diducta*, *Diatraea saccharalis*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*, *Earias vittella*, *Ecdytolopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus*, *Ephestia cautella*, *Ephestia elutella*, *Ephestia kuehniella*, *Epinotia aporema*, *Epiphyas postvittana*, *Erionota thrax*, *Eupoecilia ambiguella*, *Euxoa auxiliaris*, *Grapholita molesta*, *Hedylepta indicata*, *Helicoverpa armigera*, *Helicoverpa zea*, *Heliothis virescens*, *Hellula undalis*, *Keiferia lycopersicella*, *Leucinodes obonalis*, *Leucoptera coffeella*, *Leucoptera malifoliella*, *Lobesia botrana*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria dispar*, *Lyonetia clerkella*, *Mahasena corbeti*, *Mamestra brassicae*, *Maruca testulalis*, *Metisa plana*, *Mythimna unipuncta*, *Neoleucinodes elegantalis*, *Nymphula depunctalis*, *Operophtera brumata*, *Ostrinia nubilalis*, *Oxidia vesulia*, *Pandemis cerasana*, *Pandemis heparana*, *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Perileucoptera coffeella*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella*, *Pieris rapae*, *Plathypena scabs*, *Plodia interpunctella*, *Plutella xylostella*, *Polychrosis viteana*, *Prays endocarps*, *Prays oleae*, *Pseudaletia unipuncta*, *Pseudoplusia includens*, *Rachiplusia nu*, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pillariana*, *Spodoptera exigua*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera eridania*, *Thecla basilides*, *Tineola bisselliella*, *Trichoplusia ni*, *Tuta absoluta*, *Zeuzera coffeae*, y *Zeuzera pirina*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Mallophaga**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Anaticola* spp., *Bovicola* spp., *Chelopistes* spp., *Goniodes* spp., *Menacanthus* spp., y *Trichodectes* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Bovicola bovis*, *Bovicola caprae*, *Bovicola ovis*, *Chelopistes meleagridis*, *Goniodes dissimilis*, *Goniodes gigas*, *Menacanthus straminaus*, *Menopon gallinae*, y *Trichodectes canis*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **ortópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Melanoplus* spp., y *Pterophylla* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Anabrus simplex*, *Gryllotalpa africana*, *Gryllotalpa australis*, *Gryllotalpa brachyptera*, *Gryllotalpa hexadactyla*, *Locusta migratoria*, *Microcentrum retinerve*, *Schistocerca gregaria*, y *Scudderia furcata*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Sifonápteros**. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Ceratophyllus gallinae*, *Ceratophyllus niger*, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, y *Pulex irritans*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Tisanópteros**. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Caliothrips* spp., *Frankliniella* spp., *Scirtothrips* spp., y *Thrips* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella schultzei*, *Frankliniella williamsi*, *Heliothrips haemorrhoidalis*, *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips citri*, *Scirtothrips dorsalis*, y *Taeniothrips rhopalantennalis*, *Thrips hawaiiensis*, *Thrips nigropilosus*, *Thrips orientalis*, *Thrips tabaci*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden

Thysanura. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Lepisma* spp. y *Thermobia* spp.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas del orden **Acarina.** Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Acarus* spp., *Aculops* spp., *Boophilus* spp., *Demodex* spp., *Dermacentor* spp., *Epitrimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp., *Panonychus* spp., *Rhizoglyphus* spp., y *Tetranychus* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acarapis woodi*, *Acarus siro*, *Aceria mangiferae*, *Aculops lycopersici*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali*, *Amblyomma americanum*, *Brevipalpus obovatus*, *Brevipalpus phoenicis*, *Dermacentor variabilis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Eotetranychus carpini*, *Notoedres cati*, *Oligonychus coffeae*, *Oligonychus ilicis*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Sarcoptes scabiei*, *Tegolophus perseiflorae*, *Tetranychus urticae*, y *Varroa destructor*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro may be used to control pest of the order **Symphyla.** Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita, *Scutigereilla immaculata*.

En otra realización, las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar para controlar plagas de **Phylum Nematoda.** Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Aphelenchoides* spp., *Belonolaimus* spp., *Criconemella* spp., *Ditylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Hirschmanniella* spp., *Hoplolaimus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., y *Radopholus* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Diriofilaria immitis*, *Heterodera zaeae*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Onchocerca volvulus*, *Radopholus similis*, y *Rotylenchulus reniformis*.

Para obtener información adicional, consulte el "HANDBOOK OF PEST CONTROL - THE BEHAVIOR, LIFE HISTORY, y CONTROL OF HOUSEHOLD PESTS" por Arnold Mallis, novena edición, copyright 2004 por GIE Media Inc.

APLICACIONES

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se usan generalmente en cantidades de aproximadamente 0,01 gramos por hectárea a aproximadamente 5000 gramos por hectárea para proporcionar control. Se prefieren generalmente cantidades de aproximadamente 0,1 gramos por hectárea a aproximadamente 500 gramos por hectárea, y en general son más preferidas cantidades de aproximadamente 1 gramo por hectárea a aproximadamente 50 gramos por hectárea.

El área a la que se aplica una molécula de Fórmula uno puede ser cualquier área habitada (o quizás habitada, o atravesada por) una plaga, por ejemplo: donde cultivos, árboles, frutas, cereales, especies forrajeras, vides, plantas de césped y plantas ornamentales, están creciendo; donde están residiendo animales domesticados; superficies interiores o exteriores de construcciones (como los lugares donde se almacenan los granos), materiales de construcción utilizados en construcciones (como la madera impregnada) y el suelo alrededor de las construcciones. Las áreas de cultivo particulares para usar una molécula de Fórmula uno incluyen áreas donde manzanas, maíz, girasoles, algodón, soja, canola, trigo, arroz, sorgo, cebada, avena, papas, hongos, alfalfa, lechuga, fresas, tomates, pimientos, crucíferas, peras, tabaco, almendras, remolacha azucarera, frijoles y otros cultivos valiosos están creciendo o sus semillas van a ser plantadas. También es ventajoso usar sulfato de aluminio con una molécula de Fórmula uno cuando se cultivan varias plantas.

El control de plagas generalmente significa que las poblaciones de plagas, la actividad de plagas, o ambas, se reducen en un área. Esto puede ocurrir cuando: las poblaciones de plagas son rechazadas de un área; cuando las plagas están incapacitadas en o alrededor de un área; o las plagas son exterminadas, en su totalidad, o en parte, en o alrededor de un área. Por supuesto, puede ocurrir una combinación de estos resultados. En general, las poblaciones de plagas, la actividad, o ambos, se reducen deseablemente más del cincuenta por ciento, preferiblemente más del 90 por ciento. En general, el área no está en o sobre un ser humano; en consecuencia, el locus generalmente es un área no humana.

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden usar en mezclas, aplicadas simultáneamente o secuencialmente, solas o con otros compuestos para mejorar el vigor de la planta (por ejemplo, para desarrollar un mejor sistema de raíces, para resistir condiciones de crecimiento estresantes). Tales otros compuestos son, por ejemplo, compuestos que modulan los receptores de etileno de las plantas, más notablemente el 1-metilciclopropeno (también conocido como 1-MCP).

Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro se pueden aplicar a las partes foliares y fructíferas de las plantas para controlar las plagas. Las moléculas entrarán en contacto directo con la plaga, o la plaga consumirá el pesticida al comer hojas, masa de fruta o extraer savia, que contiene el pesticida. Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden aplicar al suelo, y cuando se aplican de esta manera, las plagas que se alimentan de raíces y tallos se pueden controlar. Las raíces pueden absorber una molécula llevándola a las partes foliares de la planta para controlar las plagas que se alimentan de savia y que mastican el suelo.

En general, con los cebos, los cebos se colocan en el suelo donde, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con el cebo y/o sentirse atraídas por él. Los cebos también se pueden aplicar a la superficie de un edificio

(horizontal, vertical, o superficie inclinada) donde, por ejemplo, hormigas, termitas, cucarachas y moscas, pueden entrar en contacto con el cebo y/o ser atraídos por él. . Los cebos pueden comprender una molécula de Fórmula uno.

5 Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden encapsularse adentro, o colocarse en la superficie de una cápsula. El tamaño de las cápsulas puede variar desde el tamaño del nanómetro (aproximadamente 100-900 nanómetros de diámetro) hasta el tamaño micrométrico (aproximadamente 10-900 micras de diámetro).

Debido a la habilidad única de los huevos de algunas plagas para resistir ciertos pesticidas, pueden ser deseables aplicaciones repetidas de las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro para controlar las larvas recién emergidas.

10 El movimiento sistémico de plaguicidas en las plantas se puede utilizar para controlar las plagas en una parte de la planta aplicando (por ejemplo, rociando un área) las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro en una porción diferente de la planta. Por ejemplo, el control de los insectos que se alimentan de las hojas se puede lograr mediante el riego por goteo o la aplicación a surcos, tratando el suelo por ejemplo antes de la siembra del suelo, o tratando las semillas de una planta antes de plantar.

15 El tratamiento de semillas puede aplicarse a todo tipo de semillas, incluidas aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente modificadas para expresar rasgos especializados. Los ejemplos representativos incluyen aquellos que expresan proteínas tóxicas para plagas de invertebrados, tal como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, aquellos que expresan resistencia a herbicidas, como la semilla "Roundup Ready", o aquellos con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición, resistencia a la sequía, o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, tales tratamientos de semillas con las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para resistir condiciones de crecimiento estresantes. Esto da como resultado una planta más saludable y más vigorosa, que puede conducir a mayores rendimientos en el momento de la cosecha. En general, se espera que alrededor de 1 gramo de las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro a aproximadamente 500 gramos por 100.000 semillas brinden buenos beneficios, se espera que cantidades de aproximadamente 10 gramos a aproximadamente 100 gramos por 100.000 semillas proporcionen mejores beneficios. Se espera que las cantidades de aproximadamente 25 gramos a aproximadamente 75 gramos por 100.000 semillas proporcionen incluso mejores beneficios.

30 Debería ser fácilmente evidente que las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro puedan usarse sobre, en, o alrededor de plantas genéticamente modificadas para expresar rasgos especializados, tales como *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, o aquellas que expresan resistencia a herbicidas, o aquellos con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso.

35 Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro pueden usarse para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo del mantenimiento de animales no humanos. Se aplican las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro, tal como por administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, por aplicación dérmica en forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, vertido, manchado, espolvoreado, y por administración parenteral en forma de, por ejemplo, una inyección.

40 Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro también pueden emplearse ventajosamente en la ganadería, por ejemplo, ganado vacuno, ovino, porcino, pollos y gansos. También se pueden emplear ventajosamente en mascotas tales como caballos, perros y gatos. Las plagas particulares para controlar serían las pulgas y garrapatas que son molestas para tales animales. Las formulaciones adecuadas se administran en forma oral a los animales con el agua apta para consumo disponible. Las dosificaciones y formulaciones que son adecuadas dependen de la especie.

Las moléculas de Fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar para controlar gusanos parásitos, especialmente del intestino, en los animales mencionados anteriormente.

45 Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro también pueden emplearse en procedimientos terapéuticos para la atención de la salud humana. Dichos procedimientos incluyen, pero se limitan a, administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, y por aplicación dérmica.

50 Las plagas en todo el mundo han estado migrando a nuevos entornos (para dicha plaga) y luego se han convertido en una nueva especie invasora en dicho entorno nuevo. Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro también se pueden usar en estas nuevas especies invasoras para controlarlas en dicho entorno nuevo.

55 Las moléculas de fórmula uno, dos, tres y cuatro también pueden usarse en un área donde las plantas, tal como los cultivos, están creciendo (por ejemplo, pre-siembra, siembra, precosecha) y donde hay niveles bajos (incluso sin presencia real) de plagas que pueden dañar comercialmente tales plantas. El uso de tales moléculas en tal área es para beneficiar a las plantas que crecen en el área. Dichos beneficios pueden incluir, entre otros, mejorar la salud de una planta, mejorar el rendimiento de una planta (por ejemplo, aumentar la biomasa y/o aumentar el contenido de ingredientes valiosos), mejorar el vigor de una planta (por ejemplo, mejorar el crecimiento de la planta y/o hojas más verdes), mejorar la calidad de una planta (por ejemplo, mejorar el contenido o la composición de ciertos ingredientes),

y mejorar la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico de la planta.

- Antes de que un plaguicida pueda ser usado o vendido comercialmente, dicho plaguicida se somete a largos procesos de evaluación por parte de varias autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Los requisitos de datos voluminosos son especificados por las autoridades reguladoras y deben abordarse a través de la generación y presentación de datos por el registrante del producto o por un tercero en nombre del registrante del producto, a menudo utilizando una computadora con conexión a la World Wide Web. Estas autoridades gubernamentales luego revisan dichos datos y si se concluye una determinación de seguridad, brindan al potencial usuario o vendedor la aprobación de registro del producto. A partir de entonces, en esa localidad donde se concede el registro del producto, dicho usuario o vendedor puede usar o vender dicho plaguicida.
- 5 Se puede probar una Fórmula uno, dos, tres y cuatro para determinar su eficacia contra las plagas. Además, se pueden realizar estudios de modo de acción para determinar si dicha molécula tiene un modo de acción diferente al de otros plaguicidas. A partir de entonces, dichos datos adquiridos pueden difundirse, tal como por Internet, a terceros.
- 10 Los encabezados de este documento son solo para su comodidad y no deben utilizarse para interpretar ninguna parte de este documento.
- 15

SECCIÓN DE TABLAS

| Tabla de clasificación de BAW & CEW | |
|--|----------------------|
| % Control (o Mortalidad) | Clasificación |
| 50-100 | A |
| Mas de 0 – Menos de 50 | B |
| No probado | C |
| Ninguna actividad observada en este bioensayo | D |

| Tabla de clasificación de GPA | |
|---|----------------------|
| % Control (o Mortalidad) | Clasificación |
| 80-100 | A |
| Mas de 0 – Menos de 80 | B |
| No probado | C |
| Ninguna actividad observada en este bioensayo | D |

Tabla: Resultados biológicos

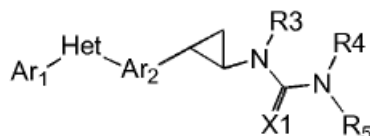
| Número de Compuesto | % de mortalidad de BAW 50 µg/cm² | % de mortalidad de CEW 50 µg/cm² | % de mortalidad de GPA 200 ppm |
|----------------------------|--|--|---------------------------------------|
| 2 | A | A | B |
| 3 | A | A | B |
| 4 | A | A | D |
| 5 | A | A | D |
| 6 | A | A | B |
| 7 | A | A | D |
| 8 | A | A | B |
| 9 | A | A | D |

ES 2 662 569 T3

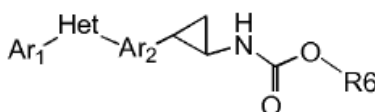
| | | | |
|----|---|----------|---|
| 10 | A | A | B |
| 11 | A | A | B |
| 12 | A | A | B |
| 13 | A | A | D |
| 14 | A | A | B |
| 15 | C | C | B |
| 16 | C | C | D |
| 17 | A | A | D |
| 18 | D | B | D |
| 19 | D | A | B |
| 20 | A | A | B |
| 21 | A | A | D |
| 22 | A | A | D |
| 23 | D | A | B |
| 24 | A | D | B |
| 25 | D | D | B |
| 26 | A | B | D |
| 27 | B | A | D |
| 28 | D | D | B |
| 29 | A | A | D |
| 30 | D | D | B |
| 31 | D | D | D |
| 32 | D | A | B |

REIVINDICACIONES

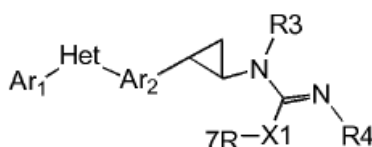
1. Una composición plaguicida que comprende una molécula de acuerdo a la Fórmula una, dos, tres o cuatro



"Fórmula uno"

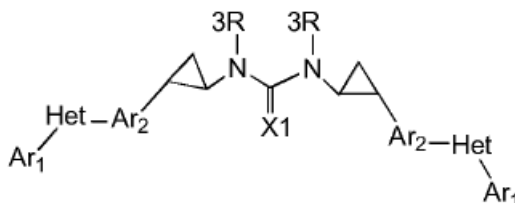


"Fórmula dos"



"Fórmula tres"

o



"Fórmula cuatro"

donde:

(a) Ar₁ es (cada uno independientemente)

(1) furanilo, fenilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, o

(2) furanilo sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, o tienilo sustituido,

donde dicho furanilo sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, cicloalcoxi C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆), C(=O)O(alquilo C₁-C₆), C(=O)(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)O(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)O(cicloalquilo C₃-C₆), C(=O)(alquenilo C₂-C₆), C(=O)O(alquenilo C₂-C₆), (alquil C₁-C₆)O(alquilo C₁-C₆), (alquil C₁-C₆)S(alquilo C₁-C₆), C(=O)(alquil C₁-C₆)C(=O)O(alquilo C₁-C₆), fenilo, fenoxi, fenilo sustituido, y fenoxi sustituido,

donde dicho fenilo sustituido y fenoxi sustituido tienen uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, halocicloalquilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₃-C₆, halocicloalcoxi C₃-C₆, hidroxialcoxi C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, S(=O)_n(alquilo C₁-C₆), S(=O)_n(haloalquilo C₁-C₆), OSO₂(alquilo C₁-C₆), OSO₂(haloalquilo C₁-C₆), C(=O)NR_xR_y, (alquilo C₁-C₆)NR_xR_y, C(=O)(alquilo C₁-C₆),

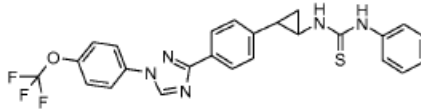
independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o NR_xR_y,

– dicho R6 es alquilo C₁-C₆ o fenilo donde cada uno están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, Het, o fenilo, o

5 – dicho R7 es (alquil C₁-C₆)OC(=O)(alquilo C₁-C₆).

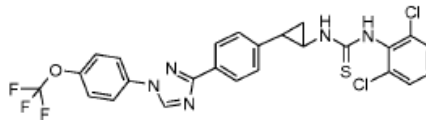
5. Una composición plaguicida según la reivindicación 1 donde dicha molécula tiene una de las siguientes estructuras

(Compuesto 1)

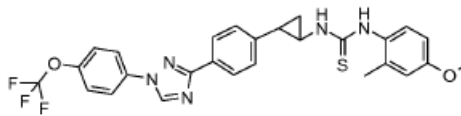


10

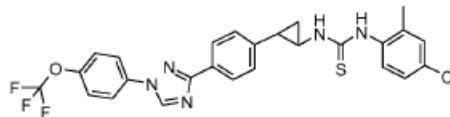
(Compuesto 2)



(Compuesto 3)

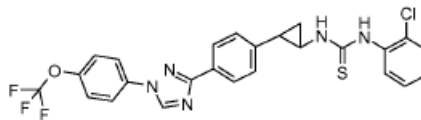


(Compuesto 4)

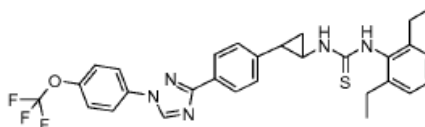


15

(Compuesto 5)

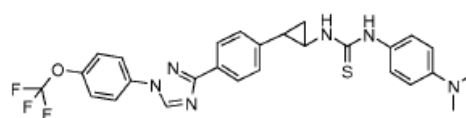


(Compuesto 6)

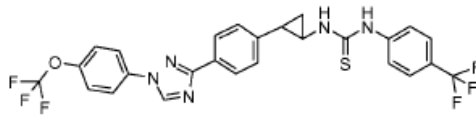


20

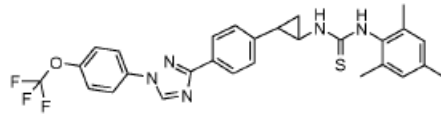
(Compuesto 7)



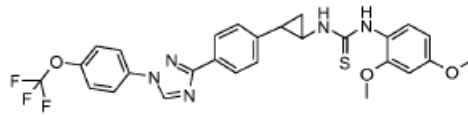
(Compuesto 8)



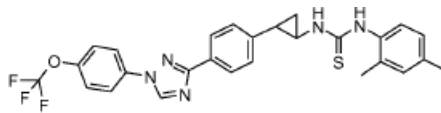
(Compuesto 9)



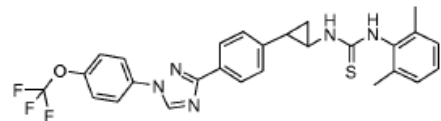
(Compuesto 10)



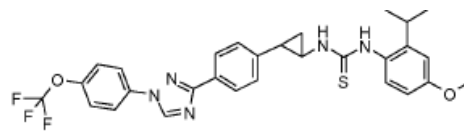
(Compuesto 11)



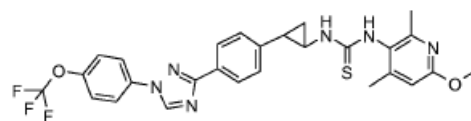
(Compuesto 12)



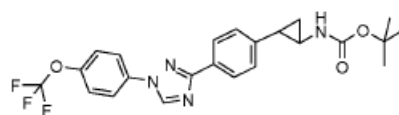
(Compuesto 13)



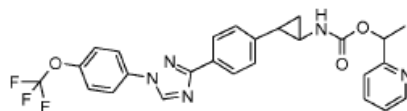
(Compuesto 14)



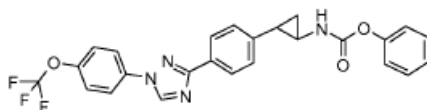
(Compuesto 17)



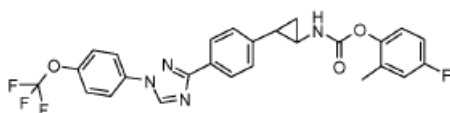
(Compuesto 20)



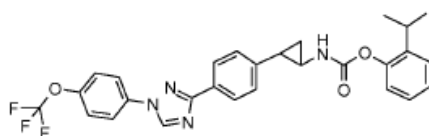
(Compuesto 21)



(Compuesto 22)



(Compuesto 29)



- 5
6. Un método plaguicida que comprende aplicar una composición plaguicida que comprende una molécula según la reivindicación 1 a un área para controlar una plaga, en una cantidad suficiente para controlar dicha plaga.
7. Un método plaguicida según la reivindicación 6 donde dicha plaga es gusano soldado de remolacha (BAW), gusano de maíz (CEW), o áfido de durazno verde (GPA).
8. Un método plaguicida según la reivindicación 6 cuando dicha área es un área donde las manzanas, maíz, algodón, soja, colza, trigo, arroz, sorgo, cebada, avena, papas, naranjas, alfalfa, lechuga, fresas, tomates, pimientos, crucíferas, peras, tabaco, almendras, remolachas azucareras, o frijoles, están creciendo, o sus semillas serán plantadas.
9. Una sustancia plaguicida según la reivindicación 6 que comprende una sal de adición de ácido aceptable para uso plaguicida, un derivado de sal, un solvato, un derivado de éster, un polimorfo de dicha molécula o donde dicha molécula tiene al menos una H que es ²H o en al menos un C es ¹⁴C.
10. Una composición plaguicida según la reivindicación 1 que comprende al menos otro compuesto seleccionado del Grupo Insecticida, Grupo Acaricida, Grupo Nematicidas, Grupo Funguicida, Grupo Herbicida, Grupo AI, o Grupo Sinérgico, preferiblemente que comprende una molécula de acuerdo con la reivindicación 6 y uno o más compuestos seleccionados del Grupo Insecticida, Grupo Acaricida, Grupo Nematicidas, Grupo Funguicida, Grupo Herbicida, Grupo AI, o Grupo Sinérgico, más preferiblemente que comprende una molécula de acuerdo con la reivindicación 6 y una molécula que tiene un modo de acción seleccionado de inhibidor de acetilcolinesterasa, modulador de canales de sodio, inhibidor de la biosíntesis de quitina, antagonista de los canales de cloruros modulados por GABA, agonista del canal de cloruro modulado por GABA y glutamato, agonista del receptor de acetilcolina, inhibidor de MET I, inhibidor de ATPasa estimulado por Mg, receptor de acetilcolina nicotínico, disruptor de membrana Midgut, disruptor de fosforilación oxidativa y receptor de rianodina (RyRs).
11. Una composición plaguicida según la reivindicación 1 que comprende una molécula según la reivindicación 1 y una semilla, preferiblemente cuando dicha semilla ha sido genéticamente modificada para expresar uno o más rasgos especializados.
12. Un método plaguicida que comprende aplicar una plaguicida según la reivindicación 1 a una planta modificada genéticamente que ha sido modificada genéticamente para expresar uno o más rasgos especializados.
13. Una sustancia plaguicida según la reivindicación 1 para controlar endoparásitos, ectoparásitos, o ambos en un animal no humano mediante administración oral, aplicación dérmica o administración parenteral.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30