

Señora Directora

NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: Expediente NC2018/0010715

Asunto: Solicitud de patente para: COMPUESTOS BICÍCLICOS TIPO TRIAZOL E
IMIDAZOL PIRIDONA CON ACTIVIDAD PLAGUICIDA

Solicitante: BASF SE

Fecha de solicitud: 04 de octubre de 2018

RESPUESTA A PRIMER EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Yo, JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, doy respuesta al Oficio **2084**, notificado por fijación en lista el 17 de febrero de 2021.

I. MODIFICACIONES AL CAPÍTULO REIVINDICATORIO

1. En respuesta al examen de patentabilidad apporto un Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por 7 reivindicaciones en las que se han incluido las siguientes modificaciones:

1.1. La reivindicación 1 modificada se basa en una combinación de las reivindicaciones 1 y 4 originales, es decir, se indicó la Fórmula (I) para la Fórmula (I-A) o (I-B). Limitaciones adicionales afectan a las variables, como sigue:

- X a O (como se divulgó en las página 12, línea 10 de la publicación internacional)
- R^X a determinados sustituyentes mediante la selección a partir de la lista de alternativas en la reivindicación 1 tal como fue presentada.
- R², R³ y R⁴ a H tal como se divulgó en la página 13, línea 22, líneas 26-27 y línea 34, de la publicación internacional. Cabe destacar que hay una forma de realización en donde R³ o R⁴ en la divulgación en la que los sustituyentes están limitados exclusivamente a H. Sin embargo, R², R³ y R⁴ son todos H en todos los ejemplos en la sección experimental.
- R^{Ar} a determinados sustituyentes mediante la selección a partir de la lista de alternativas en la reivindicación 1 tal como fue presentada
- El índice m a 2 mediante la selección a partir de la lista de alternativas de la reivindicación 1 tal como fue presentada.

- R^a a C₁-C₃-alquilo. El sustento para esta modificación podría encontrarse en la página 12, último párrafo, de la publicación internacional mediante una selección a partir de la lista de radicales preferidos.
 - R^b, R^c a H, C₁-C₃-alquilo, C₁-C₃-haloalquilo, C₃-C₆-cicloalquilo y bencilo. El sustento para esta modificación podría encontrarse en la página 13, líneas 3-10, de la publicación internacional y la reivindicación 1 tal como fue presentada, mediante la selección a partir de la lista de alternativas.
 - R^d a H. El sustento para esta limitación se puede encontrar en la reivindicación 1 tal como fue presentada, mediante la selección a partir de la lista de alternativas.
 - R^e a C₁-C₃-alquilo. El sustento para esta modificación se puede encontrar en la página 14, línea 5, de la publicación internacional mediante una selección a partir de la lista de alternativas preferidas.
 - R^f a determinado halógeno, CN, C₁-C₃ alquilo no sustituido o sustituido con halógeno o C₁-C₃ alcoxi. El sustento para esta limitación se puede encontrar en la página 14, primer párrafo, de la publicación internacional.
- 1.2. Reivindicación 2: Especificación de R¹ a CF₃ (divulgada en la página 14, línea 25, de la publicación internacional).
- 1.3. Reivindicación 3: Especificación del patrón de sustitución de Ar (divulgada en la página 14, línea 28-32, de la publicación internacional)
- 1.4. Reivindicación 4: Especificación de Re a CH₂CH₃ (divulgada en la página 15, línea 16, de la memoria descriptiva de la publicación internacional).
- 1.5. Reivindicación 5: Especificación del grupo Ar a piridilo (divulgada en la página 11, líneas 20-21, de la memoria descriptiva de la publicación internacional).
- 1.6. Reivindicación 6: Especificación del grupo Ar a un grupo Ar-10h (divulgada en la página 16, de la publicación internacional).
- 1.7. Reivindicación 7: Especificación de Rx a determinados radicales (divulgada en la página 12, líneas 24-25, de la publicación internacional y la reivindicación 1 tal como se presentó originalmente)

Estas modificaciones se ajustan al Artículo 34 de la Decisión 486 de 2000, ya que no constituyen una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

A pesar de eliminar materia del Capítulo Reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el

derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud.

2. Presentación de una nueva solicitud divisional

Por otra parte, en virtud del Artículo 36 de la Decisión 486 mediante el cual se establece la posibilidad de dividir la solicitud en dos o más fraccionarias siempre y cuando no implique(n) una ampliación de la protección contenida en la solicitud inicial, se presenta en esta oportunidad una solicitud divisional con un pliego reivindicatorio conformado por **15** reivindicaciones, que se encuentran plenamente soportadas en la descripción y en las reivindicaciones de la solicitud parental No. NC2018/0010715 de la referencia. Con el fin de que se proceda con la aceptación de esta Solicitud proporcione:

- 2.1. Las nuevas reivindicaciones 1 a 15, que corresponden a las reivindicaciones PCT originales;
- 2.2. Nuevamente el capítulo Descriptivo que soporta las reivindicaciones;
- 2.3. Un resumen para la presente Solicitud;

Teniendo en cuenta lo anterior y que la nueva solicitud divisional cumple con todos los requisitos del artículo 39 de la Decisión 486 de 2000:

- i) Que se presente durante el trámite de la solicitud.
- ii) Que la materia del nuevo pliego reivindicatorio no amplíe la materia de la solicitud inicial.
- iii) Que se presenten los documentos necesarios para que se acepte la nueva solicitud divisional.
- iv) Que se pague la tasa correspondiente por concepto de presentación de una nueva solicitud.

Solicito amablemente sé que dicha nueva solicitud divisional sea aceptada y que se continúe con el correspondiente trámite administrativo para dicha solicitud.

II. EN CUANTO AL TÍTULO

Respondiendo a la observación del Examinador sobre la supuesta falta de relación entre el título de la solicitud y la materia reclamada en el título de la presente solicitud, se desea poner de

presente que es deseo del solicitante modificarlo como sigue: ***“COMPUESTOS BICÍCLICOS TIPO TRIAZOL E IMIDAZOL PIRIDONA CON ACTIVIDAD PLAGUICIDA”***. Así, el nuevo título refleja de manera precisa la materia a la que se refiere la invención y, en consecuencia, la objeción formulada a este respecto se ve superada.

III. EN CUANTO A LA DESCRIPCIÓN

El Examinador afirma que la Descripción emplea las unidades hectárea (Pág. 56, 61, 62). El Examinador sugiere hacer la conversión de unidades al Sistema Internacional (m²).

Con relación a lo anterior, quisiera mencionar que se proporciona junto con este memorial un nuevo capítulo Descriptivo, en el cual se han incluido las correspondencias de hectáreas en m². Así las cosas, la objeción a este respecto se entiende como superada.

IV. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE CLARIDAD

1. De acuerdo con el punto de vista del Examinador la antigua reivindicación 1 no era concisa porque reclamaba un amplio número de posibilidades. A este respecto, el Examinador ha sugerido definir específicamente la materia y el alcance de la invención a través de las características técnicas esenciales que se encuentren enteramente soportadas en la descripción.

Sobre este particular, quisiera respetuosamente llamar la atención del Examinador sobre el nuevo capítulo reivindicatorio; particularmente, sobre la nueva reivindicación 1, la cual ha sido limitada. En este sentido, la objeción sobre esta reivindicación ha sido debidamente subsanada.

2. De igual manera, la antigua reivindicación 10 fue objetada porque supuestamente no se encontraba soportada en la Descripción.

En este caso, quisiera una vez más mencionar que esta reivindicación ha sido completamente eliminada del nuevo capítulo reivindicatorio proporcionado. Así las cosas, esta objeción no sería aplicable.

V. EN CUANTO A MATERIA NO PATENTABLE

De acuerdo con el punto de vista del Examinador, el objeto de la antigua reivindicación 13 no era patentable, considerando el artículo 20 de la Decisión 486, por tratarse de una semilla.

Al respecto quisiera mencionar que la reivindicación mencionada ha sido eliminada, por tanto, cualquier objeción relacionada con la misma, se entiende como superada.

VI. EN CUANTO A REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS

Las antiguas reivindicaciones 11, 12, 14 y 15 fueron objetadas porque supuestamente se relacionaban con usos.

Referente a estas objeciones, quisiera mencionar que las mismas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio modificado. En consecuencia, cualquier objeción relacionada con las mismas no sería procedente en este momento.

VII. ESTADO DE LA TÉCNICA

El Examinador considera los siguientes documentos como relevantes en la evaluación de patentabilidad de la presente invención:

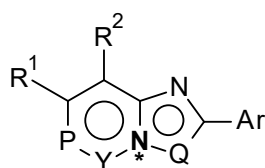
Número	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO/2016/023954	<i>“PESTICIDALLY ACTIVE HETEROCYCLIC DERIVATIVES WITH SULPHUR CONTAINING SUBSTITUENTS”</i>	18 de febrero de 2016
D2	WO/2015/038503	<i>“HETEROCYCLE-SUBSTITUTED BICYCLIC AZOLE PESTICIDES”</i>	19 de marzo de 2015

VIII. EN CUANTO A LA SUPUESTA FALTA DE NIVEL INVENTIVO

El Examinador citó a los documentos **D1** (WO2016/023954A2) y **D2** (WO2015/038503A1) como documentos del arte previo.

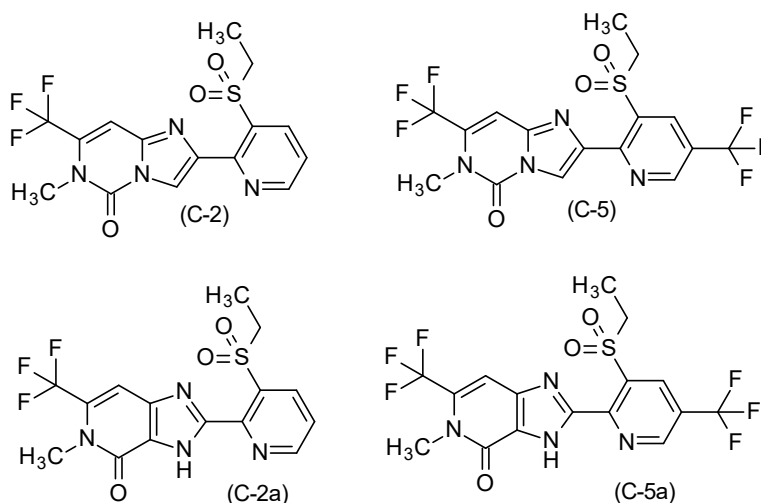
Concordamos con el Examinador en que **D1** podría considerarse como el arte previo más cercano a la presente solicitud. En efecto, **D1** se refiere a compuestos insecticidas bicíclicos (ver pág.1, párrafo 1). Al igual que los compuestos inventivos de la presente solicitud, el anillo de 5 miembros dentro de la estructura bicíclica de **D1** está conectado a una porción arilo, y el anillo de seis miembros puede igualmente contener un grupo carbonilo como un miembro del anillo (G1 de la Fórmula I).

Los compuestos inventivos de la Fórmula (I) se diferencian de los de **D1** en la presencia de un átomo de N adicional, que está presente en la posición con letras en negrita al lado del asterisco en la siguiente Fórmula (I)



En cuanto al sustento para el efecto técnico de esta característica distintiva, nos permitimos presentar los siguientes datos experimentales comparativos:

Los compuestos C-2 y C-5 de acuerdo con la presente invención (ver la Tabla 1, pág. 69, de la publicación internacional correspondiente - en caso de ser necesario adaptar esta referencia y las siguientes de acuerdo a la numeración de página de vuestra solicitud) se compararon con los compuestos C-2a y C-5a:



Los compuestos C-2 y C-2a se probaron para determinar la actividad frente a la cigarra verde del arroz (*Nephotettix virescens*; “NEPHIM”), al saltamonte marrón del arroz (*Nilaparvata lugens*; “NILALU”), al gusano cogollero del sur (*Spodoptera eridania*; “PRODER”) y al gusano del tabaco

(*Heliothis virescens*; “HELIVI”). La mortalidad de las plagas a una determinada concentración de los compuestos se resume en la Tabla X.

Compuesto	Concentración [ppm]	Mortalidad [%] de NEPHIM	Mortalidad [%] de NILALU	Mortalidad [%] de PRODER	Mortalidad [%] de HELIVI
C-2	10	90	100	75	100
C-2a*	10	0	0	12,5	50

Tabla X: actividad de los compuestos C-2 y C-2a* frente a *N. visrescens*, *N. lugens*, *S. eridania* y *H. virescens*. * de acuerdo con D2.

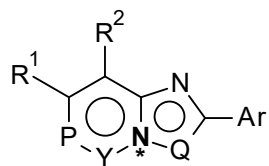
Los compuestos C-5 y C-5a se probaron para determinar la actividad frente al picudo del algodón (*Anthonomus grandis*; “ANTHGR”), al barrenador del arroz (*Chilo suppressalis*; “CHILSU”) y a la mosca blanca de la hoja plateada (*Bemisia argentifolii*); “BEMIAR”). La mortalidad de las plagas a una determinada concentración de los compuestos se resume en la Tabla Y.

Compuesto	Concentración [ppm]	Mortalidad [%] de CHILSU	Mortalidad [%] de ANTHGR	Mortalidad [%] de BEMIAR
C-5	100	50	100	100
C-5a*	100	25	50	82,5

Tabla Y: actividad de los compuestos C-5 y C-5a* frente a *C. suppressalis*, *A. grandis* y *B. argentifolii*. * de acuerdo con D2.

Los resultados muestran que la presencia de un átomo de N que es mutuo para ambos anillos en el sistema bicíclico, tiene un impacto pronunciado sobre la eficacia insecticida de los compuestos.

El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos con un efecto insecticida mejorado en comparación con el arte previo. Este objetivo se logró al proporcionar compuestos de la Fórmula (I)



que contienen un átomo de N en la posición puente del sistema bicíclico.

No hay ningún indicio en **D1** para agregar un átomo de nitrógeno en la posición de ramificación de la estructura bicíclica. A su vez, la persona del oficio de nivel medio no podría llegar a los compuestos de la Fórmula (I) sin ninguna orientación adicional.

Por otra parte, el documento **D2** también se refiere a compuestos insecticidas (ver pág.1, párrafo 1,) que tienen una estructura bicíclica (Q-1, Q-2, Q-3 o Q-4) que está conectada mediante el anillo de 5 miembros a una porción arilo como en la presente solicitud. Solo Q-3 (ver pág.2) contiene un patrón de nitrógeno en el sistema de anillo de acuerdo con los compuestos reivindicados de la Fórmula (I). Sin embargo, la persona del oficio de nivel medio no obtiene ninguna información sobre cuál de las estructuras pueden resultar beneficiosas en combinación con el patrón de sustitución de **D1**.

Además, **D2** enseña compuestos que no tienen ningún grupo carbonilo o sulfonilo en cualquiera de las posiciones de la estructura bicíclica. Por otro lado, los compuestos reivindicados en la presente solicitud tienen una porción Y, que es C=O o C=S, adyacente al átomo de N como se indica en el asterisco anterior.

Incluso si la persona del oficio de nivel medio iba a elegir la estructura Q-3 correcta entre las cuatro alternativas de **D2**, habría quitado también la porción Y de la estructura. Lo haría porque ni **D1** ni **D2** brindan ninguna orientación respecto de la importancia de la porción Y. A partir de la estructura Q-3 en **D2**, la persona del oficio de nivel medio solo aprende que no debería estar presente ninguna porción Y si la estructura contiene un átomo de N que funciona como puente para ambos anillos de la estructura bicíclica. Por otro lado, no hay razón alguna para que la persona del oficio de nivel medio elija ciertas partes de las enseñanzas de **D2**, y no tome en cuenta otras, en particular sin ninguna orientación en cuanto al impacto sobre la eficacia insecticida de la presencia de un átomo de N en la posición puente del sistema bicíclico.

Por lo tanto, se requería de actividad inventiva para combinar las posiciones de los átomos de N en el sistema bicíclico con la porción carbonilo o sulfonilo Y, y de esta manera llegar al objeto reivindicado.

Teniendo en cuenta los argumentos y las modificaciones presentadas en el presente memorial, se concluye que los documentos citados como arte previo no anticipan la materia divulgada por la presente invención y tampoco serían suficiente para que una persona versada en la materia llegara al compuesto reclamado, y se le solicita respetuosamente al Examinador reconozca que la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

IX. PETICIÓN

1. Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por la Dirección de Nuevas Creaciones, solicito proceder al otorgamiento de la solicitud de patente.

2. Subsidiariamente, en caso de que su Despacho considere que la modificación introducida al Capítulo Reivindicatorio amerita una nueva revisión, solicito realizar un examen de patentabilidad adicional de conformidad con lo dispuesto en el Artículo 10 de la Resolución 59669 de 25 de septiembre de 2020, para lo cual realizo el pago de tasa correspondiente.

X. ANEXOS

1. Capítulo Reivindicatorio modificado conformado por **7** reivindicaciones de la Solicitud NC2018/0010715;
2. Pago en línea por concepto de modificaciones voluntarias a la Solicitud NC2018/0010715;
3. Descripción modificada para la Solicitud NC2018/0010715;
4. Pago línea por examen de patentabilidad adicional para la Solicitud NC2018/0010715;
5. Apéndice: Datos experimentales complementarios;
6. Pliego reivindicatorio de la nueva solicitud divisional conformado por 15 reivindicaciones.
7. Pago en línea correspondiente a la presentación de solicitud divisional.
8. Pago en línea correspondiente a **5** reivindicaciones adicionales.
9. Pago en línea correspondiente a solicitud de examen de patentabilidad para la solicitud divisional.

Señora Directora,

ANDRÉS RINCÓN USCÁTEGUI

C.C. 79.780.910 de Bogotá

T.P. 114.908

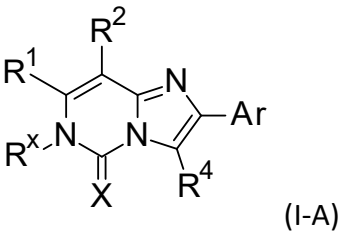
APÉNDICE

Datos Experimentales Complementarios

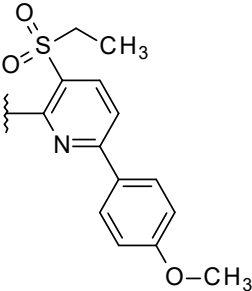
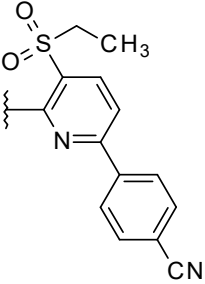
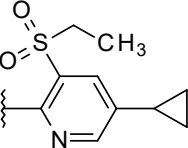
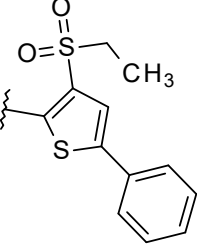
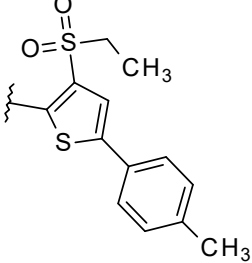
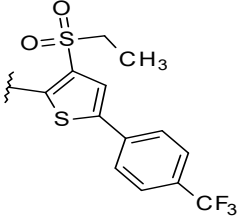
El Examinador afirmó que el alcance de la presente reivindicación es demasiado amplio en comparación con los datos experimentales presentados en la solicitud. Al respecto, el Solicitante desea proporcionar datos experimentales adicionales obtenidos por los inventores de la presente Solicitud.

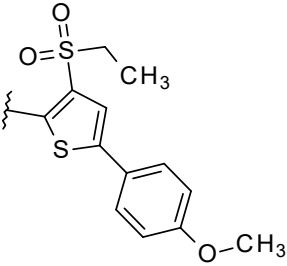
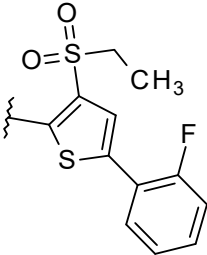
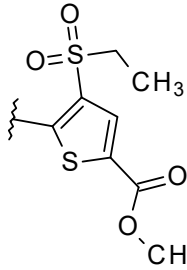
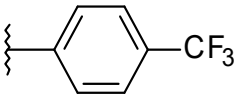
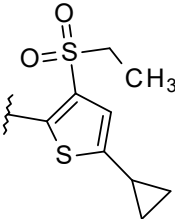
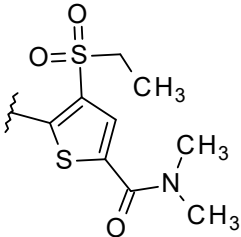
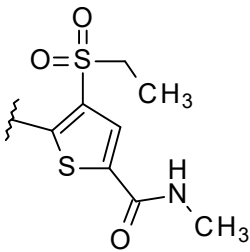
1) Preparación y Caracterización de Compuestos

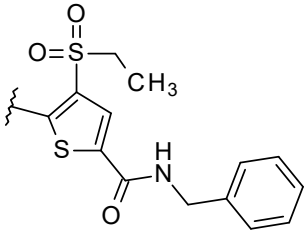
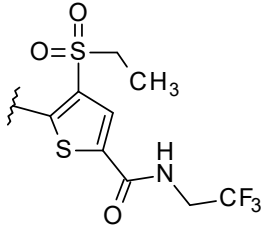
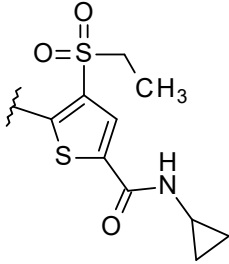
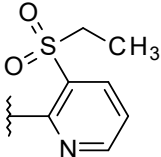
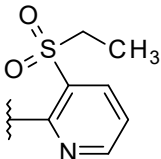
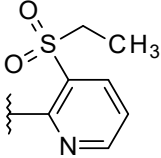
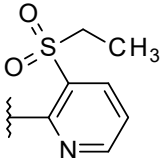
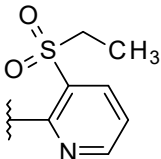
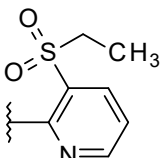
Mediante procedimientos análogos al procedimiento descrito en la página 67 y ss. de la publicación internacional correspondiente, se prepararon los siguientes ejemplos de la Fórmula I-A, en donde los sustituyentes Ar, R¹, R², R^x, R⁴ y X son como se describen en la Tabla Z.



Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-39		CF ₃	H	CH ₃	H	O	514,9	1,292	A
C-40		CF ₃	H	CH ₃	H	O	531,1	1,284	A
C-41		CF ₃	H	CH ₃	H	O	463	1,246	A

Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-42		CF ₃	H	CH ₃	H	O	493	1,256	A
C-43		CF ₃	H	CH ₃	H	O	488	1,19	A
C-44		CF ₃	H	CH ₂ CH ₃	H	O	441	1,159	A
C-45		CF ₃	H	CH ₃	H	O	467,9	1,317	A
C-46		CF ₃	H	CH ₃	H	O	481,9	1,385	A
C-47		CF ₃	H	CH ₃	H	O	535,9	1,411	A

Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-48		CF ₃	H	CH ₃	H	O	497,9	1,315	A
C-49		CF ₃	H	CH ₃	H	O	485,9	1,332	A
C-50		CF ₃	H	CH ₃	H	O	449,9	1,146	A
C-51		CF ₃	H	ciclopropilo	H	O	388	2,1	B
C-52		CF ₃	H	CH ₃	H	O	431,8	1,26	A
C-53		CF ₃	H	CH ₃	H	O	463	1,026	A
C-54		CF ₃	H	CH ₃	H	O	449	0,944	A

Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-55		CF ₃	H	CH ₃	H	O	524,8	1,17	A
C-56		CF ₃	H	CH ₃	H	O	512	1,054	A
C-57		CF ₃	H	CH ₃	H	O	470,1	1,006	A
C-58		CF ₃	H	bencilo	H	O	462,95	1,856	B
C-59		CF ₃	H	ciclopropilmetilo	H	O	428	1,803	B
C-60		CF ₃	H	isopropilo	H	O	429,1	1,931	B
C-61		CF ₃	H	ciclohexilmetilo	H	O	468,8	2,188	B
C-62		CF ₃	H	prop-2-inilo	H	O	411	1,653	B
C-63		CF ₃	H	CH ₂ CF ₃	H	O	454	1,771	B

Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-64		CF ₃	H	C ₂ H ₄ OCH ₃	H	O	431	1,653	B
C-65		CF ₃	H	CH ₃	H	O	399,8	1,117	A
C-66		CF ₃	H	ciclobutilo	H	O	480	2,155	B
C-67		CF ₃	H	Ciclopropilmetilo	H	O	428	1,803	B
C-68		CF ₃	H	CH ₃	H	O	415	0,979	A
C-69		CF ₃	CH ₃	CH ₃	H	O	401	1,754	B
C-70		CF ₃	H	Ciclopropilo	H	O	n.a.	n.a.	n.a.
C-71		CF ₃	H	CH ₂ CF ₃	H	O	n.a.	n.a.	n.a.
C-72		CF ₃	H	ciclopropilo	H	O	n.a.	n.a.	n.a.
C-73		CF ₃	H	ciclopropilo	H	O	481	n.a.	n.a.

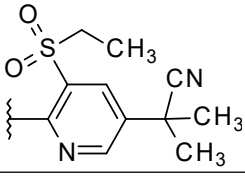
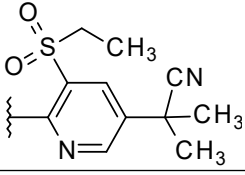
Ejemplo N.º	Ar	R ¹	R ²	R ^x	R ⁴	X	Datos fisicoquímicos: Retención de HPLC [min] ¹		
							M+1	t _R (min)	Método de HPLC
C-74		CF ₃	H	CH ₃	H	O	454	n.a.	n.a.
C-75		CF ₃	H	ciclopropil- metilo	H	O	494	n.a.	n.a.

Tabla Z: identidad de los compuestos C-39 a C75 y caracterización física mediante HPLC-MS; n.a. Significa que no está disponible fácilmente en este punto temporal pero que se puede producir de ser necesario.
Método de HPLC A: Columna: Phenomenex Kinetex 1,7 µm XB-C18 100A; 50 x 2,1 mm. Elución: acetonitrilo / agua + 0,1 % de ácido trifluoroacético (TFA) en una relación de 5:95 (flujo 0,8 ml/min) a 100:0 (flujo 1 ml/min) en 1,5 minutos a 60 °C. Método de HPLC B: Columna: Eclipse Plus C-18, 5 µm, 50 mm x 4,6 mm. Elución: el amortiguador A es acetonitrilo / agua + 10 % de formiato de amonio y 0,1 % de ácido fórmico; el amortiguador B es acetonitrilo más 0,1 % de ácido fórmico en una relación A:B de 10:90 a 100:0 (flujo 1,2 ml/min) en 1,5 minutos, que luego se mantiene a 100:0 durante 1 min, todo a 30 °C.

2) Pruebas biológicas

Los compuestos C-39 a C-75 se probaron para determinar la acción contra *Anthonomus grandis* (“ANTHGR”), *Heliothis virescens* (“HELIVI”), *Megoura viciae* (“MEGHVI”), *Myzus persicae* (“MYZUPE”) y *Trialeurodes vaporariorum* (“TRIAVA”). Todas las pruebas se realizaron con una concentración de a.i. de 2500 ppm si no se especifica lo contrario. Las pruebas contra ANTHGR, HELIVI, MEGHVI y MYZUPE se llevaron a cabo como se describe en las páginas 73-77 de la publicación internacional correspondiente. Las pruebas contra AEDES, NEVI, TRIAVA, RHIS, ACULPS se llevaron a cabo de la siguiente manera:

Mosquito de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*; AEDES)

Para la evaluación del control de mosquitos de la fiebre amarilla (*Aedes aegypti*), la unidad de prueba consistió en placas de microtitulación de 96 cavidades que contenían 200 µl de agua corriente por cavidad y 5-15 larvas de *A. aegypti* recién nacidas. Los compuestos activos se formularon con una solución que contenía 75 % (v/v) de agua y 25 % (v/v) de DMSO. Sobre la dieta para insectos, se pulverizaron diferentes concentraciones de los compuestos formulados o las mezclas a 2,5 µl, usando un microatomizador hecho a medida, con dos réplicas. Después de la aplicación, se incubaron placas de microtitulación a 28 + 1 °C, 80 + 5 % de HR durante 2 días. Luego, se evaluó visualmente la mortalidad de las larvas.

Chinche verde hedionda (*Nezara viridula*; NEVI)

El compuesto activo se disolvió en la concentración deseada en una mezcla 1:1 (vol:vol) de agua destilada:acetona. Se agregó tensioactivo (Kinetic) en una proporción de 0,01 % (vol/vol). La solución de prueba se preparó el día de uso. Las vainas de soja se colocaron en placas de Petri de vidrio de 90 x 50 mm recubiertas con papel de filtro húmedo y se inocularon con 10 *N. viridula* tardías de 3.^a etapa. Con un atomizador manual, se pulverizó en cada placa de Petri una solución de aproximadamente 2 ml. El conjunto tratado se mantuvo a alrededor de 25-26 °C y con una humedad relativa de alrededor de 65-70 %. El porcentaje de mortalidad se registró luego de 5 días.

Mosca blanca de invernadero (*Trialeurodes vaporariorum*; TRIAVA)

Para evaluar el control de la mosca blanca de invernadero (*Trialeurodes vaporariorum*), la unidad de prueba consistió en placas de microtitulación de 96 cavidades que contenían un disco de hoja de berenjena con huevos de mosca blanca. Los compuestos o las mezclas se formularon con una solución que contenía 75 % de agua y 25 % de DMSO. Sobre la dieta para insectos, se pulverizaron diferentes concentraciones de los formulados a 2,5 µl, usando un microatomizador hecho a medida, con dos réplicas. Después de la aplicación, se incubaron placas de microtitulación a 23 ± 1 °C, 65 ± 5 % de HR durante 6 días. Luego, se evaluó visualmente la mortalidad de los gusanos nacidos.

Garrapata marrón del perro (*Rhipicephalus sanguineus*; RHIS)

La eficacia de contacto de los compuestos inventivos C-71 y C-72 se evaluó para la garrapata marrón del perro luego de un ensayo de contacto residual de vial de vidrio con la exposición continua. En síntesis, los viales de vidrio (de centelleo de 20 ml) se trataron con 445 µl de concentraciones variadas del compuesto disuelto en acetona. Los viales se giraron sobre sus lados y se colocaron sobre una mesa de rodillos automatizada. Los viales se enrollaron (6 rpm) destapados para permitir un recubrimiento constante del tratamiento. Luego del laminado, se dejó que los viales se secaran completamente durante al menos una hora. Cada tratamiento se repitió cinco veces. Se colocaron aproximadamente seis garrapatas marrones del perro en cada vial y se expusieron a tratamientos a temperatura ambiente durante la duración del estudio.

Ácaros de la roya de los cítricos (*Aculopus pelekassi*; ACULPS)

Los compuestos se diluyeron en acetona pura hasta una concentración de 2000 ppm para la solución de reserva. Para preparar soluciones diluidas con concentraciones de 1000 y 100 ppm, respectivamente, se mezclaron la solución de reserva y 0,05 % de Tween-20 en agua. 30 ml de Agar al 1 % se vertieron con violeta cristal en una tasa de plástico de 60 ml. Las hojas de una

planta cítrica infestada en la etapa de la 3.^a-5.^a hoja verdadera se prepararon de la siguiente manera: 5 centímetros cuadrados de hoja se cortaron con un cúter limpio. Luego, 2 ml de agar al 1 % por debajo de una temperatura de 45 °C se vertieron sobre el agar solidificado e inmediatamente el disco de hoja tratado se puso en la capa líquida de agar boca abajo (lado adaxial hacia abajo). Las tazas se pulverizaron con aerógrafo con 100 µl de soluciones diluidas y se sellaron con tapones. Se contaron adultos y ninfas. El conjunto contenía 20-100 ácaros y se llevaron a cabo dos réplicas. Las tazas que contienen ácaros de la roya de los cítricos se colocaron en posición vertical en un estante y se mantuvieron en una cámara ambiental a 25 °C y un ciclo de luz de día-noche de 16 horas / 8 horas.

Se observaron los siguientes efectos:

ANTHGR:

Los compuestos C-39, C-40, C-41, C-42, C-43, C-44, C-49, C-50, C-52, C-53, C-56, C-57, C-58, C-59, C-60, C-62, C-63, C-64, C-65, C-66, C-68, C-73, C-74 mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra ANTHGR. El compuesto C-75 a 800 ppm mostró más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar. El compuesto C-55 mostró al menos 50 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra ANTHGR.

HELIVI:

Los compuestos C-39, C-40, C-41, C-43, C-44, C-47, C-49, C-50, C-51, C-52, C-56, C-58, C-59, C-60, C-62, C-63, C-65, C-66, C-73, C-74 mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra HELIVI. El compuesto C-75 a 800 ppm mostró más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar. Los compuestos C-42, C-45, C-53, C-68 mostraron al menos 50 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra HELIVI.

MEGHVI:

Los compuestos C-39, C-40, C-41, C-43, C-50, C-53, C-56, C-57, C-58, C-59, C-60, C-61, C-62, C-63, C-64, C-66, C-68, C-73 mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra MEGHVI. Los compuestos C-48, C-49 mostraron al menos 50 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra MEGHVI.

MYZUPE:

Los compuestos C-40, C-41, C-43, C-44, C-45, C-50, C-52, C-53, C-54, C-56, C-57, C-58, C-59, C-61, C-62, C-63, C-64, C-65, C-66, C-68, C-73, C-74 mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra MYZUPE. Los compuestos C-73 y C-75 a 800 ppm

mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar. Los compuestos C-39, C-60 mostraron al menos 50 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra MYZUPE.

TRIAVA:

Los compuestos C-40, C-44, C-56, C-59, C-63, C-64, C-68, C-73, C-74 mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra TRIAVA. Los compuestos C-57, C-62, C-66 mostraron al menos 50 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra TRIAVA.

RHIS:

Tres días después del tratamiento, los compuestos C-71 y C-72 mostraron al menos 70 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar contra *Rhipicephalus sanguineus* a una concentración de 500 ppm.

ACULPS:

Los compuestos C-2, C-70 y C-71 mostraron al menos 70 % de mortalidad a 100 ppm de concentración 8 días después del tratamiento.

AEDES:

En esta prueba, los compuestos C-73, C-74 a 800 ppm mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar.

NEVI:

En esta prueba, los compuestos C-73, C-74, C-75 a 800 ppm mostraron más de 75 % de mortalidad en comparación con controles sin tratar.