(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 675 119**

(51) Int. CI.:

C07C 69/67 (2006.01)
A01P 19/00 (2006.01)
A01N 37/06 (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
A01N 37/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2010 PCT/NZ2010/000217**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.05.2011 WO11053168**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2010 E 10827208 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018 EP 2493842**

(54) Título: **Derivados de crisantemilo como agente atrayente de chanchitos blancos**

(30) Prioridad:

30.10.2009 NZ 58085209

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2018

(73) Titular/es:

THE NEW ZEALAND INSTITUTE FOR PLANT AND FOOD RESEARCH LIMITED (100.0%)
Mt Albert Research Centre, 120 Mt Albert Road, Sandringham
Auckland, 1025, NZ

(72) Inventor/es:

EL-SAYED, ASHRAF M.;
BERGMANN, JAN HEINRICH ALBRECHT y
UNELUIS, CARL RIKARD

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

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

Derivados de crisantemilo como agente atrayente de chanchitos blancos

1. CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos para usar como agentes atrayentes de chanchitos blancos y a métodos de control y monitoreo de poblaciones de chanchitos blancos usando los compuestos atrayentes de la invención.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los chanchitos blancos (o pulgones lanudos) son cóccidos que atacan a varias especies de plantas, incluidos cultivos de importancia económica. Son pequeños con una cubierta peluda y cerosa que repele el agua. Se reproducen rápidamente, generalmente poniendo sus huevos bajo un recubrimiento similar al algodón. Los chanchitos blancos son polífagos y pueden inyectar toxinas y patógenos a la epidermis de la planta, lo que resulta en la propagación de virus.

Los métodos no químicos de control incluyen eliminar físicamente los insectos de las plantas, pulverizándolos con chorros de agua y podando la planta infestada. Sin embargo, estos métodos no son adecuados para usar con cultivos hortícolas a gran escala.

Los insecticidas en base a compuestos de organofósforo pueden ser efectivos pero el recubrimiento lanudo y ceroso de los chanchitos blancos es difícil de penetrar para los insecticidas de contacto. Además, los insectos a menudo viven dentro de grietas y hendiduras profundas en la planta o dentro de los racimos de frutas donde los insecticidas pueden no alcanzar. Para peor, muchas cepas de chanchitos blancos han desarrollado resistencia a los insecticidas químicos.

El chanchito blanco algodonoso, *Pseudococcus calceolariae,* se alimenta de una variedad de plantas huéspedes, incluidos cítricos, palta, bayas, caña de azúcar, cacao, uva y manzana. Además de la malformación de frutas, brotes y hojas causada por las toxinas inyectadas, el chanchito blanco algodonoso también puede afectar la calidad de la fruta al excretar mielato que facilita el desarrollo de hongos.

En Nueva Zelanda, el chanchito blanco algodonoso es un vector del virus asociado al enrollado de la hoja de la uva tipo 3 (GLRaV-3) (Petersen & Charles 1997), que provoca importantes bajas en los parámetros cuantitativos y cualitativos del rendimiento de la vid. Debido a las restricciones de cuarentena impuestas por varios países, la presencia del chanchito blanco algodonoso puede causar pérdidas económicas importantes a los exportadores de fruta. HO *et al* identifican y sintetizan la feromona del sexo del chanchito blanco de Madeira, *Phenacoccus Madeirensis Green* (*Journal of Chemical Ecology*, 2009, vol. 35, páginas 724-732).

Como resultado del aumento de las temperaturas globales, los insectos, incluidos los chanchitos blancos, están expandiendo sus variedades hacia nuevos hábitats, aumentando las pérdidas económicas causadas por los insectos. Por lo tanto, son necesarios en todo el mundo métodos efectivos para controlar y monitorear los chanchitos blancos.

La presente invención tiene como objeto proporcionar un método efectivo de control de chanchitos blancos o al menos ofrecerle al público una opción útil.

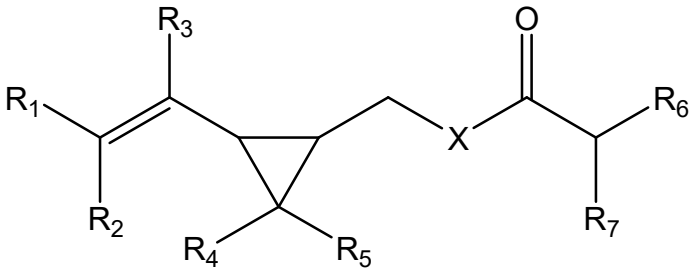
3. COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Las feromonas de insectos son químicos volátiles que los insectos usan para localización de pares y otros fines fundamentales para sus vidas.

Recientemente, los investigadores encontraron que las feromonas de chanchitos blancos pueden proporcionar medios económicos y convenientes para detectar las infestaciones con chanchitos blancos y monitorear los cambios en la población. Las feromonas de chanchitos blancos atraen intensamente a los chanchitos blancos machos. Esta atracción puede usarse para atraer a los machos hacia trampas donde se los puede matar por contacto con insecticidas u otros medios. Las feromonas también pueden usarse para alterar el apareamiento de los chanchitos blancos.

La feromona para el chanchito blanco algodonoso ha sido identificada como 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo (2-acetoxi-3-metilbutanoato de 2,2-dimetil-3-(2-metilprop-l-enil)ciclopropil)metilo). Por consiguiente, este compuesto y sus derivados pueden ser útiles en métodos para controlar y monitorear las poblaciones de chanchitos blancos, en particular chanchitos blancos algodonosos.

En un aspecto, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula I o una sal del mismo



(I)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de

- alquilo(C_1 – C_{12}),
- alquenilo(C_2 – C_{12}),
- alquinilo(C_2 – C_{12}),
- arilo,
- heteroarilo,
- arilalquilo(C_1 – C_{12}),
- heteroarilalquilo,
- heterociclo,
- heterocicloalquilo,
- haloalquilo(C_1 – C_{12}),
- $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)OR_a$, $-SR_a$,-$S(=O)R_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2R_a$, $-S(=O)_2OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_{12}), alquenilo(C_1-C_{12}), alquinilo(C_1-C_{12}), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano y haloalquilo(C_1 – C_{12});

en donde cada uno de R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que comprende

- alquilo(C_1 – C_{12}),
- alquenilo(C_2 – C_{12}),
- alquinilo(C_2 – C_{12}),
- arilo,
- heteroarilo,
- arilalquilo(C_1 – C_{12}),
- heteroarilalquilo,
- heterociclo,
- heterocicloalquilo,
- halo,
- hidroxilo,
- nitro,

- ciano,
- haloalquilo(C_1 – C_{12}),
- $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-NR_aSO_2R_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)OR_a$, $-SR_a$, $-S(=O)R_a$, $-S(=O)_2R_a$, $-OS(=O)_2R_a$, $-S(=O)_2OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_{12}), alquenilo(C_1 – C_{12}), alquinilo(C_1 – C_{12}), arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano y haloalquilo(C_1 – C_{12})

y

R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de:

- hidrógeno,
- halo,
- hidroxilo,
- nitro y
- ciano;

R_7 se selecciona de halo, haloalquilo(C_1 – C_{12}), hidroxilo, $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$,

$-NR_aC(=O)NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$,

$-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1 – C_{12}), alquenilo(C_1 – C_{12}),

alquinilo(C_1 – C_{12}), arilo, arilalquilo(C_1 – C_{12}), heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, hidroxilo, halo, nitro, ciano, haloalquilo(C_1 – C_{12}); y

X se selecciona de -O-, -S- o $-NR_a$- donde R_a es como se definió anteriormente. Preferiblemente R_a es hidrógeno.

En una realización R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

- hidrógeno,
- alquilo(C_1 – C_{12}),
- alquenilo(C_1 – C_{12}),
- alquinilo(C_1 – C_{12}),
- arilo,
- heteroarilo,
- arilalquilo(C_1 – C_{12}),
- halo,
- hidroxilo,
- haloalquilo(C_1 – C_{12})
- $-NR_aR_b$, $-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)OR_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_{12}), arilo, arilalquilo, hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_{12}).

Preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de

- hidrógeno,
- alquilo(C_1 – C_8),
- alquenilo(C_2 – C_8),
- alquinilo(C_2 – C_8),

- arilo,
- halo,
- hidroxilo,
- haloalquilo(C_1 – C_8),
- $-NR_aR_b$, $-OR_a$, $-C(=O)R_a$, $-C(=O)OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-C(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)NR_aR_b$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_6), arilo, arilalquilo, hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_6).

Más preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, haloalquilo(C_1 – C_6), alquilo(C_1 – C_5) y alqueno(C_2 – C_5), preferiblemente alquilo(C_1 – C_5) e hidrógeno.

En una realización, R_1, R_2, R_4 y R_5 son metilo, R_3 es hidrógeno y R_6 es isopropilo.

En una realización, R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$, $-OC(=O)OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_8), alquenilo(C_2 – C_8), arilo, arilalquilo(C_1 – C_8), hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_8).

Preferiblemente, R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$ y $-OC(=O)R_a$, en donde R_a es alquilo(C_1 – C_8). Más preferiblemente, R_a es metilo.

En otra realización preferida R_7 es $–OC(=O)R_c$ donde R_c es metilo, etilo o propilo, preferiblemente metilo.

En una realización preferida, X es O.

En una realización, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5) y alquenilo(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$ y $-OC(=O)OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_8), alqueno(C_2 – C_8), arilo, arilalquilo(C_1 – C_8), hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_8); y X es O.

Preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$ y $-OC(=O)R_a$, en donde R_a es alquilo(C_1 – C_8) y X es O.

Más preferiblemente, R_1, R_2, R_4 y R_5 son independientemente metilo o halometilo, y R_3 es hidrógeno, R_6 es alquilo(C_1 – C_5); R_7 es $-OC(=O)R_a$ donde R_a es alquilo(C_1 – C_5) y X es O.

En una realización preferida, X es NH.

En una realización, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5) y alqueno(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$, $-OC(=O)R_a$, $-OC(=O)NR_aR_b$ y $-OC(=O)OR_a$, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_8), alquenilo(C_2 – C_8), arilo, arilalquilo(C_1 – C_8), hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_8); y X es NH.

Preferiblemente, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, $-OR_a$ y $-OC(=O)R_a$, en donde R_a es alquilo(C_1 – C_8) y X es NH.

Más preferiblemente, R_1, R_2, R_4 y R_5 son metilo o halometilo, y R_3 es hidrógeno, R_6 es alquilo(C_1 – C_5); R_7 es $-OC(=O)R_a$ donde R_a es alquilo(C_1 – C_5) y X es NH.

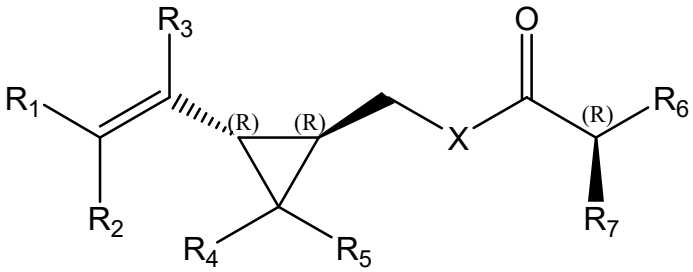
Preferiblemente R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son hidrógeno, metilo o etilo, R_6 es isopropilo, etilo, isobutilo o n-propilo y R_7 es etoxi, metoxi, acetiloxi o propioniloxi, y X es NH.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estereoquímica (*R,R*) en los átomos de carbono de ciclopropilo.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) tal como se definió anteriormente con la condición de que el compuesto no sea (*2S*)-acetoxi-3-metilbutanoato de (*1R, 3R*)-2,-2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) divulgado en la presente es un agente atrayente de chanchitos blancos, preferiblemente un agente atrayente del chanchito blanco algodonoso.

En otro aspecto, esta divulgación proporciona un compuesto de fórmula II o una sal del mismo



(II)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6 , R_7 y X son como se definió anteriormente.

En un aspecto, la invención proporciona el compuesto 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo (2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo). Preferiblemente, el compuesto es (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de ((*1R,3R*)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo. La invención se define por las reivindicaciones.

En otro aspecto, esta divulgación proporciona un método de sintetización del compuesto 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo, comprendiendo el método:

(a) acetilar ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico

(b) esterificar ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico con crisantemol.

En una realización, la etapa (b) se lleva a cabo convirtiendo el ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico en su haluro de ácido y acoplando el haluro de ácido con crisantemol.

En otra realización, la etapa (b) se lleva a cabo haciendo actuar ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico usando un agente de acoplamiento tal como DCC y haciendo reaccionar el compuesto activado con crisantemol.

En un aspecto, la invención proporciona una composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos que comprende 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo, preferiblemente (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de ((*1R,3R*)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo.

En una realización, la composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos se formula como un polvo, gránulos, una pasta, un líquido, incluido un líquido o aerosol pulverizable.

En una realización, la composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos incluye un insecticida. Preferiblemente, el insecticida es uno o más de buprofezín, piriproxifén, flonicamid, acetamiprid, dinotefurano, clotianidina, acefato, malatión, quinolfós, cloropirifós, profenofós, bendiocarb, bifentrín, clorpirifós, ciflutrín, diazinón, fenpropatrín, quinopreno y/o jabón o aceite insecticida.

En un aspecto, la invención proporciona un método de control o monitoreo de poblaciones de chanchitos blancos que comprende proporcionar un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones en una cantidad efectiva para atraer chanchitos blancos algodonosos.

En una realización, las poblaciones de chanchitos blancos se controlan interfiriendo en el apareamiento de los chanchitos blancos.

En otra realización, las poblaciones de chanchitos blancos algodonosos se controlan o monitorean atrayendo a los chanchitos blancos hacia un área u objeto que incluye un medio para atrapar, inmovilizar y/o matar a los chanchitos blancos algodonosos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para atraer chanchitos blancos algodonosos que comprende proporcionar un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones en una cantidad efectiva para atraer chanchitos blancos algodonosos.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para prevenir el daño a las plantas causado por chanchitos blancos algodonosos que comprende atraer a los chanchitos blancos lejos de las plantas proporcionando un agente atrayente de chanchitos blancos de acuerdo con las reivindicaciones en una cantidad efectiva para atraer a los chanchitos blancos algodonosos.

En los aspectos anteriores:

En una realización, el compuesto se proporciona con uno o más de otros agentes atrayentes de chanchitos blancos. Preferiblemente, el o los agentes atrayentes de chanchitos blancos son feromonas de chanchitos blancos.

En una realización, el compuesto se proporciona en una cantidad efectiva como atrayente de chanchitos blancos.

En una realización, el compuesto se proporciona con un portador. Preferiblemente, el portador incluye un medio para atrapar, inmovilizar y/o matar chanchitos blancos. Más preferiblemente, el medio para atrapar, inmovilizar y/o matar chanchitos blancos comprende uno o más insecticidas.

En una realización de los compuestos de esta divulgación, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5) y alquenilo(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, -OR_a, -OC(=O)R_a, -OC(=O)NR_aR_b y -OC(=O)OR_a, en donde R_a y R_b se seleccionan independientemente del grupo que comprende hidrógeno, alquilo(C_1 – C_8), alqueno(C_2 – C_8), arilo, arilalquilo(C_1 – C_8), hidroxilo, halo y haloalquilo(C_1 – C_8); y X es O. En una realización, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, haloalquilo(C_1 – C_5), alquilo(C_1 – C_5); R_7 se selecciona del grupo que comprende hidroxilo, -OR_a y -OC(=O)R_a, en donde R_a es alquilo(C_1 – C_8) y X es O.

En una realización de los compuestos de esta divulgación, R_1, R_2, R_4 y R_5 son independientemente metilo o halometilo, R_3 es hidrógeno, R_6 es alquilo(C_1 – C_5); R_7 es -OC(=O)R_a donde R_a es alquilo(C_1 – C_5) y X es O. En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo, más preferiblemente, el agente atrayente de chanchitos blancos es (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de ((*1R,3R*)-2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo.

En una realización de esta divulgación, el chanchito blanco se selecciona de uno o más del chanchito blanco algodonoso, chanchito blanco de Madeira, chanchito blanco de los cítricos, chanchito blanco del hibisco rosado I, chanchito blanco harinoso de los cítricos, chanchito blanco de la flor de maracuyá, chanchito blanco del hibisco rosado II, chanchito blanco del banano, chanchito blanco japonés, chanchito blanco de la vid, chanchito blanco de cola larga, chanchito blanco de la uva y chanchito blanco harinoso oscuro. Preferiblemente, el chanchito blanco es chanchito blanco algodonoso.

4. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Espectro de masas por EI (70eV) de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo presente en el espacio de cabeza de chanchitos blancos algodonosos hembras.

Figura 2. Captura media ± EE de chanchitos blancos algodonosos machos en trampas delta rojas cebadas con varias dosificaciones de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo racémico (0,1, 1, 10 y 100 y 1000 µg) cargadas sobre septos de goma roja. Las letras sobre las columnas indican diferencias importantes (Prueba FPLS, $P < 0,05$).

Figura 3. Captura media ± EE de chanchitos blancos algodonosos machos en trampas delta rojas cebadas con una mezcla de los cuatro ésteres sintetizados a partir de acetato *R* y crisantemol cis/trans (1:2), una mezcla de los cuatros ésteres sintetizados a partir de acetato *S*, una mezcla de los ocho ésteres, hembras vírgenes y trampa vacía. Las letras sobre las columnas indican diferencias importantes (Prueba FPLS, $P < 0,05$).

Figura 4. Captura media ± EE de chanchitos blancos algodonosos machos en trampas delta rojas cebadas con varias dosificaciones de (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de (*2R*,3*R*)-crisantemol (0,1, 1, 10 y 100 y 1000 µg) cargadas sobre septos de goma roja. Las letras sobre las columnas indican diferencias importantes (Prueba FPLS, $P < 0,05$).

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5.1 Definiciones

El término “alquilo”, tal como se utiliza en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo completamente saturado de cadena recta o ramificada, cíclico o no cíclico, y puede tener el número de átomos de carbono designados (es decir, C_1 – C_{10} significa uno a diez carbonos). Cuando “alquilo” es un radical hidrocarburo cíclico, el radical puede tener hasta el número de átomos de carbono designados pero debe tener al menos tres átomos de carbono.

Ejemplos de grupos alquilo de cadena recta incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo y n-hexilo. Ejemplos de alquilos de cadena ramificada incluyen isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo e isopentilo. Alquilos cíclicos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y anillos di- y poli-homocíclicos tales como decalina y adamentano.

El término “alquenilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada, cíclico o no cíclico, que tiene al menos un enlace doble. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-ciclohexenilo y similares.

El término “alquinilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo insaturado, de cadena recta o ramificada, cíclico o no cíclico, que tiene al menos un enlace triple. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, l-butinilo y 2-butinilo.

El término “alquileno”, tal como se utiliza en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical divalente derivado de alcano, tal como se ejemplifica por $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$. Típicamente, un grupo alquileno tendrá de 1 a 24 átomos de carbono.

El término “arilo”, solo o en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, arilalquilo), tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un resto carbocíclico aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (por ejemplo, tres anillos) que se fusionan o se ligan covalentemente, por ejemplo, fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo y 4-bifenilo.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un anillo aromático de 5 a 10 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluidos ambos sistemas anulares mono y bicíclicos. Los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se oxidan y los átomos de nitrógeno opcionalmente se cuaternizan. El grupo heteroarilo puede unirse al resto base a través de un heteroátomo o un átomo de carbono.

Grupos heteroarilo representativos incluyen (a modo no taxativo) furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotioazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

El término “arilalquilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno reemplazado por un resto arilo tal como un grupo fenilo o naftilo que incluye sistemas de anillos aromáticos mono-, di- y poli-homocíclicos, por ejemplo, (arilo C_{6-14}). Ejemplos no taxativos de grupos arilalquilo adecuados incluyen bencilo, fenilhexilo, 2-feniletilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto base es a través del grupo alquilo.

El término “heteroarilalquilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno de alquilo reemplazado por un resto heteroarilo, por ejemplo, piridinilo-CH_2 y pirimidinilo-CH_2. El enlace con el resto base es a través del grupo alquilo.

Los términos "heterociclo" y "anillo heterociclo", tal como se usan en la presente, significan, a menos que se indique lo contrario, un anillo heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o policíclico de 6 a 14 miembros que es saturado, insaturado o aromático y que contiene de 1 a 4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente, incluidos anillos bicíclicos en los cuales cualquiera de los heterociclos anteriores se fusionan con un anillo de benceno y anillos heterocíclicos tricíclicos (y más altos). El heterociclo puede unirse al resto base a través de un heteroátomo o un átomo de carbono. Heterociclos incluyen heteroarilos tal como se definen anteriormente. De esta forma, además de los heteroarilos aromáticos enumerados anteriormente, los heterociclos también incluyen (a modo no taxativo) morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidroprimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo y tetrahidrotiopiranilo.

El término “heterocicloalquilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno de alquilo reemplazado por un heteroarilo, por ejemplo, morfolinilo-CH_2.

Los términos “halo” o “halógeno”, tal como se usan en la presente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, tal como se usa en la presente, significa, a menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo que tiene al menos un átomo de hidrógeno de alquilo reemplazado por un halógeno, por ejemplo, monofluoroalquilo y trifluorometilo.

La expresión “sustituido”, tal como se usa en la presente con referencia a cualquiera de los grupos definidos anteriormente (por ejemplo, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, etc.), significa un grupo o compuesto en donde al menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un sustituyente químico.

La expresión “que comprende”, tal como se usa en la presente, significa “que consiste al menos en parte de”. Cuando se interpretan cada una de las afirmaciones de la presente memoria descriptiva que incluyen la expresión “que comprende”, otras características diferentes de las que están incluidas en el término también pueden estar presentes. Términos relacionados tales como “comprenden” y “comprende” se deben interpretar de la misma forma.

La expresión “agente atrayente de chanchitos blancos”, tal como se usa en la presente, se refiere a un compuesto o composición que es capaz de atraer al menos una especie de chanchito blanco. Un atrayente de chanchitos blancos puede ser selectivo para una especie de chanchito blanco únicamente o atraer más de una especie de chanchito blanco. Sus propiedades de atracción pueden variar con respecto a especies individuales de chanchitos blancos, dependiendo de su concentración, la naturaleza del material portador y/o la manera en la cual se proporciona.

Un determinado compuesto puede existir en una o más formas geométricas particulares, ópticas, enantioméricas, diasterioméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales o anoméricas incluidas, a modo no taxativo, formas cis y trans; formas E y Z; formas c, t y r; formas endo y exo; formas R, S y formas meso; formas D y L; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas α y β; formas axiales y ecuatoriales; formas de bote, silla, torsión, sobre y mediasilla; y combinaciones de las mismas, en adelante conjuntamente denominadas “isómeros” (o “formas isoméricas”).

Los compuestos de la invención tienen al menos dos átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, todos los isómeros posibles, incluidos enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros y racematos de los compuestos se contemplan como parte de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. La invención incluye isómeros d y l en forma pura y en mezcla, incluidas mezclas racémicas. Los isómeros pueden prepararse usando técnicas convencionales, haciendo reaccionar materiales de partida ópticamente puros u ópticamente enriquecidos o separando isómeros de un compuesto de la invención. Los isómeros también pueden incluir isómeros geométricos, por ejemplo, cuando está presente un enlace doble.

Cabe señalar que, salvo como se describe más adelante para las formas tautoméricas, específicamente excluidos del término “isómeros”, tal como se usa en la presente, quedan los isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre los átomos en vez de meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, $-OCH_3$, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, $-CH_2OH$. De manera similar, una referencia a orto—clorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. Sin embargo, una preferencia por una clase de estructuras puede incluir formas estructuralmente isoméricas que entran dentro de dicha clase (por ejemplo, alquilo C_{1-7} incluye *n*-propilo e iso-propilo; butilo incluye *n*-, *iso*-, *sec*- y *terc*-butilo; metoxifenilo incluye *orto*-, *meta*- y *para*-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se refiere a formas tautoméricas, por ejemplo, formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol, imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazo y nitro/aci-nitro.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto en particular incluye todas sus formas isoméricas, incluidas mezclas racémicas y otras mezclas del mismo. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccionaria y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas se conocen en la técnica o pueden obtenerse fácilmente adaptando los métodos que se describen en la presente de una manera conocida.

A menos que se especifique lo contrario, una referencia a un compuesto particular también incluye formas iónicas, salinas, hidratadas y protegidas del mismo, por ejemplo, como se describe a continuación.

Si el compuesto es catiónico o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo, -NH puede ser $-NH_3^+$), entonces una sal puede formarse con un anión adecuado. Ejemplos de aniones inorgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aquellos que derivan de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico y fosforoso. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, a modo no taxativo, aniones de los siguientes ácidos orgánicos: acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetioxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disuldónico, oxálico, isetiónico y valérico.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término “solvato” se usa en la presente en el sentido convencional con referencia a un complejo de soluto (por ejemplo, compuesto activo, sal de compuesto de activo) y disolvente. Si el disolvente es agua, se puede hacer referencia convenientemente al solvato como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etc.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. La expresión “forma químicamente protegida”, tal como se usa en la presente, se refiere a un compuesto en el cual uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas no deseadas, es decir, están en forma de un grupo protegido o de protección (también se conoce como grupo enmascarado o de enmascaramiento). Al proteger un grupo funcional reactivo, pueden llevarse a cabo reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar el grupo protegido; el grupo protector puede ser eliminado, normalmente en una etapa posterior, sin afectar considerablemente el resto de la molécula. Ver, por ejemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (P. G. M Wuts, T. W. Greene; Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis 4ta ed., Wiley 2007).

Se pretende que toda referencia a un rango de números divulgados en la presente (por ejemplo, 1 a 10) también haga referencia a todos los números racionales dentro de dicho rango (por ejemplo, 1, 1,1, 2, 3, 3,9, 4, 5, 6, 6,5, 7, 8, 9 y 10) y también a cualquier rango de números racionales dentro de dicho rango (por ejemplo, 2 a 8, 1,5 a 5,5 y 3,1 a 4,7) y, por lo tanto, todos los subrangos de todos los rangos divulgados en la presente se divulgan expresamente en la presente. Estos son únicamente ejemplos de lo que se pretende específicamente y debe considerarse que todas las combinaciones posibles de valores numéricos entre el número más bajo y el número más alto enumerado se indican expresamente en la presente invención de manera similar.

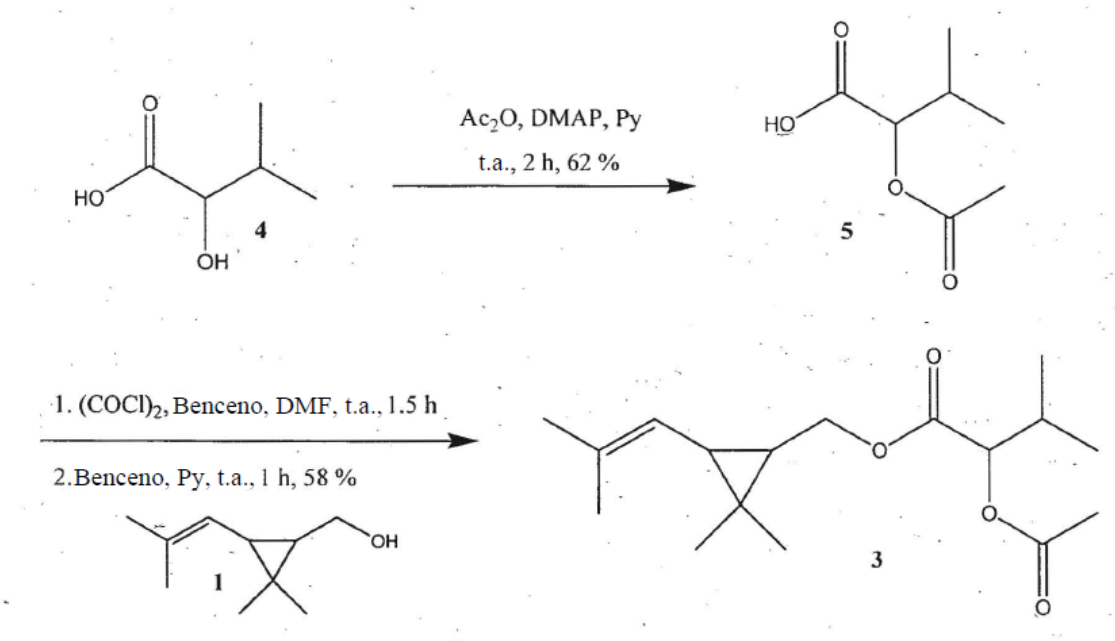
En esta memoria descriptiva, cuando se hizo referencia a memorias descriptivas de patentes, otros documentos externos u otras fuentes de información, es generalmente a efectos de proporcionar un contexto para describir las características de la invención. A menos que se indique específicamente lo contrario, la referencia a dichos documentos externos no debe interpretarse como un reconocimiento de que dichos documentos o dichas fuentes de información, en cualquier jurisdicción, constituyan técnica anterior o formen parte del conocimiento general común en la técnica.

5.2 Compuestos de esta divulgación

La feromona del sexo de un chanchito blanco algodonoso se identificó del espacio de cabeza de hembras vírgenes como 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo usando análisis de GC-MS, procedimientos de derivatización y experimentos de captura de campo con una versión sintética de la feromona. La Figura 1 muestra el espectro de masas por EI (70eV) de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo. Se determinó mediante NMR, las reacciones de derivatización y el análisis de GC-MS quiral con compuestos de referencia quirales sintéticos que la configuración absoluta era (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de (*2R,3R*)-crisantemol.

Una mezcla isomérica de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo sintético resultó ser muy atractiva para los chanchitos blancos machos como se presenta en los Ejemplos 2 y 3.

El 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo racémico puede sintetizarse fácilmente a partir de intermediarios disponibles en el comercio según el Esquema 1 a continuación.



El ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico (4) es acetilado con anhídrido acético para proporcionar (5). El ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico (5) se convierte luego en el haluro de ácido usando cloruro de oxalilo esterificado con crisantemol.

En un proceso alternativo, se usa diciclocarbodiimida (DCC) para acoplar el ácido carboxílico inactivado.

Los detalles se describen en el Ejemplo 1.

Pueden usarse técnicas sintéticas similares conocidas en la técnica para obtener otros compuestos de fórmula (I). Por ejemplo, (5) puede reemplazarse por una variedad de ácidos carboxílicos 2-sustituidos para alterar los sustituyentes en las posiciones R6 y R7. El reemplazo de la unidad de alcohol en crisantemol por un derivado de amina resultará en compuestos enlazados a amida de fórmula (I). La unidad de isopreno de crisantemol puede halogenarse fácilmente para producir sustituyentes halo o haloalquilo y los sitios halogenados pueden actuar como

grupos salientes efectivos que pueden sustituirse por otros grupos. Un experto en la técnica sería capaz de sintetizar un rango de compuestos dentro del alcance de la fórmula (I), como se definió anteriormente.

Los compuestos esteroisoméricamente puros pueden lograrse por medio del uso de materiales de partida quirales, en combinación con técnicas de separación estándar.

Las propiedades de atracción de chanchitos blancos de los compuestos de fórmula (I) pueden variar con respecto a las especies de chanchitos blancos contra las cuales se prueban.

Es posible que un compuesto de fórmula (I) atraiga una o más especies de chanchitos blancos pero que sea inactivo hacia otras especies. Los compuestos de fórmula (I) que se encuentra son inactivos hacia ciertas especies de chanchito blanco pueden ser agentes atrayentes para otras especies de chanchitos blancos que no se prueban.

Las propiedades de atracción de chanchitos blancos de un compuesto de fórmula (I) pueden evaluarse usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, la atracción de insectos puede evaluarse usando un olfactómetro tipo tubo Y siguiendo el método descrito por Kogel et al. (de Kogel, W. J., Koschier, E. H. and Visser, J. H. *Proc. Exper. & Appl. Entomol., N. E. V. Amsterdam,* (1999) 10, 131-135.) y Koschier et al. (Koschier, E. H., De Kogel, W. J. and Visser, J. H. (2000) *Journal of Chemical Ecology,* 26, 2643-2655).

La actividad también puede evaluarse en ensayos de campo usando trampas que contienen el potencial compuesto atrayente de chanchitos blancos. En el Ejemplo 2 se describe un ejemplo de un ensayo de campo.

5.3 Composiciones atrayentes de chanchitos blancos de esta divulgación

Los compuestos atrayentes de chanchitos blancos de fórmula (I) pueden usarse para preparar una composición atrayente de chanchitos blancos para usar en los métodos de la invención.

En un aspecto, la invención proporciona una composición atrayente de chanchitos blancos que comprende un compuesto de fórmula (I) en una cantidad efectiva para atraer chanchitos blancos y un material portador.

El material portador puede ser un material líquido, gaseoso o sólido y puede ser integral o no integral con el agente atrayente de chanchitos blancos. Portadores no integrales incluyen a modo no taxativo trampas y cebos que contienen el compuesto atrayente y permiten su liberación.

En un aspecto, la invención proporciona una trampa que comprende una composición atrayente de chanchitos blancos de fórmula (I). Los portadores integrales se mezclan con el atrayente para formar un material atrayente de chanchitos blancos. Ejemplos de portadores sólidos incluyen, a modo no taxativo, cargas tales como caolina, bentonita, dolomita, carbonato de calcio, talco, magnesio en polvo, tierra de Fuller, yeso, tierra de diatomeas y arcilla de la China. Ejemplos de portadores líquidos incluyen, a modo no taxativo, agua; alcoholes, particularmente butanol o glicol, así como sus éteres o ésteres, particularmente acetato de metilglicol; cetonas, particularmente acetona, ciclohexanona, metiletilcetona, metilisobutilcetona o isoforona; fracciones de aceite tales como hidrocarburos parafínicos o aromáticos, particularmente xilenos o alquilnaftalenos; aceites minerales o vegetales; hidrocarburos clorados alifáticos, particularmente tricloroetano o cloruro de metileno; hidrocarburos clorados aromáticos, particularmente clorobencenos; disolventes solubles en agua o polares fuertes tal como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o *N*-metilpirrolidona; gases licuados o similares o una mezcla de los mismos.

Un portador que proporciona una liberación lenta o retrasada de un agente atrayente de chanchitos blancos de la invención también puede estar incluido en la composición. Los portadores también pueden incluir materiales y dispositivos tales como bonetes que comprenden un depósito con una barrera permeable a través de la cual los agentes atrayentes son liberados lentamente, polímeros impregnados en agente atrayente en varias formas, tales como, píldoras, gránulos y cuerdas, materiales naturales inertes impregnados en agente atrayente tales como arcillas, celulosa y caucho. Debe comprenderse que un experto será capaz, sin excesiva experimentación, con respecto a dicha técnica y a la presente invención, de seleccionar un portador adecuado para el modo deseado de aplicación, almacenamiento, transporte o manipulación.

El compuesto atrayente de chanchitos blancos de fórmula (I) puede proporcionarse en combinación con otros agentes atrayentes siempre que los otros compuestos no interfieran considerablemente en la actividad del compuesto de fórmula (I). Los otros agentes atrayentes pueden ser otros compuestos de fórmula (I) o pueden ser otros compuestos de feromona de chanchitos blancos conocidos de diferente estructura. Se han descubierto e identificado muchas feromonas de chanchitos blancos, por ejemplo, las feromonas usadas por el chanchito blanco algodonoso, el chanchito blanco de la vid, el chanchito blanco de la uva, el chanchito blanco algodonoso oscuro y el chanchito blanco de cola larga. Dichas feromonas pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I) para apuntar a poblaciones de diferentes especies de chanchitos blancos. El compuesto de fórmula (I) también puede combinarse con compuestos no atrayentes de feromonas.

Las composiciones atrayentes de chanchitos blancos de la invención también pueden incluir insecticida. Ejemplos de insecticidas que pueden usarse en combinación con otros atrayentes de fórmula (I) incluyen, a modo no taxativo, buprofezín, piriproxifén, flonicamid, acetamiprid, dinotefurán, clotianidina, acefato, malatión, quinolfós, cloropirifós,

profenofós, bendiocarb, bifentrín, clorpirifós, ciflutrín, diazinón, fenpropatrín, quinopreno y/o jabón o aceite insecticida.

Como será evidente para un experto en la técnica, la cantidad y/o concentración del compuesto de fórmula (I) necesaria para una aplicación particular puede variar dependiendo de varios factores tales como (1) la naturaleza del sujeto, (2) la condición fisiológica del sujeto, (3) el tipo y nivel de infestación, (4) el tipo de composición usada, (5) el tipo de herida en el sujeto y (6) factores ambientales tales como temperatura y humedad. Debe comprenderse que un experto en la técnica podrá, sin excesiva experimentación, con respecto a dicha técnica y a la presente invención, determinar una cantidad efectiva de una composición de la presente invención para una aplicación dada.

En una realización, las composiciones de la invención pueden formularse para comprender aproximadamente 0,001 a 95% en peso de uno o más compuestos de la invención, preferiblemente 0,001 a 90% en peso, más preferiblemente 0,001 a 85% en peso, más preferiblemente 0,001 a 75% en peso, más preferiblemente 0,001 a 75% en peso, más preferible 0,001 a 70% en peso, más preferiblemente 0,001 a 65% en peso, más preferiblemente 0,001 a 60% en peso, más preferiblemente 0,001 a 55% en peso, más preferiblemente 0,001 a 50% en peso, más preferiblemente 0,001 a 45% en peso, más preferiblemente 0,001 a 40% en peso, más preferiblemente 0,001 a 35% en peso, más preferiblemente 0,001 a 30% en peso, más preferiblemente 0,001 a 25% en peso, más preferiblemente 0,001 a 20% en peso, más preferiblemente 0,001 a 15% en peso, más preferiblemente 0,001 a 10% en peso, más preferiblemente 0,005 a 10% en peso, más preferiblemente 0,01 a 10% en peso, más preferiblemente 0,1 a 10% en peso, más preferiblemente 0,5 a 10% en peso, más preferiblemente 1,0 a 10% en peso más preferiblemente 2 a 8% en peso, más preferiblemente 4 a 6% en peso y los rangos útiles pueden seleccionarse entre cualquiera de los valores anteriores, por ejemplo, 10 a 20% en peso.

5.4 Métodos de la invención

Los compuestos atrayentes de chanchitos blancos de la invención pueden usarse para controlar o monitorear chanchitos blancos algodonosos.

En los métodos de la invención, el compuesto atrayente de chanchito blanco de la reivindicación 1 puede proporcionarse por cualquier medio conocido en la técnica. Por ejemplo, el compuesto puede proporcionarse en un portador que permite la emisión del compuesto. Ejemplos de dichos portadores incluyen, a modo no taxativo, almohadillas, perlas, varillas, espirales o bolas compuestas de goma, plástico, cuero, algodón, lana de algodón, madera o productos derivados de madera que estén impregnados con el agente atrayente. Los portadores se describieron en detalles anteriormente.

El portador también puede contener un cebo o estimulante de alimentación que atraerá al chanchito blanco para que ingiera una cantidad efectiva de insecticida.

En una realización, el compuesto atrayente de chanchitos blancos de la reivindicación 1 puede mezclarse en una pasta que puede aplicarse a los árboles y otras plantas. Los insecticidas añadidos a la pasta matarán a los chanchitos blancos que entren en contacto con la pasta.

El compuesto atrayente de chanchitos blancos de la reivindicación 1 también puede aplicarse directamente o con un portador integral tal como un disolvente o un gas a superficies en el área de una población de chanchitos blancos. Dichas superficies incluyen la superficie del suelo que rodea las plantas, la superficie de las plantas en sí mismas, las paredes o estructuras cercanas a las plantas, equipos de plantación, equipos de cosecha y envasado y similares.

El portador también puede comprender una trampa.

La trampa se coloca en un área infestada (o potencialmente infestada) con chanchitos blancos. El aroma del agente atrayente atrae a los chanchitos blancos hacia a la trampa. Entonces se puede capturar, inmovilizar y/o matar a los insectos dentro de la trampa, por ejemplo, con el insecticida presente en la trampa. Por ejemplo, el agente atrayente de chanchitos blancos de fórmula (I) puede aplicarse a un material adsorbente unido a la superficie adhesiva de una trampa adhesiva.

Un experto en la técnica apreciará que son posibles una variedad de trampas de carga diferentes. Ejemplos adecuados de dichas trampas incluyen trampas de agua, trampas adhesivas y trampas de un solo sentido. Las trampas adhesivas vienen en muchas variedades. Un ejemplo de trampa adhesiva es una construcción de cartón, triangular o en forma de cuña en sección transversal, donde las superficies interiores son revestidas con una sustancia adhesiva no secante. Los insectos entran en contacto con la superficie adhesiva y son capturados. Las trampas adhesivas están disponibles en Olson Products, Medina, Ohio, Estados Unidos, y vienen en diferentes colores.

Las trampas de agua incluyen bandejas de agua y detergente que se usan para atrapar insectos. El detergente destruye la tensión superficial del agua, haciendo que los insectos sean atraídos hacia la bandeja, para ahogarse en el agua. Las trampas de un sólo sentido permiten que el insecto entre a la trampa pero evitan que pueda salir.

Las trampas de la invención pueden ser de colores brillantes para atraer más a los chanchitos blancos.

La cantidad de compuesto atrayente de chanchitos blancos proporcionada será al menos una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva es la cantidad mínima de compuesto atrayente necesario para atraer a los chanchitos blancos a un área u objeto tratado cuando se compara con la misma área u objeto sin tratar. La cantidad precisa necesaria para que sea efectiva variará con el compuesto particular de fórmula (I) o una combinación de compuestos, el tipo de área u objeto tratado, el tiempo de duración del método que se debe usar y el medio en el cual el área u objeto se encuentra. Un experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad precisa.

Las poblaciones de chanchitos blancos pueden controlarse usando los métodos de la invención para quitar una población del área objetivo o usando los métodos de la invención junto con trampas o insecticidas para capturar, inmovilizar o matar los psílidos.

Las poblaciones de chanchitos blancos también pueden ser inspeccionadas o monitoreadas contando la cantidad de insectos capturados. En base a la población estimada, puede decidirse la necesidad de un control de población. Por ejemplo, si se descubre una población alta de chanchitos blancos, puede ser necesario el uso de métodos para eliminar los chanchitos blancos, tal como permiten los métodos de la invención. Por el contrario, si se descubre una población baja de chanchitos blancos, se puede decidir que es suficiente para continuar monitoreando la población. Las poblaciones de chanchitos blancos pueden monitorearse regularmente de modo que se controlen solamente cuando alcanzan cierto umbral. Esto proporciona un control rentable de los insectos y reduce el impacto ambiental del uso de insecticidas. Las poblaciones pueden monitorearse proporcionando compuestos atrayentes de chanchitos blancos de la reivindicación 1 en una trampa que puede inmovilizar los insectos de forma que los números puedan ser inspeccionados por un horticultor.

Saber dónde están los insectos, cuántos hay y cuál es su etapa de vida permite tomar decisiones informadas con respecto a dónde y cuándo se garantiza la efectividad de los insecticidas u otros tratamientos.

Los siguientes ejemplos no taxativos se proporcionan para ilustrar la presente invención y de ninguna forma limitan el alcance de la misma.

6. Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo racémico

Se disolvieron 334 mg (2,82 mmol) de ácido 2-hidroxi-3-metilbutanoico junto con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en 10 mL de piridina seca. Se agregó anhídrido acético (2,00 mL; 21,2 mmol) y la solución se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Luego de la adición de agua, la mezcla se acidificó hasta pH 3 por adición de HCl 2M y se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron para proporcionar 280 mg (62%) de un aceite incoloro. Se disolvieron 250 mg (1,56 mmol) del ácido 2-acetoxi-3-metilbutanoico bruto en 1,5 mL de benceno y se agregaron 0,22 mL (2,5 mmol) de cloruro de oxalilo y 1 µL de DMF. Luego de agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente, el disolvente y el exceso de reactivo se eliminaron por evaporación. El residuo se disolvió en 1,5 mL de benceno y una solución de 0,3 mL (1,66 mmol) de crisantemol (Aldrich, mezcla 65:35 de isómeros trans/cis) y se agregaron 0,2 mL de piridina en 1,5 mL de benceno gota a gota. Luego de 1 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y se agregó agua. La mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, HCl 1M y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de columna en sílice (10 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar 270 mg (58 %) de 3 puro. ^{1}HNMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 4,92-4,86 (m, 0,3H), 4,85-4,79 (m, 1,7H), 4,45 (dd, 0,3H, J = 6,8, 11,7 Hz), 4,31 (dd, 0,3H, J = 6,6, 11,7 Hz), 4,23 (dd, 0,2H, J = 7,6, 11,7 Hz), 4,13 (dd, 0,3H, J = 6,6, 7,6 Hz), 4,05 (dd, 0,5H, J = 9,0, 11,8 Hz), 3,94 (dd, 0,3H, J = 9,0, 11,7 Hz), 2,26-2,16 (m, 0,8H), 2,12 (s, 3H), 1,69 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,40 (t, 0,3H, J = 8,3 Hz), 1,17 (dd, 0,7H, J = 5,2, 7,6 Hz), 1,13-0,94 (m, 12,5H), 0,91-0,84 (m, 0,8H) ppm 13C-NMR ($CDCl_3$, 100,6 MHz): δ = 170,68, 169,92, 169,78, 135,86, 133,66, 122,72, 118,46, 118,42, 76,87, 76,84, 66,34, 66,29, 63,90, 63,85, 30,82, 30,73, 30,02, 29,14, 28,91, 28,48, 26,42, 26,38, 26,36, 25,62, 25,58, 25,55, 22,27, 21,51, 21,44, 20,58, 18,65, 18,60, 18,47, 18,23, 17,22, 17,16, 15,49, 15,45 ppm, MS (70 eV) m/z: 43(100), 55(17), 57(12), 67(10), 81(17), 82(18), 93(16), 95(12), 115(13), 121(39), 123(28), 143(10), 296(<1, M+).

Ejemplo 2: Ensayo de campo de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo racémico en Nueva Zelanda

Se evaluaron cinco dosis de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo (0,1; 1; 10; 100 y 1000 µg) cargadas en septos de goma roja para la atracción de *P. calceolariae* en viñedos cerca de Hawkes Bay, Nueva Zelanda durante dos semanas en febrero de 2009 usando un diseño en bloque completo aleatorio. Se cargó un septo con 0,1; 10; 100 y 1000 µg de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo disuelto en 200 µl de hexano y el disolvente se dejó evaporar en una campana de extracción. Los septos se almacenaron a -20ºC hasta que estuvieran listos para el uso. Se colocaron trampas en cinco filas con cinco repeticiones para cada tratamiento con una separación de 15 m entre las estaciones de trampa y filas de tratamiento. Los septos se colocaron en el centro de la base pegajosa blanca que yace en la superficie pegajosa. Las trampas que tenían como cebo hembras vírgenes fueron usadas como testigos positivos, mientras que las trampas que tenían señuelos vacíos se usaron como testigos negativos. Uno de cada uno de los cinco tratamientos se asignó aleatoriamente a un árbol de trampa dentro de cada fila de árboles. La importancia en la cantidad del efecto del tratamiento en los experimentos de campo se analizó usando ANOVA

(Statview, SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte). Se identificaron medios significativamente diferentes usando la Menor Diferencia Significativa Protegida de Fisher.

La cantidad de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo afectó significativamente el número de machos capturados (Fig. 2). El mayor número de machos se capturó con una carga de 1000 µg. No hubo diferencia en los números medio de machos capturados usando la carga de 0; 0,1 y 1 µg, mientras que aumentar la carga de 1 a 10 µg resultó en un aumento significativo en el número medio de capturas. Las trampas con cebos con dosis de 100 y 1000 µg capturaron de 4 a 20 veces más machos en comparación con trampas con cebos hembras vírgenes respectivamente.

Ejemplo 3: Ensayo de campo de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantenilo racémico en Chile

Se llevó a cabo en Chile una prueba de campo del 3-7 de marzo de 2009 en una plantación de frambuesas (0,43 ha; 5714 plantas/ha) cerca de Nogales (Región de Valparaíso, Chile Central) usando un diseño en bloque completo aleatorio. Se cargaron septos de goma blanca simplemente con 100 µg de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo en hexano (tratamiento) o hexano (testigo). El disolvente se dejó evaporar en una campana de extracción y se almacenaron los septos a 5°C hasta el uso. Los septos se colocaron en el centro de la superficie pegajosa dentro de las trampas delta. Un testigo y una trampa de feromona se colocaron en la misma fila, con una separación de 20 m entre trampas, en cuatro filas diferentes (repeticiones) que se separaron al menos por 9 m. Los machos atrapados en trampas se contaron 48 horas luego de establecer el experimento. 1171± 270 machos (n=4) se capturaron en las trampas de prueba mientras que no se capturaron machos en las trampas testigo.

Ejemplo 4: Síntesis de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo no racémico

Se produjeron cuatro pares estereoméricos de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo a partir de una mezcla de isómeros de crisantemol y (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato o (2*S*)-acetoxi-3-metilbutanoato en viales separados como se describe en el Ejemplo 1. La primera etapa sintética fue una acilación de los ácidos quirales usando anhídrido acético y la segunda etapa fue una esterificación mediada por diciclohexilcarbodiimida entre crisantemol y los ácidos 2-acetoxi-3-metilbutanoicos quirales con DMAP (dimetilaminopiridina) como catalizador. La reacción produjo cuatro ésteres R y cuatro ésteres S. Los datos espectroscópicos fueron idénticos a los datos informados en el Ejemplo 1.

Ejemplo 5: Síntesis de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (*R,R,R*)-crisantemilo.

Se preparó 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (*R,R,R*)-crisantemilo a partir de ácido (*2R*)-hidroxi-3-metilbutanoico y anhídrido acético en analogía con el procedimiento de dos etapas descrito para el 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo “racémico” en el Ejemplo 4.

Los datos espectroscópicos se proporcionan a continuación.

H NMR, (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,86 (1H, dt J=7,8, 1,1 Hz), 4,84 (1H, d J=4,6 Hz), 4,48 (1H, dd J=11,7, 6,7 Hz), 3,97 (1H, dd J=11,7, 9,0 Hz), 2,24 (1H, dhept J=6,9, 4,6 Hz), 2,15 (3H, s), 1,71 (3H, s), 1,67 (3H, s), 1,19 (1H, dd J=7,8, 5,3 Hz), 1,15 (3H, s), 1,05 (3H, m), 1,02 (3H, d J=6,9 Hz), 1,00 (3H, d J=6,9 Hz), 0,90 (1H, ddd J=9,0, 6,7, 5,3 Hz) ppm.

^{13}C NMR, ($CDCl_3$) 170,69, 169,81, 133,69, 122,74, 76,86, 66,36, 30,88, 30,05, 29,19, 25,56, 22,46, 22,29 21,54, 20,59, 18,63, 18,26, 17,26 ppm.

Ejemplo 6: Prueba de campo de varios estereoisómeros de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo

La actividad de varios isómeros de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (2,2-dimetil-3-(2-metilprop-1-enil)ciclopropil)metilo producidos en el Ejemplo 4 se evaluó para la atracción de *P. calceolariae* en viñedos cerca de Hawkes Bay, Nueva Zelanda, durante dos semanas en febrero de 2009 usando un diseño en bloque aleatorio completo. Los tratamientos incluyeron 10 µg de una mezcla de los cuatro ésteres de (*2R*)-acetato y cis/trans crisantemol (1:2); 10 µg de (2*S*)-acetato cis/trans crisantemol; y 10 µg de todos los ocho estereoisómeros de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de crisantemilo. Se usaron hembras vírgenes como testigo positivo y se usó una trampa vacía como testigo negativo. Los químicos se disolvieron en 200 µl de hexano y el disolvente se dejó evaporar en una campana de extracción. Los septos se almacenaron a -20ºC hasta que estuvieran listos para el uso. Se colocaron trampas en cinco filas con repeticiones para cada tratamiento con una separación de 15 m entre las estaciones de trampa y filas de tratamiento. Los septos se colocaron en el centro de la base pegajosa blanca que yace en la superficie pegajosa. Uno de cada uno de los tratamientos se asignó aleatoriamente a un árbol de trampa dentro de cada fila de árboles. La importancia en la cantidad del efecto del tratamiento en los experimentos de campo se analizó usando ANOVA (Statview, SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos (1998). Se identificaron medios significativamente diferentes usando la Menor Diferencia Significativa Protegida de Fisher.

Los resultados se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 7: Ensayo de dosificación de 2-acetoxi-3-metilbutanoato de (*R*,*R*,*R*)-crisantemilo

Para investigar el efecto de la dosificación en la captura de machos, cinco dosis del (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de (*2R*,3*R*)-crisantemol (0; 0,1; 1; 10; 100 y 1000 µg) cargados en septos de goma roja se evaluaron para la atracción de *P. calceolariae* en la misma ubicación en viñedos cerca de Hawkes Bay, Nueva Zelanda, en marzo de 2009. El experimento tuvo un diseño en bloque completo aleatorio y se usaron trampas con cebo de hembras vírgenes como testigo positivo.

Los químicos se disolvieron en 200 µl de hexano y el disolvente se dejó evaporar en una campana de extracción. Los septos se almacenaron a -20ºC hasta que estuvieran listos para el uso. Se colocaron trampas en cinco filas con cinco repeticiones para cada tratamiento con una separación de 15 m entre las estaciones de trampa y filas de tratamiento. Los septos se colocaron en el centro de la base pegajosa blanca que yace en la superficie pegajosa. Uno de cada uno de los tratamientos evaluados se asignó aleatoriamente a un árbol de trampa dentro de cada fila de árboles. La importancia en la cantidad del efecto del tratamiento en los experimentos de campo se analizó usando ANOVA **(**Statview, SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos (1998)**.** Se identificaron medios significativamente diferentes usando la Menor Diferencia Significativa Protegida de Fisher.

Los resultados se muestran en la Figura 4. La cantidad de (*2R*)-acetoxi-3-metilbutanoato de (*2R*,3R)-crisantemol afectó significativamente el número de machos capturados. El mayor número de machos se capturó con la carga de 1000 µg, que atrapó 36 veces más machos en comparación con trampas con cebo con hembras vírgenes.

No se pretende limitar el alcance de la invención solamente a los ejemplos antemencionados. Como un experto en la técnica lo apreciaría, son posibles muchas variaciones sin apartarse del alcance de la invención (tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas).

Referencias

1) Petersen, C. L.; Charles, J. G. *Plant Pathology* 1997, 46, 509-515.

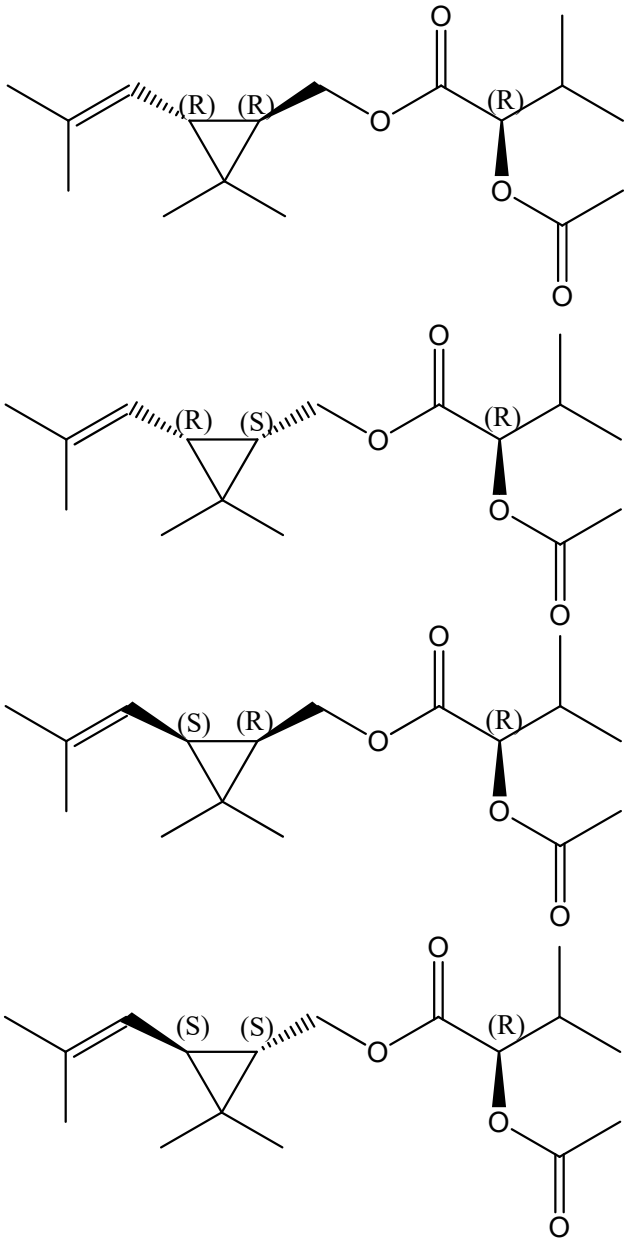
2) El-Sayed, A. M. http://www.pherobase.com 2008.

3) Millar, J. G.; Daane, K. M.; McElfresh, J. S.; Moreira, J. A.; Bentley, W. J. en Semiochemicals in Pest and Weed Control, Petroski, R. D.; Tellez, M. R.; Behle, R. W. Eds.; ACS Symposium Series 906; 2005; págs. 11–27.15.

4) Rotundo, G.; Tremblay, E. *J. Chem. Ecol.* 1981, 7, 85-88.

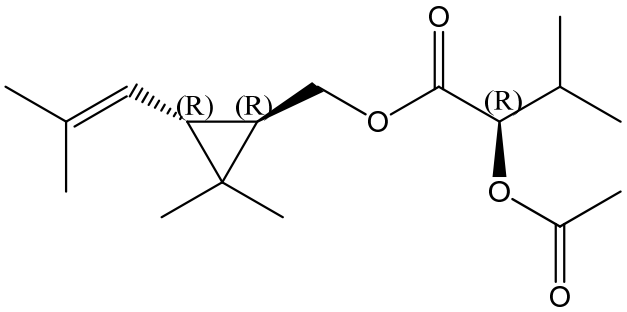
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que se selecciona del grupo que consiste en:



o una sal del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal del mismo.

3. Una composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos que comprende un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 2 en una cantidad efectiva para atraer a los chanchitos blancos algodonosos y un material portador.

4. Una composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos de la reivindicación 3 que comprende adicionalmente un insecticida.

5. Una composición atrayente de chanchitos blancos algodonosos de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la composición se formula como un polvo, gránulos, una pasta o un líquido que incluye un líquido o aerosol pulverizable.

6. Un método de control o monitoreo de las poblaciones de chanchitos blancos algodonosos que comprende proporcionar un compuesto tal como se definió en la reivindicación 1 o 2 en una cantidad efectiva para atraer chanchitos blancos algodonosos.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde las poblaciones de chanchitos blancos algodonosos se controlan o monitorean atrayendo a los chanchitos blancos algodonosos a un área u objeto que incluye un medio para atrapar, inmovilizar y/o matar chanchitos blancos algodonosos.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde las poblaciones de chanchitos blancos algodonosos se controlan interfiriendo en el apareamiento de los chanchitos blancos algodonosos.

9. Un método para atraer a los chanchitos blancos algodonosos que comprende proporcionar un compuesto tal como se definió en la reivindicación 1 o 2 en una cantidad efectiva para atraer a los chanchitos blancos algodonosos.

10. Un método para evitar el daño a las plantas causado por chanchitos blancos algodonosos que comprende alejar a los chanchitos blancos algodonosos de las plantas proporcionando un compuesto tal como se definió en la reivindicación 1 o 2 en una cantidad efectiva para atraer a los chanchitos blancos algodonosos.

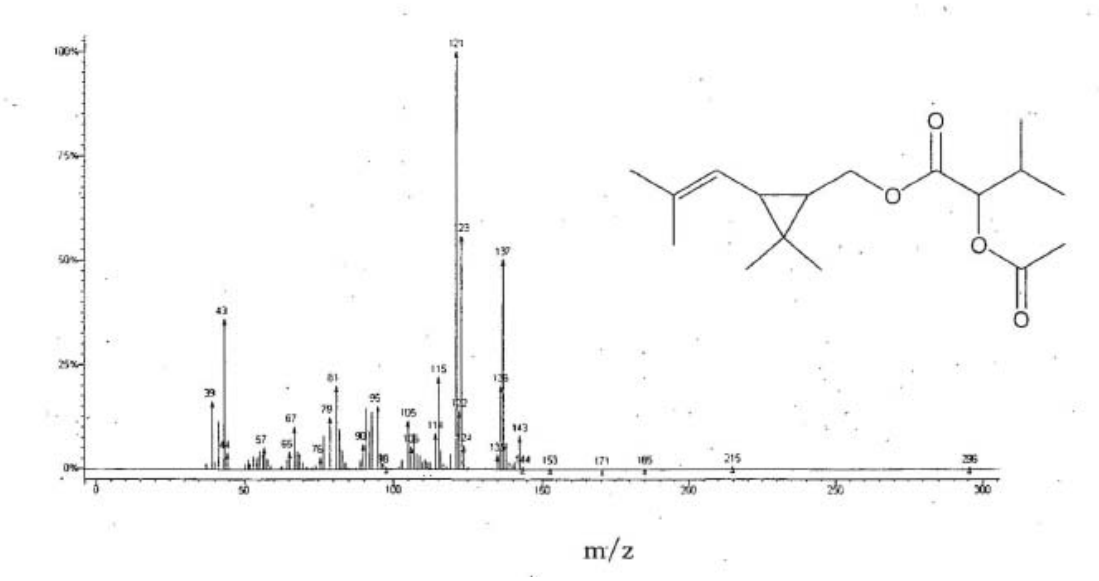


Figura 1

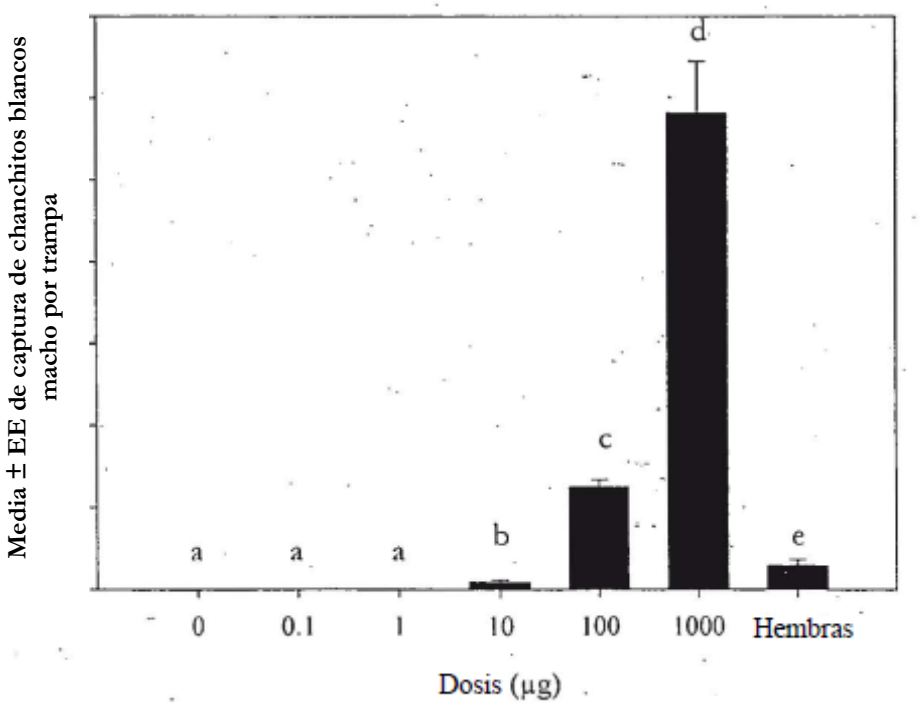


Figura 2

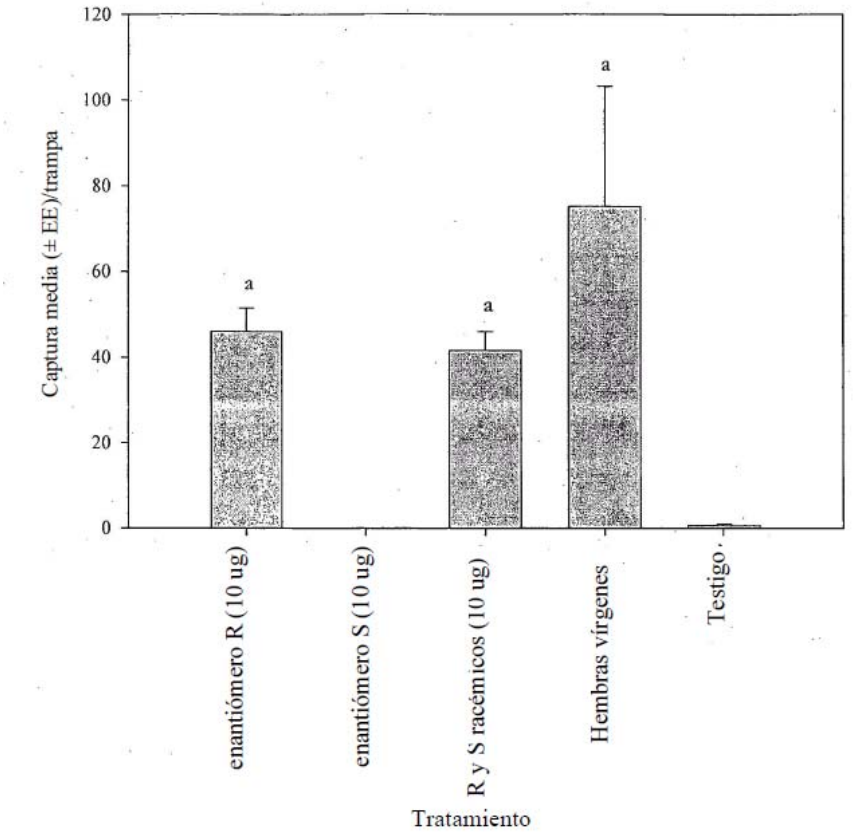

120
100
80
60
40
20
0
Captura media (± EE)/trampa
a
a
a
enantiómero R (10 ug)
enantiómero S (10 ug)
R y S racémicos (10 ug)
Hembras vírgenes
Testigo
Tratamiento

Figura 3

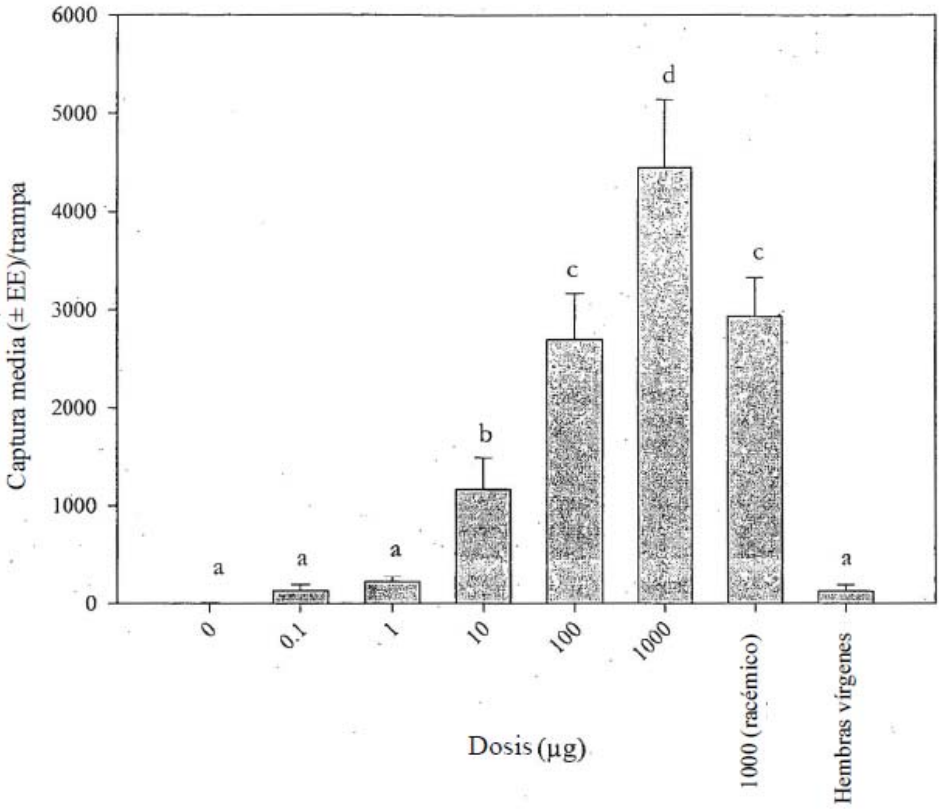

6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
Captura media (± EE)/trampa
a
a
a
b
c
d
c
a
0
0.1
1
10
100
1000
1000 (racémico)
Hembras vírgenes
Dosis (µg)

Figura 4