Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Prosperidad para todos

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
RAD: 12-19536- -4	**FECHA**: 2013-07-16 16:59:39
DEP: 2020 DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	**EVE:** 378 FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I
TRA: 11 PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	**FOLIOS**: 5
ACT: 519 PRESENTACION	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado(a)/Señor(a)
ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Asunto: Radicación: 12-19536- -4
Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 519
Oficio: 12560
Folios: 5

Patente de Invención	X			Patente de Modelo de Utilidad	
Vía Nacional					
Vía PCT (Fase Nacional)	X	Capítulo I	X	Capítulo II	
No. Solicitud Internacional	PCT/US2010/044274				
Fecha de Presentación Internacional	03/08/2010				

1. Documentos estudiados

Descripción:	Radicado N°12-019947-00000-00000	03/Febrero/2012
Reivindicaciones:	Radicado N°12-019947-00000-00000	03/Febrero/2012
Prioridad:	US 61/232,245	05/Agosto /2009

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de Prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

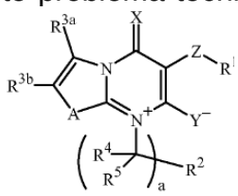
3. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del capítulo primero del Título 10 de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, se tendrá en cuenta la tasa pagada por el solicitante al momento de comenzar el examen para las reivindicaciones adicionales; esto es que cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada.

Para el caso de la presente solicitud, al verificar la tasa pagada, todo el ultimo capitulo reivindicatorio presentado se tendrá en cuenta para realizar el examen de patentabilidad.

Título de la solicitud: “Pesticidas mesoiónicos”.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de desarrollar compuestos que sean más eficaces en el control de parásitos en los animales, de menor costo y toxicidad, más seguros para el medio ambiente o que tengan distintos sitios de acción.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona un compuesto de la fórmula 1  (I) donde los radicales están debidamente definidos (radicado N°12-019536-00000-00000, Págs. 3 – 25) para controlar plagas invertebradas.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 239/54 // 401/06 // 417/06 // 471/04 // 487/04 // 498/04 // 513/04 // A 01 N 43/54 // 43/56 // 43/647 // 43/78.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (c))

El objeto de la reivindicación 13 no es patentable, puesto que la solicitud menciona las semillas y están hacen parte de lo citado como plantas en el Art citado.

5. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El método de la reivindicación 12 corresponde al uso del compuesto de fórmula I, mencionado en la reivindicación 1 para controlar una plaga de invertebrados. Es evidente que la llamada etapa de “poner en contacto… una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1” corresponde a la forma de usar los compuestos de fórmula I, aunque en su preámbulo se reclame como método. Se le aclara al solicitante que un método cuya única etapa corresponde a una aplicación, dicha aplicación es un uso.

Por lo tanto dicho método no es patentable de acuerdo con el artículo 14.

6. De la Solicitud de Patente

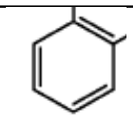
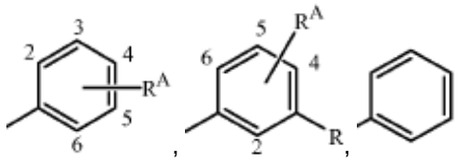
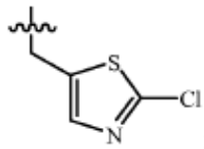
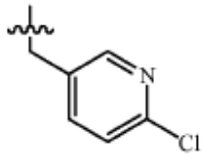
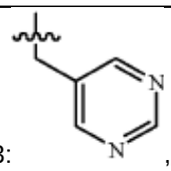
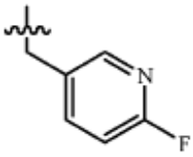
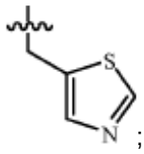
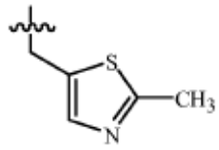
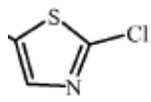
Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque el término “pesticida” es muy general puesto que hace referencia a muchos compuestos, por lo tanto se debe especificar al nombre del compuesto de fórmula 1, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

La reivindicación 1 no se encuentra debidamente soportadas en la descripción puesto que en las realizaciones preferidas hace referencia aparentemente a la preparación y actividad de los compuestos mencionados en la tabla 1, puesto que no se ilustra allí todos los ejemplos soportados, lo cual no evidencia la actividad de todos los compuestos sino que se hace una generalización de manera especulativa.
Se sugiere restringir la solicitud a una razonable cantidad de acuerdo al tipo de compuestos que ha sido sintetizado y probado, es decir, que se encuentran debidamente soportados en el capítulo descriptivo. Teniendo en cuenta la descripción en los ejemplos se encuentra:

Tabla 1. Ejemplos de los compuestos soportados

Sustituciones	Soporte de los ejemplos presentados
X	O
Y	O
A	$C(R^{3c})=C(R^{3d})$, 
Z	Enlace directo,
R^1	
R^A	$-OCF_3$, 3-Br, 3-Cl, 5-CF_3, 2-F, 5-Cl, 5-CF_3, 3-OCF_3, 3-CF_3, 5-OCF_3, 6-F, 3-SCF_3, H, 2-OCH_3, 5-OCH_3, 4-F, 4-SCF_3, 3-OCH_3, 3-I, 3-F, 3-(C≡CH), 3-($CH=CH_2$), 2-Cl, 5-CH_3, 4-Cl; 3,4-(-OCH_2O-), 5-F, 4-OCH_3, 3-CH3, 3-CH_2CH_3, 5-Br, 3-OCH_2CH_3, 2-OCH_2CH_3; 3,5-diF; 3,4-diCl; 3-CH_3; 2,5-diF; 2-CH_3, 5-OCH_2CH_3, 3-$C(CH_3)_3$, 3-(4-clorofenil); 3-$CH_2CH_2CH_3$; 2-CH_3; 4-CH_3; 6-OCH_3; 6-F; 2-nitro; 4-ciano; 4-nitro; 3-ciano; 3-$CH(CH_3)_2$; 3-$Si(CH_3)_3$; 5-$Si(CH_3)_3$; 5-C(O)OCH_3; 5-ciano; 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4-piridinil; 2-bromo-4-piridinil; 2-(4-(trifluorometil)fenil)-4- pirimidinil; 2-cloro-6-(trifluorometil)-4-piridinil; $CH(CH_3)_2$; $CH_2C_6H_5$; $CH(CH_3)CH_2$-CH_2CH_3; 2,6-dicloro-4-piridinil; $CH_2CH(CH_{3)2}$; $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$; $CH_2CH=CH_2$; 2-I; 2-ciano; 1-naftalenil; 2-naftalenil
R	3-(trifluorometoxi)fenil; 2,5-difluorofenil; 6-cloro-3-piridinil; 2,3-diclorofenil; 5-ciano-2-etoxifenil; 4-(trifluorometil)fenil; 5-cloro-2-fluorofenil; 2,5-diclorofenil; 4-clorofenil; 3-cloro-4-(trifluorometil)fenil; 2-cloro-5-fluorofenil; -O-(4-fluorofenil); -O-(2-fluorofenil); -O-(3-fluorofenil); -O-(fenil); 2-cloro-4-fluorofenil; 4-cloro-2-fluorofenil; 2-cloro-4-(trifluorometil)fenil; 4-metilfenil; 4-fluorofenil; 2-metil-4-clorofenil; 3-clorofenil; 3-cloro-4-fluorofenil; 4-cloro-3-fluorofenil; -O-(2,-diclorofenil);-O-(4-clorofenil); -O-(4-metoxifenil); -O-(4-cianofenil); 4-bromo-2-fluorofenil; 2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil; 4-cloro-2-fluorofenil; 6-(trifluorometil)-3-piridinil; 2,4-difluorofenil; 2-cloro-4-fluorofenil; -O-(4-bromofenil); -O-(2-cloro-4-fluorofenil); 2-metilfenil; 4-clorofenil; -C(O)(4-clorofenil); -CH_2(4-clorofenil); 2,4-diclorofenil; 2-metil-4-(trifluorometil)fenil; 6-(trifluorometil)-3-piridinil; 4-cloro-2-metilfenil; 3-cloro-5-(trifluorometil)fenil; 6-cloro-3-piridinil; -S-(4-(trifluorometil)fenil); 2-cloro-4-(trifluorometil)fenil; 2,6-dicloro-3-piridinil; 4,6-dicloro-3-piridinil
R^2, R^4 y R^5	X-2:  ; X-1:  ; X-3:  , X-4:  ; X-5:  ; X-6:  ; CH_2CF_3; CH_2(1-metil-4-imidazolil)
R^2	H
R^{3a}	H, CH_3
R^{3b}	H, Br
R^{3c}	H, Br,
R^{3d}	Br, Cl, CH_3, OCH_3, CH_2CH_3, $CH=CH_2$, CH_2F
R^4 y R^5	

El solicitante debe 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.

En la reivindicación 1 menciona la expresión: “opcionalmente” precediendo una característica por lo tanto no es concisa, porque hace opcional a las características y no permite delimitar el alcance de la reivindicación.

La reivindicación 1 no es concisa, porque presenta una excesiva complejidad puesto que cada uno de los radicales abarca una cantidad excesiva de definiciones de las cuales no existe una gran proporción que muestre actividad, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger.

La reivindicación 8 hace referencia a una composición pero no se mencionan los componentes y las proporciones de los mismos, por lo tanto se sugiere mencionar cuales son los componentes y sus proporciones. Además no se encuentra debidamente sustentada puesto que en las realizaciones preferidas no se menciona la actividad de dichas composiciones con sus respectivas proporciones.

La reivindicación 8 hace referencia a una composición pero no se mencionan los componentes y las proporciones de los mismos, por lo tanto se sugiere mencionar cuales son los componentes y sus proporciones. Y se recuerda que una composición está definida por sus componentes y proporciones.

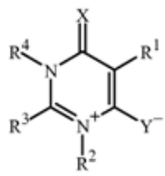
Las reivindicaciones 9 y 10 hacen referencia a una composición pero no se mencionan las proporciones de los mismos, por lo tanto se sugiere mencionar cuales son los componentes y sus proporciones. Además no se encuentra debidamente sustentada puesto que en las realizaciones preferidas no se menciona la actividad de dichas composiciones con sus respectivas proporciones.

7. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad, Agosto 05 de 2009 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

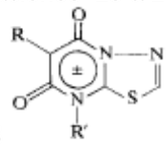
Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 10-095278	“Pesticidas mesoiónicos”	04/Agosto/2010 (fecha de presentación nacional)*
D2	G. Mbagwu et Al, Organic Magnetic Resonance, Vol. 21, N° 9	“Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of some Mesoionic Xanthine Analogs”	1983
D3	Glennon R., et Al, Journal Medical Chemistry, Vol. 27, p 1364 – 1367	“Mesoionics Xanthine Analogues: Antagonists of Adenosine Receptors”	1984
D4	US5089501	“Anthelmintics”	18/febrero/1992

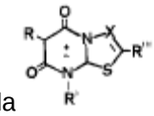
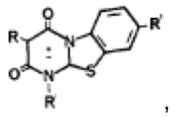
*Este documento corresponde a la publicación internacional WO2009/099929 con fecha de prioridad del 06-Febrero-2008

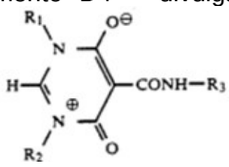
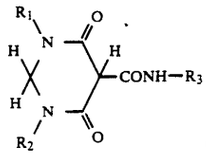
El documento D1 [1] divulga Compuesto fórmula 1  para el control de plagas invertebradas, donde X es O ó S, Y es O ó S; R^3 y R^4 forman un anillo sustituido R-1 o R-2; R^7 es H, halógeno, ciano, CF_3, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6; p es 0, 1,2, 3 ó 4; m: 0,1, 2 ó 3; Z es O, S, NCH_3, $C(R^{8a})=C(R^{8b})$; R1 es C $(=NOR^{23})R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18a}$, entre otros; R^2 es alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, entre otros; CR^5R^6Q ó , donde R^5 es H, F, Cl, ciano o alquilo C1-C4; R^6 es H, F, Cl o CH_3 (Pág. 3 – 5; Pág. 8 a Pág. 9, líneas 1

1[]Anexo 1 (D1)

– 9; Pág. 10, línea líneas 4 – 19 y 21 – 22; Pág. 15, líneas 22 y 24; reivindicaciones 18 a 21)

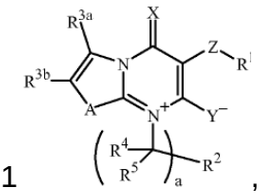
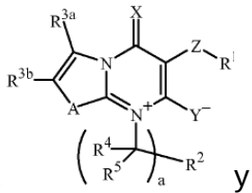
El documento D2 [2] divulga compuestos mesoiónicos de fórmula 3  , donde R es CH_3 y R' es $CH_2CH(CH_3)_2$ y CH_3CH_2, con actividad bacteriostática y anti-fúngica (Pág. 527)

El documento D3 [3] divulga compuestos de fórmula  2 si X es CR'', 3 si X es N y 4  , donde R es CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4$ (4-Cl), entre otros; R' es CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, entre otros; R'' es H, C_6H_5, OC_2H_5 y R''' es H, CH_3, C_6H_5 que actúan como recepetores de antagonistas de receptores de adenosina (Pág. 1366).

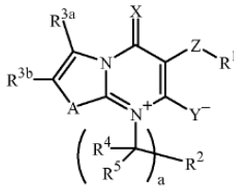
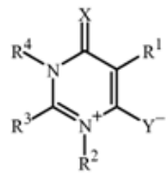
El documento D4 [4] divulga betaina 1,3-disustituido 5-arilcarbamoil-4(6)-oxo-6(4)-oxidopirimidina de fórmula I  y su forma hidrogenada (Ia)  con actividad antihelmíntica, donde los sustituyentes, R_3; R_1 y R_2 están definidos. (Col. 1; Col. 2, líneas 1 – 42)

8. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

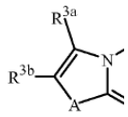
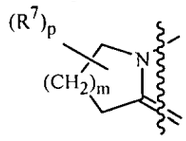
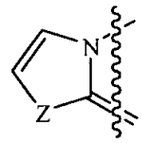
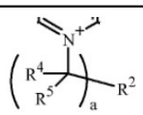
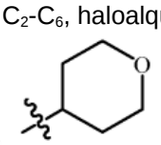
Novedad (Art 16 D486)

La **reivindicación 1** consiste en un compuesto de fórmula 1  , donde los sustituyentes están debidamente definidos (Rad. N°12-019536-00000-00000, Págs. 640 – 666) y la **reivindicación 8** consiste en una composición que comprende un compuesto de fórmula 1  y otros componentes debidamente definidos (Rad. N°12-019536-00000-00000, Págs. 674 – 675).

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D1**
Compuesto fórmula 1 	Compuesto fórmula 1 
X: O ó S	X: O ó S (Pág. 3)
Y: O ó S	Y: O ó S (Pág. 3)

2 anexo 2, Pág. 527
3 anexo 3, Pág. 1366
4 URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=5089501A&KC=A&FT=D&ND=3&date=19920218&DB=EPODOC&locale=en_EP

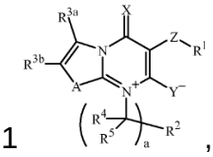
	R^3 y R^4: forman un anillo sustituido R-1  o R-2  (Pág. 10, líneas 4 – 19)
R^{3a} y R^{3b}: son H, halógeno, ciano, hidroxi, amino, nitro, OCN, entre otros	R7: H, halógeno, ciano, CF_3, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6 (Pág. 10, líneas 21 – 22)
	p: 0, 1,2, 3 ó 4; m: 0,1, 2 ó 3 (Pág. 15, líneas 22 y 24)
A: O, S, NR^{3e} o $C(R^{3c})=C(R^{3d})$	Z: O, S, NCH_3, $C(R^{8a})=C(R^{8b})$ (Pág. 10, línea 19)
Z: enlace directo, $C(=NOR^8)$, entre otros; donde R^8 es H, alquilo C_1-C_6, entre otros	R^1: C $(=NOR^{23})R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18a}$, entre otros; donde R^{16}:H, alquilo C_1-C_4 y R^{18a} es fenilo o anillo heteroaromático de 5 a 6 miembros cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_1-C_4, entre otros; un sistema anular biciclico heteroaromático de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido en miembros del anillo de carbono con hasta 3 sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitro, entre otros (Pág. 3 – 5)
R^1: un anillo de 3 a 10 miembros o un sistema anular de 7 a 11 miembros y hasta 4 heteroátomos y opcionalmente sustituido por R^{14}, donde R^{14} es halógeno, ciano, amino, nitro, OCN, SCN, CHO, entre otros	
	
R^2: H, halógeno, ciano, hidroxi, amino, nitro, entre otros	R^2: alquilo C_2-C_6, haloalquilo C_1-C_6, entre otros;
R^4 y R^5: H, halógeno, ciano, hidroxi, amino, nitro, OCN, SCN, CHO, entre otros; o se unen al atomo de carbono para formar un anillo de 3 a 7 miembros que contienen hasta dos heteroatomos	CR^5R^6Q ó  , donde R^5 es H, F, Cl, ciano o alquilo C_1-C_4; R^6 es H, F, Cl o CH_3 (Pág. 8 a Pág. 9, lineas 1 – 9)
a: 1, 2 ó 3	
Y al menos un componente adicional seleccionado de surfactantes, diluyentes solidos y diluyentes liquidos	Y al menos un componente seleccionado de e surfactantes, diluyentes solidos y diluyentes liquidos (reivindicaciones 18 a 21)

Es posible concluir que las características **esenciales** del compuesto de la reivindicación 1 y la composición de la reivindicación 8, habían sido divulgadas previamente en D1 porque de acuerdo con la tabla anterior donde se comparan las características técnicas de la reivindicación 1 con la anterioridad D1, se concluye que el compuesto de fórmula (I) y la composición descritos en la reivindicación 1 y 8, respectivamente, ya eran conocidos en el estado de la técnica como se evidencia con la anterioridad encontrada.

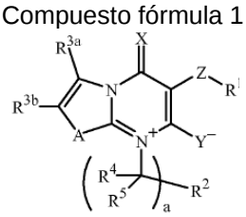
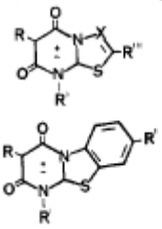
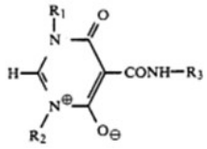
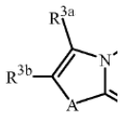
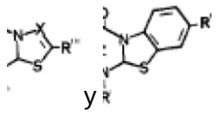
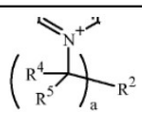
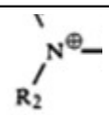
En consecuencia, las reivindicaciones 1 y 8 carecen de novedad, según lo divulgado en el documento D1.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 3 y 9 – 11 no mencionan alguna característica que haga nuevo al compuesto de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

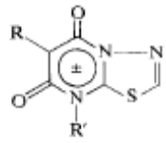
Nivel Inventivo (Art18 D486)

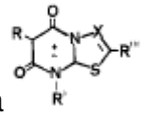
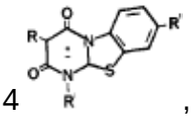
La **reivindicación 4** consiste en un compuesto de la fórmula 1  , donde el sustituyente R^2 está debidamente definido (Rad. N° 12-019536. Pág. 669)

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características **esenciales**	**D2**	**D3**	**D4**
Compuesto fórmula 1 	Compuesto 3	Compuestos 2, 3 y 4 	Compuesto de fórmula I 
X: O ó S	O	O	O
Y: O ó S	O	O	O
		 y	R_1: alquilo C_1-C_6, alilo, cicloalquil C_3-C_6 o fenil
R^{3a} y R^{3b}: son H, halógeno, ciano, hidroxi, amino, nitro, OCN, entre otros	H	R'': H, C_6H_5, OC_2H_5 y R''':H, CH_3, C_6H_5	
		X: CR'' y N	
A: O, S, NR^{3e} o $C(R^{3c})=C(R^{3d})$	S	S	
Z: enlace directo, $C(=NOR^8)$, entre otros; donde R^8 es H, alquilo C_1-C_6, entre otros	R:CH_3	R: CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4$ (4-Cl), entre otros	-CONH-R_3, donde R_3 es sin sustituir, monosustituido o polisustituido fenil, befenil, o fenoxifenil, los sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquil C_1-C_3, entre otros
R^1: un anillo de 3 a 10 miembros o un sistema anular de 7 a 11 miembros y hasta 4 heteroátomos y opcionalmente sustituido por R^{14}, donde R^{14} es halógeno, ciano, amino, nitro, OCN, SCN, CHO, entre otros			
			
R^2: piridinilo, pirimidinilo, oxazolilo o tiazolilo, opcionalmente sustituido con halógeno y alquilo C1-C4	R':$CH_2CH(CH_3)_2$ y CH_3CH_2	R': CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, entre otros	R_2: alquilo C_1-C_6, alilo, cicloalquil C_3-C_6 o fenil
R^4 y R^5: H, halógeno, ciano, hidroxi, amino, nitro, OCN, SCN, CHO, entre otros; o se unen al atomo de carbono para formar un anillo de 3 a 7 miembros que contienen hasta dos heteroatomos			
a: 1, 2 ó 3			

Los documentos D2 y D3 son considerados el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 4 porque:

D2 divulga compuestos mesoiónicos de fórmula 3  , donde R es CH_3 y R' es $CH_2CH(CH_3)_2$ y CH_3CH_2, con actividad bacteriostática y anti-fúngica (Pág. 527)

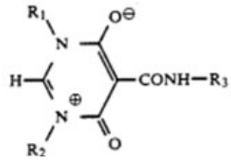
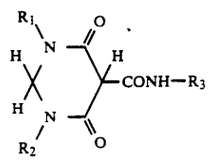
D3 divulga compuestos de fórmula  2 si X es CR'', 3 si X es N y 4  , donde R es CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, $CH_2C_6H_4$ (4-Cl), entre otros; R' es CH_3, C_2H_5, n-C_3H_7, $CH_2C_6H_5$, entre otros; R'' es H, C_6H_5, OC_2H_5 y R''' es H, CH_3, C_6H_5 que actúan como recepetores de antagonistas de receptores de adenosina (Pág. 1366).

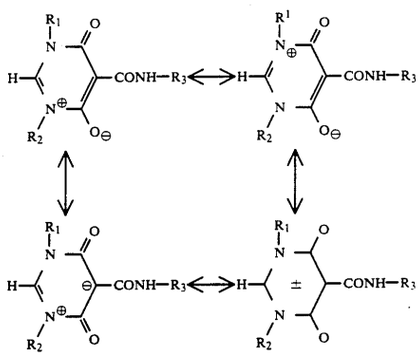
La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y el compuesto de D2 consiste en la forma hidrogenada del compuesto 3 y en la definición del radical R2, que para la solicitud es piridinilo, pirimidinilo, entre otros, mientras que en D2 es alquilo.

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 4 y el compuesto de D3 consiste en la forma hidrogenada de los compuestos 2, 3, 4 y en la definición del radical R2, que para la solicitud es piridinilo, pirimidinilo, entre otros, mientras que en D2 es alquilo, alquil fenil, entre otros.

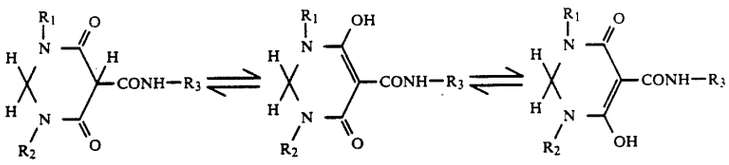
El efecto que lograría las diferencias antes mencionada en el compuesto de fórmula 1 de la reivindicación 4, en cuanto a su acción para controlar plagas invertebradas, no puede ser determinado toda vez que no existe alguna evidencia que indique que dichas diferencias estructurales, otorgan al compuesto ahora reivindicado una ventaja técnica sobre los compuestos ya conocidos en la anterioridad D2 o D3.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver consiste en plantear una alternativa a los compuestos de fórmula 1 conocidos según D2 o D3 para que sea más eficiente en el control de plagas invertebradas.

Sin embargo las formas isoelectronicas e hidrogenadas de los compuestos mesoiónicos y su actividad antihelmíntica son divulgadas en D4 que menciona betaina 1,3-disustituido 5-arilcarbamoil-4(6)-oxo-6(4)-oxidopirimidina de fórmula I  y su forma hidrogenada (Ia)  con actividad antihelmíntica, donde los sustituyentes, R_3 representa fenil, befenil, o fenoxifenil sin sustituir, monosustituido o polisustituido y los sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, alquil C_1-C_3, entre otros; R_1 y R_2: alquilo C_1-C_6, alilo, cicloalquil C_3-C_6 o fenil (columna 1), donde otras posibles fórmulas estructurales isoelectronicas pueden ser:



y



(columna 2, líneas 1 – 42).

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente, la personas de nivel medio versada en la materia derivara de manera obvia los compuestos descritos en la reivindicación 4 de la presente invención a partir de las enseñanzas del compuesto del documento D2 o D3, y de incluir el hecho que ya es conocido las formas isoelectronicas e hidrogenadas de los compuestos mesoiónicos y su actividad antihelmíntica mencionado en D4, por lo tanto las diferencias se limitan a variaciones en uno de los sustituyentes, manteniendo el anillo central de la estructura, sin que ese hecho confiera una mayor acción en el control de plagas invertebradas. Por lo tanto al combinar D2 con D4 o D3 con D4 la reivindicación resulta obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 5 – 7 no mencionan características inventivas adicionales, tampoco pueden ser consideradas inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 4 – 7, cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

9. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	CO 10-095278	1 – 3 y 8 – 11	Novedad
D2	G. Mbagwu et Al, Organic Magnetic Resonance, Vol. 21, N° 9	4 – 7	Nivel Inventivo
D3	Glennon R., et Al, Journal Medical Chemistry, Vol. 27, p 1364 – 1367	4 – 7	Nivel Inventivo
D4	US5089501	4 – 7	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante de sesenta (60) días para dar respuesta a este requerimiento y presentarla por escrito.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contenga más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.

MARIA DEL SOCORRO PIMIENTA CORBACHO
Directora de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 2013-07-23

Elaboró: Mayra Alejandra Quintero
Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer

CSA836302

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 10-95278

54. **TÍTULO** PESTICIDAS MESOIONICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE** E. I. Du Pont de Nemours and Company

DOMICILIO Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos

74. **APODERADO** Alvaro Camacho Ordóñez

22. **BOGOTÁ, D.C.,** Agosto 03, 2010

06-09-2010

(FORMA P-10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-095278- -00000-0000
Fecha: 2010-08-04 16:43:13 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 699

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE :

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad
[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)

Nombre: **E. I. du Pont de Nemours and Company**
Dirección: 1007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, Estados Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América
Lugar de Constitución: Estados Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6
Teléfono: 6341500 Fax: 3762211
E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

4 INVENTOR (ES)

Nombre: HOLYOKE JR, Caleb, William; TONG, My-hanh, Thi; COATS, Reed, Aaron; ZHANG, Wenming; MCCANN, Stephen, Frederick; CHAN, Dominic, Ming-tak
Dirección: 120 Country Club Drive Newark, Delaware 19711 (US); 4 Orchid Drive Bear, Delaware 19701 (US); 15 Woodsman Drive Newark, Delaware 19711 (US); 21 Charles Pointe Newark, Delaware 19702 (US); 11 Old Stable Lane Newark, Delaware 19711 (US); 4655 Dartmoor Drive Wilmington, Delaware 19803 (US)
Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

5 PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/032584 Fecha 30.01.2009
Publicación Internacional No. WO2009/099929 Fecha 13.08.2009

6 Título (54) PESTICIDAS MESOIONICOS

7 Clasificación Internacional (51) C07D 239/54 , C07D 401/06 , C07D 417/06, C07D 471/04, C07D 487/04, C07D 498/04, C07D 513/04, A01N 43/54

8 Prioridad

SI [X] NO [ ]

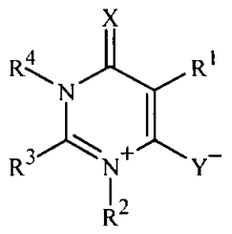
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06-02-2008	61/063,789
US	09-04-2008	61/043,428

9 Comprobante de pago No. 10-46,259 – 10-55,100 – 10-54,875 – 10-54,876 – 10-54,877 **Fecha** 03 de Agosto, 2010

Los compuestos de pirimidinio de la presente invención no se describen en esta publicación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Esta invención está dirigida a los compuesto de la Fórmula **1** (incluso todos los isómeros geométricos y estereoisómeros) y las composiciones que los contienen y su uso para controlar plagas de invertebrados:



1

en donde

X es O o S;

Y es O o S;

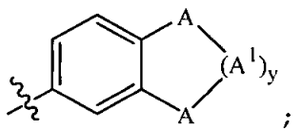
R^1 es H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6, $CR^{24}=C(R^{24})R^{10}$ o $C\equiv CR^{10}$; o

R^1 es cicloalquilo de C_3-C_7, cicloalquiloalquilo de C_4-C_8 o cicloalquenilo de C_5-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados

del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, alcoxi de C_1-C_2, 1 ciclopropilo, 1 CF_3 y 1 OCF_3; o

R^1 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquenilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-$(-CH_2Z^2CH_2-)$-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$; o

R^1 es



; o

R^1 es $C(X^1)R^{18}$, $C(=NOR^{23})R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18a}$, $C(=NNR^{20a}R^{23})R^{18}$, $C(=NNR^{20a}C(O)R^{23})R^{18}$, $C(=NNR^{20a}C(O)OR^{23a})R^{18}$ o $C(=NNR^{20a}C(O)NR^{20a}R^{23})R^{18}$; o

R^1 es un sistema anular bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido en miembros del

anillo de carbono con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$, y opcionalmente sustituido en los miembros del anillo de nitrógeno con metilo; o

R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno sustituido con GQ^1, cada uno opcionalmente sustituido con 1 Q^2 y cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$; o

R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno sustituido con LQ^1 y opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada A es independientemente $C(R^{16})_2$, O, $S(O)_n$ o NR^{15};

cada A^1 es independientemente $C(R^{17})_2$;

X^1 es O o S;

G es un enlace directo, O, $S(O)_n$, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2O, OCH_2, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)NH o NHC(O);

L es un fenilo o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi

de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

Q^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-$(-CH_2Z^2CH_2-)$-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$;

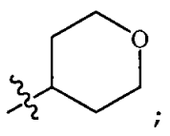
Q^2 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-$(-CH_2Z^2CH_2-)$-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

R^2 es alquilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_3-C_6, haloalquenilo de C_3-C_6, alquinilo de C_3-C_6, haloalquinilo de C_3-C_6, $CH_2CO_2R^{21}$, $CR^5R^6CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2S(O)_nR^{21}$ o $CR^5R^6CH_2CH_2S(O)_nR^{21}$; o

R^2 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^2 es CR^5R^6Q; o

R^2 es



;

R^3 es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6 o $C{\equiv}CR^{10}$; o

R^3 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^3 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente

seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

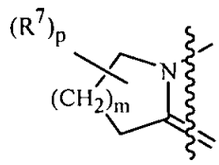
R^4 es alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6o $C{\equiv}CR^{10}$; o

R^4 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^4 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$,

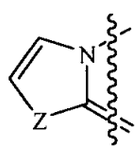
alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6; o

R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlaces contiguos para formar un anillo opcionalmente sustituido **R-1**



R-1

o anillo **R-2**



R-2 ;

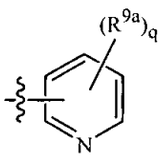
Z es $C(R^{8a})=C(R^{8b})$, S, O o NCH_3, siempre y cuando la porción de $C(R^{8a})=C(R^{8b})$ se oriente de manera que el átomo de carbono se enlace a R^{8b} se conecte como R^3 en la Fórmula **1**;

000247

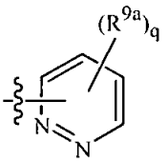
cada R^5 es independientemente H, F, Cl, ciano o alquilo de C_1-C_4;

cada R^6 es independientemente H, F, Cl o CH_3;

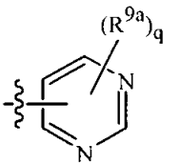
Q es



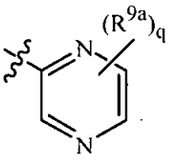
Q-1



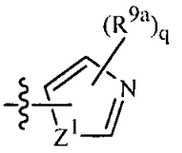
Q-2



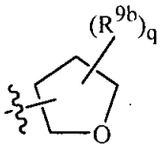
Q-3



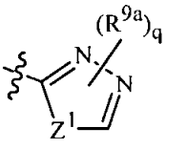
Q-4



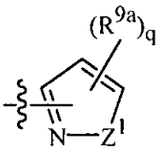
Q-5



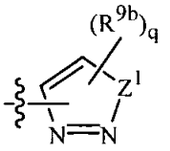
Q-6



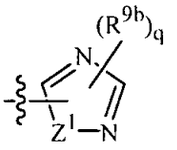
Q-8



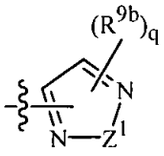
Q-9



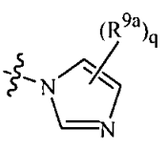
Q-10



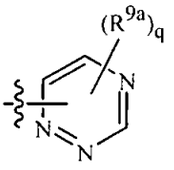
Q-11



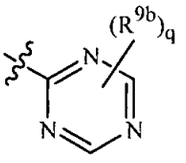
Q-12



Q-13

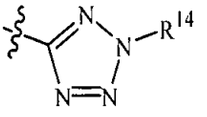


Q-14



Q-15

o



Q-16 ;

Z^1es O, S o NR^{14};

cada R^7 es independientemente H, halógeno, ciano, CF_3, alquilo de C_1-C_3 o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^{8a} es H o F;

R^{8b} es H, F, CF_2H o CF_3;

cada R^{9a} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquenilo

de C_2- C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquinilo de C_2-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, haloalcoxicarbonilo de C_2-C_4, $C(O)NH_2$, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_4, halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, SF_5, $S(O)_nR^{12}$ o $S(O)_2R^{13}$; o cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada R^{9b} es independientemente H, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o haloalcoxi

de C_1-C_4; o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{10} es independientemente $Si(R^{11})_3$; o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxialquilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada R^{11} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{12} es independientemente alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4;

cada R^{13} es independientemente alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6 o

$-N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$;

R^{14} es H, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_5, alquilaminocarbonilo de C_2-C_5, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$,

$S(O)_nR^{12}$ o $S(O)_2R^{13}$; o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{15} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{16} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

cada R^{17} es independientemente H, F o CH_3;

R^{18} es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alcoxi de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6 o dialquilamino de C_2-C_7; o fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

R^{18a} es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{19} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{20} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

cada R^{20a} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{21} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^{23} es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_3-C_6, haloalquenilo de C_3-C_6, alquinilo de C_3-C_6, haloalquinilo de C_3-C_6 o $CH_2CO_2R^{21}$; o

R^{23} es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^{23} es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

R^{23a} es alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_2-C_6, alquenilo de C_3-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6;

cada R^{24} es independientemente H, F o CH_3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

cada n es independientemente 0, 1 ó 2;

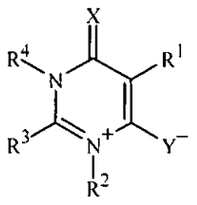
p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada q es independientemente 0, 1 ó 2;

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un compuesto de Fórmula **1**,



1

caracterizado porque

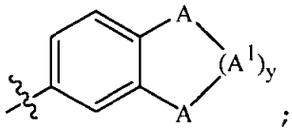
X es O o S;

Y es O o S;

R^1 es H, halógeno, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6, $CR^{24}=C(R^{24})R^{10}$ o $C\equiv CR^{10}$; o

R^1 es cicloalquilo de C_3-C_7, cicloalquiloalquilo de C_4-C_8 o cicloalquenilo de C_5-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, alcoxi de C_1-C_2, 1 ciclopropilo, 1 CF_3 y 1 OCF_3; o

R^1 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquenilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$; o R^1 es



; o

R^1 es $C(X^1)R^{18}$, $C(=NOR^{23})R^{18}$, $C(O)NR^{16}R^{18a}$, $C(=NNR^{20a}R^{23})R^{18}$, $C(=NNR^{20a}C(O)R^{23})R^{18}$, $C(=NNR^{20a}C(O)OR^{23a})R^{18}$ o $C(=NNR^{20a}C(O)NR^{20a}R^{23})R^{18}$; o

R^1 es un sistema anular bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido en miembros del anillo de carbono con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, haloalquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquiloamino de C_1-C_4, dialquiloamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$, y opcionalmente sustituido, además, en los miembros del anillo de nitrógeno con metilo; o

R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno sustituido con GQ^1, cada uno opcionalmente sustituido con 1 Q^2 y cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4,

haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$; o R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno sustituido con LQ^1 y opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada A es independientemente $C(R^{16})_2$, O, $S(O)_n$ o NR^{15};

cada A^1 es independientemente $C(R^{17})_2$;

X^1 es O o S;

G es un enlace directo, O, $S(O)_n$, NH, $N(CH_3)$, CH_2, CH_2O, OCH_2, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)NH o NHC(O);

L es un fenilo o anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

Q^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4,

alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$;

Q^2 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-($-CH_2Z^2CH_2-$)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

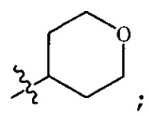
R^2 es alquilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_3-C_6, haloalquenilo de C_3-C_6, alquinilo de C_3-C_6, haloalquinilo de C_3-C_6, $CH_2CO_2R^{21}$, $CR^5R^6CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2S(O)_nR^{21}$ o $CR^5R^6CH_2CH_2S(O)_nR^{21}$; o

R^2 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que

consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^2 es CR^5R^6Q; o

R^2 es



;

R^3 es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6 o $C{\equiv}CR^{10}$; o

R^3 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^3 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4,

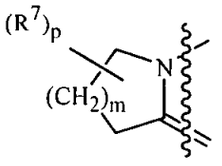
haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

R^4 es alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6 o $C{\equiv}CR^{10}$; o

R^4 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

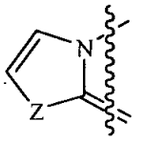
R^4 es fenilo, naftalenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-

)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6; o R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlace contiguos para formar un anillo **R-1** opcionalmente sustituido



R-1

o un anillo **R-2**



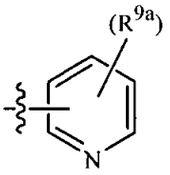
R-2 ;

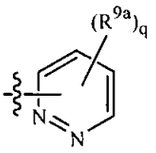
Z es $C(R^{8a})=C(R^{8b})$, S, O o NCH_3, siempre y cuando la porción de $C(R^{8a})=C(R^{8b})$ se oriente de manera que el átomo de carbono enlazado a R^{8b} se conecte como R^3 en la Fórmula **1**;

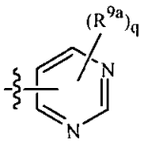
cada R^5 es independientemente H, F, Cl, ciano o alquilo de C_1-C_4;

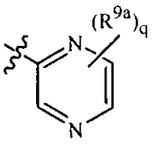
cada R^6 es independientemente H, F, Cl o CH_3;

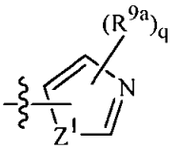
Q es

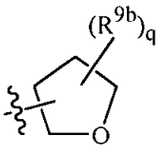

Q-1

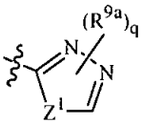

Q-2

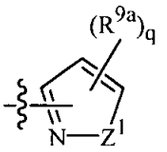

Q-3

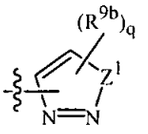

Q-4

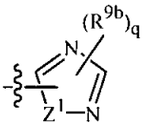

Q-5

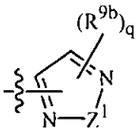

Q-6

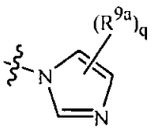

Q-8

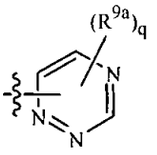

Q-9

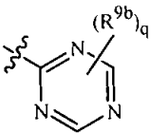

Q-10


Q-11

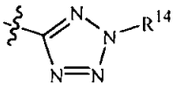

Q-12


Q-13


Q-14


Q-15

o


Q-16 ;

Z^1 es O, S o NR^{14};

cada R^7 es independientemente H, halógeno, ciano, CF_3, alquilo de C_1-C_3 o cicloalquilo de C_3-C_6;

R^{8a} es H o F;

R^{8b} es H, F, CF_2H o CF_3;

cada R^{9a} es independientemente H, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2- C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquinilo de C_2-C_4, alcoxi

de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, haloalcoxicarbonilo de C_2-C_4, $C(O)NH_2$, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, haloalquilaminocarbonilo de C_2-C_4, halodialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, SF_5, $S(O)_nR^{12}$ o $S(O)_2R^{13}$; o C_3-C_6 cicloalquilo o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada R^{9b} es independientemente H, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4 o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{10} es independientemente $Si(R^{11})_3$; o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-($-CH_2Z^2CH_2-$)-, alcoxialquilo de C_2-C_6, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

cada R^{11} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{12} es independientemente alquilo de C_1-C_4 o haloalquilo de C_1-C_4;

cada R^{13} es independientemente alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6 o -N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-;

R^{14} es H, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_5, alquilaminocarbonilo de C_2-C_5, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7 C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, $S(O)_nR^{12}$ o $S(O)_2R^{13}$; o fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{15} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{16} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

cada R^{17} es independientemente H, F o CH_3;

R^{18} es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_6, alcoxi de C_1-C_6, alquilamino de C_1-C_6 o dialquilamino de C_2-C_7; o fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

R^{18a} es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$;

cada R^{19} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{20} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

cada R^{20a} es independientemente alquilo de C_1-C_4;

cada R^{21} es independientemente H o alquilo de C_1-C_4;

R^{23} es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_3-C_6, haloalquenilo de C_3-C_6, alquinilo de C_3-C_6, haloalquinilo de C_3-C_6 o $CH_2CO_2R^{21}$; o

R^{23} es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^{23} es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de

halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4 y dialquilamino de C_2-C_6;

R^{23a} es alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_2-C_6, alquenilo de C_3-C_6 o cicloalquilo de C_3-C_6;

cada R^{24} es independientemente H, F o CH_3;

m es 0, 1, 2 ó 3;

cada n es independientemente 0, 1 ó 2;

p es 0, 1, 2, 3 ó 4;

cada q es independientemente 0, 1 ó 2;

y es 1 ó 2; y

cada Z^2 es independientemente CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$ o CH_2OCH_2

siempre y cuando

(a) cuando R^2 es $CH_2CH{=}CH_2$, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es CH=CH, X es O y Y es O, entonces R^1 es diferente de H, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH{=}CH_2$ o fenilo insustituido;

(b) cuando R^1 es H, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es CH=CH, X es O y Y es O, entonces R^2 es diferente de $CH_2CH{=}CH_2$ o $CH_2C{\equiv}CH$;

(c) cuando R^1 es CH_2CH_3, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es CH=CH, X es O y Y es O, entonces R^2 es diferente de $CH_2(CH_2)_3CH_3$;

(d) cuando R^3 es H, R^2 y R^4 son ambos ciclohexilo, X es O y Y es O, entonces R^1 es diferente de CH_3;

(e) cuando R^1 es H o C_1-C_3 *n*-alquilo, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es S, X es O y Y es O, entonces R^2 es diferente de alquilo de C_1-C_6 o alcoxialquilo de C_3-C_4;

(f) cuando R^2 es ciclopropilmetilo, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es S, X es O y Y es O, entonces R^1 es diferente de CH_3, CH_2CH_3 o $CH_2CH_2CH_3$;

(g) cuando R^1 es fenilo insustituido, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es S, X es O y Y es O, entonces R^2 es diferente de alcoxialquilo de C_3-C_4; y

(h) cuando R^1 es Br, R^3 y R^4 se toman juntos para formar el anillo **R-2**, Z es S, X es O y Y es O, entonces R^2 es diferente de CH_2CH_3.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque

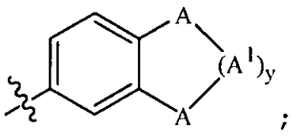
X es O;

Y es O;

R^1 es H o halógeno; o

R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$; o

R^1 es



; o

R^1 es $C(X^1)R^{18}$ o $C(=NOR^{23})R^{18}$; o

R^1 es un sistema anular bicíclico heteroaromático de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido en los miembros del anillo de carbono con hasta 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, haloalquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N$-($-CH_2Z^2CH_2-$)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquiloamino de C_1-C_4, dialquiloamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$, y opcionalmente sustituido en los miembros del anillo de nitrógeno con metilo; o

R^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno sustituido con GQ^1, cada uno opcionalmente sustituido con 1 Q^2 y cada uno

opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$;

G es un enlace directo;

Q^1 es fenilo o un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilcarbonilo de C_2-C_4, haloalquilcarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquilaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquilaminocarbonilo de C_3-C_7, $C(O)N-(-CH_2Z^2CH_2-)-$, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$,

alquilamino de C_1-C_4, dialquilamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$;

R^2 es alquilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, $CH_2CO_2R^{21}$, $CR^5R^6CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2CH_2OR^{21}$, $CR^5R^6CH_2S(O)_nR^{21}$ o $CR^5R^6CH_2CH_2S(O)_nR^{21}$; o

R^2 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^2 es CR^5R^6Q;

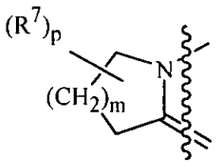
R^3 es H, alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6 o $C{\equiv}CR^{10}$; o

R^3 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3;

R^4 es alquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, haloalquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, haloalquinilo de C_2-C_6 o $C{\equiv}CR^{10}$; o

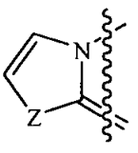
R^4 es cicloalquilo de C_3-C_6 o cicloalquilalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; o

R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlace contiguos para formar un anillo **R-1** opcionalmente sustituido



R-1

o un anillo **R-2**



R-2 ;

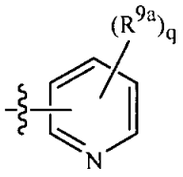
Z es $C(R^{8a})=C(R^{8b})$ o S, siempre y cuando la porción de $C(R^{8a})=C(R^{8b})$ se oriente de manera que

el átomo de carbono enlazado a R^{8b} se conecte como R^3 en la Fórmula **1**;

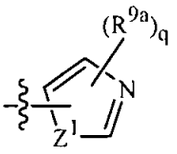
cada R^5 es independientemente H, F, Cl, ciano o alquilo de C_1-C_4;

cada R^6 es independientemente H, F, Cl o CH_3; y

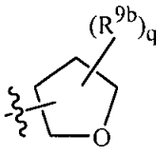
Q es



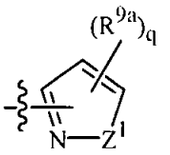
,



,



o



.

Q-1 Q-5 Q-6 Q-9

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque

R^3 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6; y

R^4 es alquilo de C_1-C_6 o haloalquilo de C_1-C_6.

4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque

R3 es CH^3; y

R^4 es CH_3.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque

R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlace contiguos para formar un anillo **R-1** opcionalmente sustituido;

m es 2 ó 3; y

p es 0.

6. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque

R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlace contiguos para formar un anillo **R-2** opcionalmente sustituido; y

Z es CH=CH o CH=CF, siempre y cuando la porción CH=CF se oriente de manera que el átomo de carbono enlazado a F se conecte como R^3 en la Fórmula **1**.

7. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque

R^3 y R^4 se toman juntos con los átomos de nitrógeno y carbono de enlace contiguos para formar un anillo **R-2** opcionalmente sustituido; y

Z es S.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque

R^1 es H o halógeno.

9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado además porque

R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4,

alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, haloalquenilo de C_2-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, haloalquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7 $C(O)N$-$(-CH_2Z^2CH_2-)$-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquiloamino de C_1-C_4, dialquiloamino de C_2-C_6, SF_5, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$.

10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque

R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7 $C(O)N$-$(-CH_2Z^2CH_2-)$-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$.

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado además porque

R^1 es $C(X^1)R^{18}$ o $C(=NOR^{23})R^{18}$; y

X^1 es O.

12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado además porque

R^1 es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con GQ^1 y opcionalmente sustituido, además, con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, SF_5, alquilo de C_1-C_4, alquenilo de C_2-C_4, alquinilo de C_2-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, haloalquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7 $C(O)N$-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$, $S(O)_2R^{13}$, alquiloamino de C_1-C_4, dialquiloamino de C_2-C_6, $Si(CH_3)_3$, CHO, hidroxi, $OC(O)R^{19}$ y $N(R^{20})C(O)R^{19}$.

13. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado además porque

R^1es fenilo o piridinilo, cada uno sustituido con GQ^1 y opcionalmente sustituido, además, con 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, SF_5, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo

de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7 C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$; y

Q^1 es fenilo o piridinilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alquilocarbonilo de C_2-C_4, alcoxicarbonilo de C_2-C_4, alquiloaminocarbonilo de C_2-C_4, dialquiloaminocarbonilo de C_3-C_7 C(O)N-(-$CH_2Z^2CH_2$-)-, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, alcoxialquilo de C_2-C_6, $S(O)_nR^{12}$ y $S(O)_2R^{13}$.

14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado además porque

R^2 es alquilo de C_2-C_6, haloalquilo de C_1-C_6 o $CR^5R^6CH_2OR^{21}$; o

R^2 es cicloalquiloalquilo de C_4-C_7 opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, C_1-C_2 alquilo, 1 ciclopropilo y 1 CF_3.

15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, caracterizado además porque R^2 es CR^5R^6Q.

16. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque

Q es **Q-1**, **Q-5**, **Q-6** o **Q-9**;

R^5 es H o metilo;

R^6 es H;

cada R^{9a} es independientemente H, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4, haloalcoxi de C_1-C_4, SF_5 o $S(O)_nR^{12}$; o C_3-C_6 cicloalquilo o cicloalquiloalquilo de C_4-C_7, cada uno opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionado del grupo que consiste de halógeno, alquilo de C_1-C_2, 1 ciclopropilo y 1 CF_3; y

cada R^{9b} es independientemente H, halógeno, ciano, alquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_4, alcoxi de C_1-C_4 o haloalcoxi de C_1-C_4.

17. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque se selecciona del grupo que consiste de

sal interna de 3-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(3-clorofenil)-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-3-(4-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(3-bromofenil)-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(3-bromofenil)-1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[4-(trifluorometil)-2-piridinil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(2-cianofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-7-hidroxi-5-oxo-6-fenil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-6-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-7-hidroxi-5-oxo-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-7-hidroxi-5-oxo-6-fenil-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-6-(4-fluorofenil)-7-hidroxi-5-oxo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 8-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-7-hidroxi-5-oxo-6-[3-(trifluorometoxi)fenil]-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-[3-(6-cloro-3-piridinil)fenil]-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(trifluorometoxi)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-3-tiazolil)metil]-2-(2-fluorofenil)-5-hidroxi-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-[2-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-yl)metil]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 2-hidroxi-1-[(1-metil-1*H*-pirazol-4-yl)metil]-4-oxo-3-fenil-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(3,5-dimetoxifenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(2-cloro-4-piridinil)-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(2-fluoro-5-bromofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-(2,4,5-trifluorofenil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-[3-bromo-5-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-[3-bromo-5-(trifluorometil)fenil]-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-(2-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-5*H*-tiazolo[3,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-3-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio; y

sal interna de 3-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-5-(4-fluorofenil)-3,6-dihidro-4-hidroxi-1,2-dimetil-6-oxopirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-[3-(6-fluoro-3-piridinil)-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[1-(6-cloro-3-piridinil)etil]-3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-3-(etoxicarbonil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-benzoil-1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(2,4-difluorofenil)-1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-3-(3-metoxifenil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-(2,3-difluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(3,5-dimetoxifenil)-1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(trifluorometil)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-1-[(2-metil-5-tiazolil)metil]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 2-hidroxi-4-oxo-3-fenil-1-[(5-tiazolil)metil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-4-oxo-1-[(5-tiazolil)metil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(2-fluorofenil)-1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-cloro-3-piridinil)metil]-3-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 3-(2-fluoro-4-cianofenil)-1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio;

sal interna de 1-[(6-fluoro-3-piridinil)metil]-3-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-2-hidroxi-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio; y

sal interna de 1-[(2-cloro-5-tiazolil)metil]-2-hidroxi-4-oxo-3-[3-(6-trifluorometil-3-piridinil)fenil]-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinio.

18. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un componente adicional seleccionado del grupo que consiste de surfactantes, diluyentes sólidos y diluyentes líquidos, la composición comprende, opcionalmente, además, al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo.

19. La composición de conformidad con la reivindicación 18 caracterizada porque el al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de abamectina, acefato, acequinocil, acetamiprid, acrinatrina, amidoflumet, amitraz, avermectina, azadiractina, azinfos-metil, bifentrina, bifenazato, bistrifluron, borato, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (ciantraniliprol), buprofezina, cadusafos, carbarilo, carbofurano, cartap, carzol, clorantraniliprol,

clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos, clorpirifos-metil, cromafenozida, clofentezina, clotianidina, ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, diafentiuron, diazinon, dieldrina, diflubenzurón, dimeflutrina, dimehipo, dimetoato, dinotefuran, diofenolan, emamectina, ensodulfán, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, óxido de fenbutatina, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrina, fenvaleriato, fipronil, flonicamid, flubendiamida, flucitrinato, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinato, tau-fluvalinato, fonofós, formetanato, fostiazato, halofenozida, hexaflumuron, hexitiazox, hidrametilnon, imidacloprid, indoxacarb, jabones insecticidas, isofenfos, lufenuron, malatión, metaflumizona, metaldehído, metamidofos, metidation, metiodicarb, metomilo, metopreno, metoxiclor, metoflutrina, monocrotofós, metoxifenozida, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron, oxamilo, parationa, parationa-metil, permetrina, forato, fosalona, fosmet, fosfamidón, pirimicarb, profenofos, proflutrina, propargita, protrifenbute, pimetrozina, pirafluprol, piretrina, piridaben, piridalil, pirifluquinazon, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofen, espiromesifen, espirotetramat, sulprofos, sulfoxaflor, tebufenozide, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrina, terbufos,

tetraclorvinfos, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon, triflumuron, *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxinas, bacterias entomopatogénicas, virus entomopatogénicos y hongos entomopatogénicos.

20. La composición de conformidad con la reivindicación 19, caracterizada además porque el al menos un agente o compuesto adicional biológicamente activo se selecciona del grupo que consiste de abamectina, acetamiprid, acrinatrina, amitraz, avermectina, azadiractina, bifentrina, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida (ciantraniliprol), buprofezina, cadusafos, carbarilo, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidina, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, gamma-cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, ciromazina, deltametrina, dieldrina, dinotefuran, diofenolan, emamectina, ensodulfán, esfenvalerato, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvaleriato, fipronil, flonicamida, flubendiamida, flufenoxurón, fluvalinato, formetanato, fostiazato, hexaflumurón, hidrametilnón, imidacloprid, indoxacarb, lufenurón, metaflumizona, metiodicarb, metomilo, metopreno, metoxifenozida, nitenpiram, nitiazina, novalurón, oxamil, pimetrozina, piretrina, piridabén, piridalilo, piriproxifén,

rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofen, espiromesifen, espirotetramat, tebufenozida, tetrametrina, tiacloprid, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodio, tralometrina, triazamato, triflumuron, *Bacillus thuringiensis* delta-endotoxinas, todas las cepas de *Bacillus thuringiensis* y todas las cepas de los virus de *Nucleo polyhydrosis*

21. Una composición para proteger a un animal contra una plaga de parásitos invertebrados, la composición comprende una cantidad eficaz como parasiticida de un compuesto de la reivindicación 1 y al menos un portador.

22. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada además porque la composición está en una forma de administración oral.

23. La composición de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada además porque la composición está en una forma de administración tópica.

24. Un método para controlar una plaga de invertebrados; el método comprende poner en contacto la plaga de invertebrados o su hábitat con una cantidad biológicamente eficaz de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

25. El método de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado además porque el hábitat es una planta.

26. El método de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado además porque el hábitat es un animal.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 24, caracterizado además porque el hábitat es una semilla.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, caracterizado además porque la semilla está recubierta con una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y opcionalmente un agente adhesivo o formador de película.

29. Una semilla tratada caracterizada porque comprende un compuesto de la reivindicación 1 en una cantidad de aproximadamente 0,0001 a 1 % por peso de la semilla antes del tratamiento.

Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectra of some Mesoionic Xanthine Analogs†

G. O. Mbagwu and R. G. Bass*
Department of Chemistry, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23284, USA

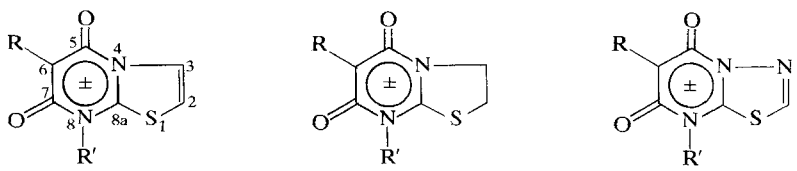
R. A. Glennon
Department of Pharmaceutical Chemistry, School of Pharmacy, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23298, USA

Natural abundance ^{13}C NMR chemical shifts have been experimentally determined for a series of mesoionic thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones. The spectral data are compared with those of related mesoionic dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones and mesoionic 1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones. Resonable correlation between the observed ^{13}C NMR chemical shifts and CNDO/2 total charge densities have been obtained for the different carbon atoms of 8-methylthiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-dione.

INTRODUCTION

The value of ^{13}C NMR chemical shift studies in providing an insight into the electronic structure and reactivity of polycyclic heteroaromatic compounds is well established. A number of ^{13}C NMR studies of purines[1–10] have been reported since the initial assignment of ^{13}C NMR resonances to purine itself by Pugmire *et al.*[11] Hearn and Potts[12] have also reported studies of the ^{13}C NMR spectra of several sydnones and related mesoionic compounds. To date, no ^{13}C NMR spectral studies of mesoionic xanthines have been reported.

Mesoionic thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones (**1a–i**), mesoionic dihydrothiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones (**2a,b**) and mesoionic 1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones (**3a, b**), because of their isoelectronic and isosteric relationship with xanthine, are examples of class II mesoionic purinone analogs.[13,14] [The currently accepted nomenclatures for these three heterocyclic ring systems are: *anhydro*(5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium hydroxide), *anhydro*(2,3-dihydro-5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium hydroxide) and *anhydro*(5-hydroxy-7-oxo-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium hydroxide), respectively.) Some mesoionic purinone analogs have demonstrated bacteriostatic activities and antifungal properties.[14,15] Several derivatives of **1** and **3** have recently been found to exhibit activity as inhibitors of adenosine-3′,5′-monophosphate (cyclic AMP) phosphodiesterase (PDE),[16,17] similar to that of structurally related theophylline. Our current studies of the ^{13}C NMR spectra of a number of mesoionic purinones provide information concerning the electronic structures of the molecules and the effect of substituent groups on the electron density at various sites of reaction.



	R	R′		R	R′		R	R′
1a	H	CH_3	**2a**	CH_3	CH_3CH_2	**3a**	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$
1b	CH_3	CH_3	**2b**	H	CH_3CH_2	**3b**	CH_3	CH_3CH_2
1c	H	C_6H_5						
1d	H	p-$MeOC_6H_4$						
1e	H	p-ClC_6H_4						
1f	H	CH_3CH_2						
1g	NO_2	CH_3CH_2						
1h	Br	CH_3CH_2						
1i	CH_3	CH_3CH_2						

EXPERIMENTAL

All ^{13}C NMR spectra were obtained employing a JEOL FX90QII Fourier transform multinuclear spectrometer operating at a frequency of 22.50 MHz, at an instrument temperature of 30 °C. Data were accumulated with a Texas Instruments JEC-980B computer system using 16K data points over a 10 kHz spectral width, a pulse width of 9 μs and a pulse repetition time of 1.5 s. The concentration of the samples was approximately 35 mg per 0.5 ml of DMSO-d_6. All

* Author to whom correspondence should be addressed.
† Taken from the dissertation submitted by G. O. Mbagwu in partial fulfillment of the requirements for a PhD degree, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia, August 1981.

CCC-0030-4921/83/0021-0527$02.50

© Wiley Heyden Ltd, 1983

Table 1. ^{13}C NMR chemical shifts (δ)[a] for a series of mesoionic xanthine analogs (1–3)

			Ring carbon positions					Alkyl substituents		Aryl substituents[b]			
Compound	R	R′	C-2	C-3	C-5, C-7	C-6	C-8a	R	R′	1′	2′+6′	3′+5′	4′
1a	H	CH_3	111.50	124.94	159.56	78.45	155.39	—	32.78				
1b	CH_3	CH_3	110.96	124.83	159.02	85.17	154.79	9.32	33.16				
					158.53								
1c	H	C_6H_5	111.88	124.78	159.78	78.45	155.50	—		137.40	129.93[c]	127.81[c]	130.09
1d	H	p-$MeOC_6H_4$	111.94	124.78	159.94	78.45	155.50	—	55.48	129.87	129.06	115.24	163.35
					160.21				(OCH_3)				
1e	H	p-ClC_6H_4	111.99	124.72	159.61	78.40	155.44	—		135.9[c]	129.82[c]	130.14[c]	134.80
1f	H	CH_3CH_2	111.29	124.89	159.18	78.72	155.33	—	42.32				
					160.48				11.49				
1g	NO_2	CH_3CH_2	112.91	125.16	161.78	150.08	153.22	—	43.34				
									11.16				
1h	Br	CH_3CH_2	112.15	124.94	159.29	78.35	152.24	—	43.79				
					155.71				11.38				
1i	CH_3	CH_3CH_2	110.96	125.05	158.75	85.71	155.06	9.43	42.80				
									11.59				
2a	CH_3	CH_3CH_2	28.50	51.20	158.80[c]	86.20	161.56[c]	9.26	43.56				
					158.10				12.84				
2b	H	CH_3CH_2	28.82	50.82	159.40[c]	79.32	164.76[c]	—	43.13				
					158.48				12.73				
3a	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$	145.86	—	159.40[c]	86.04	156.91	9.86	56.57 (CH_2)				
					158.43				26.30 (CH)				
									19.72 $(CH_3)_2$				

[a] Ppm downfield from TMS.
[b] The carbon atoms in the phenyl ring in compounds **1c**, **1d** and **1e** are numbered from 1′ (the point of attachment to N-8) to 6′.
[c] Tentative assignment.

NMR spectra were obtained using 5 mm spinning tubes and signals were referenced to internal tetramethylsilane (TMS). The mesoionic compounds were prepared as reported previously.[13–17] Compounds **1d** (m.p. 212–213 °C; acetone) and **1e** (m.p. 225–227 °C; acetone) were prepared by the method[17] used for the preparation of **1c** and analyzed correctly for C, H, N to within 0.3% of theoretical values.

RESULTS AND DISCUSSION

Assignment of chemical shifts

Assignments of ^{13}C resonances were readily made by the application of chemical shift theory[18,19] and by comparison of the spectrum of the representative mesoionic compound **1f** with the spectra of the parent thiazole,[20,21] *N*-(2-thiazolyl)acetoacetamide,[22] and pyrimidine[8] as model compounds. The assignments were confirmed by utilizing relative signal intensities and single-frequency off-resonance decoupling (SFORD) techniques. The observed ^{13}C NMR chemical shifts for the proton (noise) decoupled spectra of the mesoionic xanthines are presented in Table 1.

For example, eight singlets are observed in the representative ^{13}C NMR spectrum of the 8-ethyl-substituted compound **1f**. Six of these resonances represent the ring carbons and the other two are due to the ethyl carbon atoms. The signal for C-6 occurs at substantially higher field than that expected for the ring carbon atoms of unsubstituted heterocyclic systems.[18,19] This unexpectedly high field resonance is difficult to reconcile with the presence of two adjacent carbonyl groups on C-5 and C-7, which should markedly deshield this carbon. However, ground-state resonance structures and CNDO/2 total ($\pi+\sigma$) charge density data for **1a** indicate a high electron density with a corresponding screening effect[23] at C-6. Unequivocal assignment of resonances to C-5 and C-7 must await labelling of either position with ^{13}C.

The off-resonance decoupled spectrum of **1f** exhibits three singlets, three doublets, one triplet and one quartet, indicating the presence of non-protonated carbon atoms, methines, a methylene and a methyl group, respectively.[18,19] The three singlets at lower field are assigned to C-5, C-7 and C-8a. The three doublets are assigned to C-2, C-3 and C-6. The methyl and methylene carbon resonances are recognized by their relatively high field positions. Of the three doublets, the pair of doublets in the 110–125 ppm region of the ^{13}C NMR spectrum are due to the vinyl C-2 and C-3 positions, while the isolated doublet centered at 78.7 ppm is due to C-6.

The resonances of the quaternary carbon atoms C-5, C-7 and C-8a are expected to have longer relaxation times than the protonated C-2, C-3, C-6 and *N*-ethyl carbon atoms.[10,18] This is reflected in the signal intensities observed for the quaternary carbons versus the protonated carbons in the proton (noise) decoupled spectrum of **1f**. The protonated C-2, C-3, C-6 and *N*-ethyl carbon atoms appear as five lines of relatively high intensity, while the quaternary C-5, C-7 and C-8a carbons give three signals, with much lower intensity, between 155 and 160 ppm. These observations support the assignments made from chemical shift arguments and off-resonance decoupled spectral data.

Substituent chemical shift (SCS) effects

Substitution of a methyl group at C-6 of the mesoionic thiazolopyrimidinediones **1b** and **1i**, as well as the

Table 2, Comparative chemical shift differences (δ)[a,b] between 1f (R = H, R′ = Et) and other mesoionic xanthine analogs

Compound	R	R′	C-2	C-3	C-5, C-7[c]	C-6	C-8a
1a	H	CH_3	+0.22	+0.06	−0.27	−0.27	+0.06
1b	CH_3	CH_3	−0.33	−0.05	−1.06	+6.45	−0.54
1c	H	C_6H_5	+0.59	−0.11	−0.05	0.00	+0.17
1d	H	p-$MeOC_6H_4$	+0.65	−0.11	+0.25	−0.27	+0.17
1e	H	p-ClC_6H_4	+0.70	−0.17	−0.22	−0.32	+0.11
1g	NO_2	CH_3CH_2	+1.62	−0.27	+1.95	+71.36	−2.11
1h	Br	CH_3CH_2	+0.87	+0.06	−2.33	−0.37	−3.09
1i	CH_3	CH_3CH_2	−0.33	+0.17	−1.46	+6.99	−0.27
2a	CH_3	CH_3CH_2	−82.79	−73.68	−1.38	+7.48	+6.23
2b	H	CH_3CH_2	−82.47	−74.06	−0.91	+0.60	+9.43
3a	CH_3	$CH_2CH(CH_3)_2$	+34.57	—	−0.92	+7.32	+1.58

[a] Expressed in ppm relative to Me_4Si.
[b] + indicates a downfield shift, − indicates an upfield shift.
[c] Average for two carbonyl shifts.

dihydro analog **2a** (Table 2), produces a downfield shift (*ca* 7 ppm) of the *ipso*-carbon resonance (α-effect). A similar deshielding substituent chemical shift (SCS) effect has been reported for mesoionic sydnones[12] and other heterocyclic aromatic systems.[24] The deshielding methyl effect has been rationalized in terms of a reduction in electron density at the α-carbon.[25–27] Apparently, because of the opposing resonance and inductive effects of the bromo substituent in **1h**, only a minor shift difference is exerted on the attached C-6 carbon resonance (−0.37 ppm). The β-carbonyl carbon positions C-5 and C-7, except in the case of the bromo derivative, are insensitive to substituent effects. For **1b**, **1g**, **1h**, **1i** and **2a**, a bromo, methyl or nitro group has a shielding SCS effect on the C-8a resonance. The relatively stronger shielding of the carbonyl carbon atoms and of C-8a of 6-bromothiazolopyrimidinedione **1h** compared with the 6-methyl derivatives **1b** and **1i** may be indicative of the transmission of resonance influence via the π-electrons of the mesoionic compounds. The probable reason for this is that C-7 and C-8a are *ortho* and *para*, respectively, to the substituted C-6 position and, therefore, are expected to participate in resonance interactions.[28] The C-2 and C-3 positions experience negligible SCS effects. Comparison of the chemical shift data for **1a**, **1c**, **1d**, **1e** and **1f** indicates that varying the substituents (CH_3, C_6H_5, p-$MeOC_6H_4$, p-ClC_6H_4, CH_3CH_2) at the nitrogen does not seem to cause any appreciable change in the resonance of the ring carbon atoms of mesoionic thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-diones. Hearn and Potts[12] have noted similar effects in the ^{13}C NMR spectra of mesoionic sydnones and related compounds.

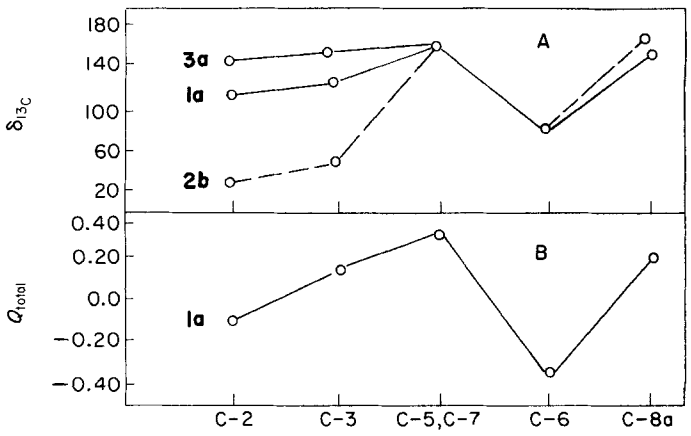


Figure 1. (A) Plot of the ^{13}C chemical shifts versus ring carbon positions in mesoionic xanthines **1a**, **2b** and **3a**. (B) Plot of the total electron charge density calculated by CNDO/2 versus ring carbon positions for *anhydro*(8-methyl-5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyridinium hydroxide) (**1a**).

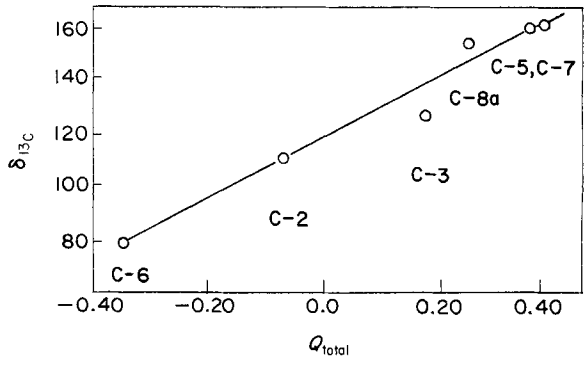


Figure 2. Plot of the ^{13}C chemical shifts versus the total charge density calculated by CNDO/2 for *anhydro*(8-methyl-5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyridinium hydroxide) (**1a**).

Correlation studies

Calibration plots have been employed (Figs 1 and 2) in order to investigate the qualitative and quantitative relationship between experimental ^{13}C NMR chemical shifts and theoretical total charge densities (Table 3) at the various carbon atoms of the mesoionic compounds.[29–31] No x-ray data were available for the CNDO/2 calculation of the charge densities of **1a**. Mesoionic 6-methyl-8-ethyl-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5,7-dione (**3b**), because of its known x-ray structure,[32] provided the coordinates for the substituted pyrimidine ring used in the calculation. Idealized S—C, C=C and N=C bond lengths and angles[23] were used for the thiazole ring coordinates.

The observed systematic trends in Figs 1 and 2 support the findings by Adam *et al.*,[31] Stothers,[33] Lauterbur[34] and Bloor and Breen[35] that ^{13}C NMR chemical shifts show very reliable correlation with

Table 3. Comparison of the ^{13}C chemical shifts and theoretical total charge densities in *anhydro*(8-methyl-5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium hydroxide) (1a)

Position	C-2	C-3	C-5	C-6	C-7	C-8a	C-9
^{13}C chemical shifts (δ)[a]	111.5	125.9	159.6	78.5	159.6	155.4	32.8
Total charge densities[b]	−0.15	0.13	0.44	−0.31	0.43	0.23	−0.03

[a] Observed shifts in ppm downfield from the carbon resonance of the internal standard tetramethylsilane.
[b] Theoretical total charge densities calculated by using CNDO/2 SCF ZDO.[23]

total charge densities. The excellent correlation (correlation coefficient $r = 0.98$) between the experimental ^{13}C shift and the CNDO/2 calculated net charge density (Fig. 2) offered further evidence that the correct assignment of resonances had been made for **1a**.

The trends observed in Fig. 1A and B reflect the variation in the screening of the nuclear charge of the different carbon atoms by the surrounding electrons.[18,19] Consequently, the highly shielded C-6 and the strongly deshielded C-5 and C-7 appear as a minimum and a maximum, respectively. It is also interesting that carbon atoms C-5, C-7 and C-8a, which readily undergo nucleophilic ring-opening reactions with amines or hydroxide ions,[13] also resonate at lower field. In contrast, the carbon at the 6-position, which undergoes electrophilic substitution reactions such as nitration, bromination and chloromercuration,[13] resonates at relatively higher field.

The substitution of a more electronegative nitrogen atom for carbon at the 3-position of **3a** considerably lowers the electron density around C-2. Because of this deshielding effect, the ^{13}C NMR resonance signal of C-2 in **3a** appears further downfield than the equivalent position in **1a–f** (Fig. 1A).

The ^{13}C NMR absorption signals for C-2 and C-3 of the mesoionic thiazolopyrimidines **1** and the dihydro derivatives **2** exhibit marked differences because of the effects of hybridization[18,19] at these positions. The ^{13}C NMR chemical shifts of all the ring carbons (except C-6) for the mesoionic xanthine analogs (**1a–f**, **3a**) occur in the aromatic region (110–170 ppm).[18]

CONCLUSIONS

Several conclusions can be drawn from the ^{13}C results reported here. First, the effects on the ^{13}C NMR chemical shifts of the mesoionic xanthine analogs resulting from substitution in the pyrimidine rings is similar in kind, but not in magnitude, to the observed SCS effects reported in substituted mesoionic sydnones,[12] monosubstituted benzenes[18,36] and pyrimidines.[18] Second, the dependence of ^{13}C NMR chemical shifts on total charge densities yields calibration graphs which can be utilized to estimate charge densities for the individual carbon atoms in a given mesoionic xanthine analog. Third, the correlation data (Figs 1 and 2) give predictable general trends which can be useful in rationalizing known reactions, e.g. the nucleophilic ring-opening and the electrophilic substitution reactions of the mesoionic thiazolopyrimidinediones.

Acknowledgments

The support of this research in part by the US Public Health Services (grant No. HL-22566) and the School of Graduate Studies, Virginia Commonwealth University is gratefully acknowledged. The authors also appreciate the help of Dr A. T. Sneden and Mr R. Hicks in obtaining the ^{13}C NMR spectra.

REFERENCES

1. M. T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica and L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4627 (1975).
2. D. E. Dorman and J. D. Roberts, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, **65**, 19 (1970).
3. M. C. Thorpe, W. C. Coburn and J. A. Montgomery, *J. Magn. Reson.* **15**, 98 (1974).
4. A. J. Jones, M. W. Winkley, D. M. Grant and R. K. Robins, *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA **65**, 27 (1970).
5. E. Breitmaier and W. Voelter, *Tetrahedron* **30**, 3941 (1974).
6. A. J. Jones, D. M. Grant, M. W. Winkley and R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4079 (1970).
7. M. T. Chenon, R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. P. Panzica and L. B. Townsend, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 4636 (1975).
8. R. J. Pugmire, D. M. Grant, L. B. Townsend and R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2791 (1973).
9. L. G. Purnell and D. J. Hodgson, *Org. Magn. Reson.* **10**, 1 (1977).
10. D. M. Cheng, L. S. Kan, P. O. P. Ts'o, C. Giessner-Prettre and B. Pullman, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 525 (1980).
11. R. J. Pugmire, D. M. Grant, R. K. Robins and G. W. Rhodes, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 2225 (1965).
12. M. T. W. Hearn and K. Potts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 875 (1974).
13. R. A. Coburn and R. A. Glennon, *J. Heterocycl. Chem.* **10**, 487 (1973).
14. R. A. Coburn and R. A. Glennon, *J. Pharm. Sci.* **62**, 1785 (1973).
15. R. A. Coburn, R. A. Glennon and Z. F. Chimielewicz, *J. Med. Chem.* **17**, 1025 (1974).
16. R. A. Glennon, M. E. Rogers, R. G. Bass and S. Ryan, *J. Pharm. Sci.* **67**, 1762 (1978).
17. M. E. Rogers, R. A. Glennon, R. G. Bass, G. O. Mbagwu, J. D. Smith, M. R. Boots, N. Nanavati, J. E. Maconaughey, D. Aub and S. Thomas, *J. Med. Chem.* **24**, 1284 (1981).
18. G. C. Levy, R. L. Lichter and G. L. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 2nd ed. Wiley, New York (1980).
19. J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*. Academic Press, New York (1972).
20. E. J. Vincent, R. Phan-Tan-Luu and J. Metzger, *C. R. Acad. Sci.* **270**, 666 (1970).
21. R. Garnier, R. Faure, A. Babadjamian and E. J. Vincent, *Bull.*

Soc. Chim. Fr. **3**, 1040 (1972).
22. L. F. Johnson and W. C. Jankowski, *Carbon-13 NMR Spectra*, p. 17. Wiley, New York (1972).
23. S. B. Ryan, MS Thesis, Virginia Commonwealth University, Richmond, pp. 84–87 (1977).
24. J. H. Looker, N. A. Khatri, R. B. Patterson and C. A. Kingsbury, *J. Heterocycl. Chem.* **15**, 1383 (1978).
25. D. K. Dalling, D. M. Grant and E. G. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3718 (1973).
26. G. A. Olah and A. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5801 (1969).
27. G. A. Olah and D. A. Forsyth, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3137 (1975).
28. G. E. Maciel, in *Topics in Carbon-13 Spectroscopy*, edited by G. C. Levy, Vol. I, pp. 55–77. Wiley, New York (1974).
29. P. C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1838 (1961).
30. H. Spiesecke and W. G. Schneider, *Tetrahedron Lett.* 468 (1961).
31. W. Adam, A. Grimson and G. R. Rodriguez, *Tetrahedron*, **23**, 2513 (1967).
32. R. A. Glennon, *Diss. Abstr. Int., B* **34**, 4303 (1974).
33. J. B. Stothers, *Q. Rev. Chem. Soc.* **19**, 144 (1965).
34. P. C. Lauterbur, *J. Chem. Phys.* **43**, 360 (1965).
35. J. E. Bloor and D. L. Breen, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6835 (1967).
36. D. F. Ewing, *Org. Magn. Reson.* **12**, 499 (1979).

Received 4 June 1982; accepted (revised) 25 January 1983

Mesoionic Xanthine Analogues: Antagonists of Adenosine Receptors

Richard A. Glennon,*† Shanaz M. Tejani-Butt,† William Padgett,‡ and John W. Daly*‡

Department of Medicinal Chemistry, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia 23298, and Laboratory of Bioorganic Chemistry, Bldg. 4, Room 212, National Institute of Arthritis, Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20205. *Received February 21, 1984*

A variety of mesoionic xanthines including mesoionic thiazolo[3,2-α]pyrimidines, benzothiazolopyrimidines, and 1,3,4-thiadiazolo[3,2-α]pyrimidines were antagonists of A_1-adenosine receptors (inhibition of binding of [^{3}H]-cyclohexyladenosine) and A_2-adenosine receptors (inhibition of 2-chloroadenosine-elicited accumulations of cyclic AMP) in brain tissue. Most of the compounds were less potent than theophylline and none were remarkably selective for A_1- or A_2-adenosine receptors. However, members of the thiadiazolopyrimidine class of mesoionics exhibited very low or no activity as antagonists of A_2-adenosine receptors while exhibiting activity only 2–4-fold lower than that of theophylline at A_1-adenosine receptors. Unlike the case for theophylline, the presence of a phenyl substituent in the five-membered ring did not enhance the potency of a mesoionic thiadiazolopyrimidine. The nature of the substituents on the mesoionic ring did not appear to have marked effects on potency unlike the marked effect of the nature of 1,3-substituents on activity of nonmesoionic xanthines. The benzothiazolo[3,2-α]pyrimidines were the most potent antagonists, being nearly as potent as theophylline at A_1-adenosine receptors and somewhat more potent than theophylline at A_2-adenosine receptors.

Theophylline and other alkylxanthines were considered for decades to owe their pharmacological effects primarily to inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases and a resultant elevation of cyclic AMP and/or cyclic GMP levels. It is now realized that theophylline and certain other xanthines are more potent as antagonists of adenosine receptors than they are as inhibitors of phosphodiesterases.[1] One class of adenosine receptors (A_1) is inhibitory to adenylate cyclase; blockade of this receptor is probably involved in the lipolytic[2] and central stimulation[3] activity of theophylline and other xanthines. The other class of adenosine receptors (A_2) is stimulatory to adenylate cyclase. Blockade of this receptor by xanthines could, under certain conditions, increase heart rate[4] and blood pressure,[4b] reduce coronary blood flow,[5] and reduce hormone production.[6,7] Antagonism of adenosine receptors might also be involved in the diuretic effects produced by xanthines.[8] At present, the xanthines are the only major class of adenosine receptor antagonists. In a search for more potent and/or selective antagonists, a series of mesoionic xanthine analogues was investigated. Such mesoionic analogues do, like the xanthines, inhibit phosphodiesterases.[9–12] In the current study, inhibition of binding of [^{3}H]cyclohexyladenosine to rat cerebral cortical membranes[13,14] was used to assess the potency of mesoionic analogues at an A_1-adenosine receptor. Inhibition of 2-chloroadenosine-elicited accumulations of cyclic AMP in guinea pig cerebral cortical slices[15] was used to assess potency of mesoionic analogues as antagonists of an A_2-adenosine receptor. A potent phosphodiesterase inhibitor (rolipram)[16] was included in the latter protocol to eliminate any possible effects of phosphodiesterase inhibition by the mesoionic analogues.

Chemistry. The synthesis of most of the mesoionic xanthines analogues has been previously reported;[9–12] for the most part, they were prepared by condensation of the appropriately substituted alkylamino heterocycle with bis(2,4,6-trichlorophenyl) malonate or bis(2,4,6-trichlorophenyl) alkylmalonate. The condensation is described for the preparation of the novel derivative **2b**. The thiadiazolopyrimidine derivative **3a** was prepared by condensation of 2-(ethylamino)-1,3,4-thiadiazole with carbon suboxide. The synthesis of **3d** required 2-(ethylamino)-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole (**8**); 4-ethyl-3-thiosemicarbazide was allowed to react with trimethyl orthobenzoate in the presence of an acid catalyst to afford a white crystalline material (mp 173–175 °C). Although the spectral data obtained of this product were consistent with what might be anticipated for **8**, Chandra et al.[17] had previously reported that treatment of benzal thiosemicarbazone with ferric chloride affords **8** with a melting point of 238–240 °C. Ortho ester cyclizations of alkylthiosemicarbazides can yield mixtures of thiadiazoles and mercaptotriazoles,[18] and although our product was distinctly different from 3-phenyl-5-mercapto-1,2,4-triazole (mp 141–142 °C),[19] the

† Virginia Commonwealth University.
‡ National Institute of Arthritis, Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases.

(1) Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 197.
(2) Londos, C.; Cooper, D. M. F.; Schlegel, W.; Rodbell, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1978**, *75*, 5362.
(3) Snyder, S. H.; Katims, J. J.; Annau, Z.; Bruns, R. F.; Daly, J. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1981**, *78*, 3260.
(4) (a) Evans, D. B.; Schenden, J. A.; Bristol, J. A. *Life Sci.* **1982**, *31*, 2425. (b) Von Borstal, R. W.; Wurtman, R. J.; Conlay, L. A. *Ibid.* **1983**, *32*, 1151.
(5) Alfonso, S. *Circ. Res.* **1970**, *26*, 743.
(6) Londos, C.; Cooper, D. M. F.; Wolff, J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 2551.
(7) Petrack, B.; Czernik, A. J.; Ansell, J.; Cassidy, J. *Life Sci.* **1981**, *28*, 2611.
(8) Osswald, H. *Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1975**, *288*, 79.
(9) Glennon, R. A.; Rogers, M. E.; Bass, R. G.; Ryan, S. B. *J. Pharm. Sci.* **1978**, *67*, 1762.
(10) Glennon, R. A.; Rogers, M. E.; Smith, J. D.; El-Said, M. K.; Egle, J. L. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 658.
(11) Glennon, R. A.; Gaines, J. J.; Rogers, M. E. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 766.
(12) Rogers, M. E.; Glennon, R. A.; Smith, J. D.; Boots, M. R.; Nanavati, N.; Maconoughey, J. E.; Aub, D.; Thomas, S.; Bass, R. G.; Mbagwu, G. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1284.
(13) Bruns, R. F.; Daly, J. W.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1980**, *77*, 5547.
(14) Daly, J. W.; Butts-Lamb, P.; Padgett, W. *Cell. Mol. Neurobiol.* **1983**, *3*, 69.
(15) Smellie, F. W.; Davis, C. W.; Daly, J. W.; Wells, J. N. *Life Sci.* **1979**, *24*, 2475.
(16) Schwabe, U.; Miyake, M.; Ohga, Y.; Daly, J. W. *Mol. Pharmacol.* **1976**, *12*, 900.
(17) Chandra, D. S.; Choudhury, R. S. K. *Chem. Abstr.* **1928**, *22*, 4123.
(18) Coburn, R. A.; Bhooshan, B.; Glennon, R. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3947.
(19) Shah, M. H.; Mhasalkar, M. Y.; Patki, V. M.; Deliwala, C. V.; Sheth, U. K. *J. Pharm. Sci.* **1969**, *58*, 1398.

0022-2623/84/1827-1364$01.50/0 © 1984 American Chemical Society

Table I. Effects of Xanthines and Various Mesoionic Xanthine Analogues on A_1- and A_2-Adenosine Receptors

no.	R	R′	R″	R‴	IC_{50},[a] μM: A_1 receptor	IC_{50},[a] μM: A_2 receptor
			Xanthines			
1a	CH_3	CH_3	H	H	28 ± 6	42 ± 6
1b	C_2H_5	C_2H_5	H	H	6.4 ● 0.4	12 ± 2
1c	n-C_3H_7	n-C_3H_7	H	H	1.5 ± 6	8.1 ± 2.4
1d	$CH_2C_6H_5$	$CH_2C_6H_5$	H	H	7 ± 2	35 ± 5
1e	CH_3	CH_3	CH_3	H	110 ± 22	150 ± 15
1f	CH_3	CH_3	H	C_6H_5	0.8 ± 0.3	1.65 ± 0.12
			Thiazolopyrimidines			
2a	C_2H_5	C_2H_5	H	H	120	150
2b	n-C_3H_7	n-C_3H_7	H	H	54 ± 6	250
2c	C_2H_5	$CH_2C_3H_5$	H	H	100	120
2d	C_2H_5	$CH_2C_6H_5$	H	H	160	150
2e	$CH_2C_6H_5$	$CH_2C_3H_5$	H	H	160	200
2f	C_2H_5	$CH_2C_3H_5$	C_6H_5	H	120	200
2g	C_2H_5	*b*	H	H	95	250
			Thiadiazolopyrimidines			
3a	H	C_2H_5		H	110 ± 10	≫250 (0%)
3b	CH_3	C_2H_5		H	60 ± 30	≫250 (0%)
3c	C_2H_5	C_2H_5		H	72 ± 20	≫250 (15%)
3d	C_2H_5	C_2H_5		C_6H_5	80 ± 40	250
3e	$CH_2C_6H_5$	C_2H_5		H	58 ± 2	≫200 (10%)
3f	$CH_2C_6H_4$(4-Cl)	C_2H_5		H	45 ● 7	>250 (35%)
3g	CH_3	n-C_5H_{11}		H	120 ± 30	≫250 (5%)
3h	C_2H_5	C_2H_5		CH_3	500	≫250 (0%)
			Benzothiazolopyrimidines			
4a	C_2H_5	$CH_2C_3H_5$	H		37 ± 3	18 ± 5
4b	C_2H_5	$CH_2C_3H_5$	OC_2H_5		20 ± 5	54
4c	n-C_3H_7	i-C_4H_9	H		30	20
4d	C_2H_5	i-C_4H_9	H		41 ± 4	15 ± 5
			Triazolopyrimidine			
5	n-C_3H_7	CH_3			≫250 (20%)	≫250 (5%)
			Imidazothiazine			
6	C_2H_5				290 ± 20	≫250 (25%)
			Isoquinopyrimidine			
7	C_2H_5	C_2H_5			27	30

[a] IC_{50} values for A_1 receptors were obtained from antagonism of binding of 1 nM [^{3}H]cyclohexyladenosine to rat cerebral cortical membranes. IC_{50} values for A_2-adenosine receptors were obtained from antagonism of accumulations of cyclic AMP elicited by 15 μM 2-chloroadenosine in guinea pig cerebral cortical slices. Values are from single determination or are means ● SEM for two to three determinations. Percentages in parentheses indicate the percent inhibition at the highest concentration tested. [b] R′ = 3,5-dimethoxybenzyl.

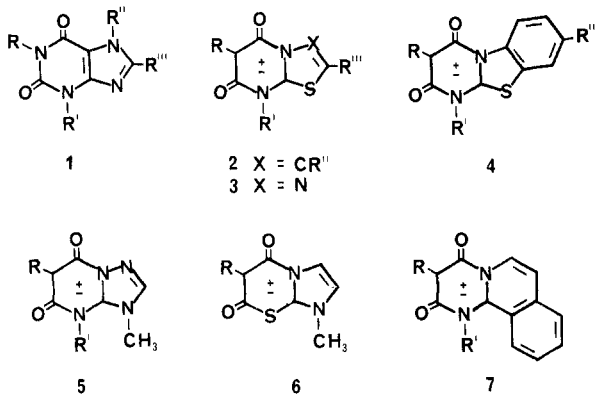
identity of **8** was verified by another synthetic route. 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole was prepared by a literature procedure,[20] and acylated with acetic anhydride[21] and the resultant amide reduced with $LiAlH_4$ to afford **8** with a melting point of 173–174 °C. Compound **8** was cyclized to **3d** by condensation with bis(2,4,6-trichlorophenyl) ethylmalonate.

Results and Discussion

Xanthines. Theophylline (**1a**) is nearly equipotent as an antagonist at A_1- and A_2-adenosine receptors[14] (Table I). Addition of a methyl group at the 7-position (R″) yields caffeine (**1e**) and reduces potency about 3-fold at both A_1- and A_2-adenosine receptors. A phenyl group at the 8-position (R‴) of theophylline (i.e., **1f**) greatly increases potency at A_1- and A_2-receptors[13,15,22–24] (Table I). The nature of substituents at the 1- and 3-positions (R, R′) of xanthines has significant effects on potency and selectivity at A_1- and A_2- adenosine receptors. The 1,3-diethyl derivative **1b** is 5-fold more potent than theophylline at both A_1 and A_2 receptors (Table I). The 1,3-dipropyl analogue of theophylline (i.e., **1c**) is 20-fold more potent at A_1 receptors but only 5-fold more potent at A_2 receptors than theophylline. The 1,3-dibenzyl analogue **1d** is 4-fold more potent at A_1 receptors than theophylline while being equipotent with theophylline at A_2 receptors. Further investigation of structure–activity relations for xanthine antagonists is in progress.

Mesoionic Analogues. Most of the mesoionic analogues are less potent than theophylline as adenosine antagonists. Whether or not this reflects the effect of the mesoionic ring or the effect of alterations in the five-membered ring on receptor affinity is unknown. There have been only limited studies on effects of replacement of N_7 and N_9 nitrogen atoms of xanthines with sulfur or carbon on potencies at adenosine receptors. 8-Azatheophylline, for example, was virtually inactive as an antagonist at A_2-adenosine receptors of fibroblasts, while 1-ethyl-3-propyl-7-thiaxanthine was 10-fold less potent than 1,3-diethylxanthine.[22] 9-Oxa-8-phenyltheophylline was at

(20) Hoggarth, E. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1163.
(21) Kubota, S.; Yasufumi, U.; Kazuichi, F.; Toyooka, K.; Shibuya, M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1473.
(22) Bruns, R. F. *Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 325.
(23) Fredholm, B. B.; Persson, C. G. *Eur. J. Pharmacol.* **1982**, *81*, 673.
(24) Bruns, R. F.; Daly, J. W.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1983**, *80*, 2077.



least 500 times less active than 8-phenyltheophylline. One direct comparison of the effect of structural modification of the five-membered ring on activity can be made for a xanthine and a mesoionic xanthine analogue; in the case of the mesoionic triazolopyrimidine **5**, a methyl substituent is present at what would be the xanthine 9-position. Compound **5** is virtually inactive at adenosine receptors (Table I) as are the corresponding 9-methylxanthines isocaffeine and 1,9-dimethylxanthine.[3,22] The weakly active mesoionic imidazothiazine **6** also possesses an alkyl group at the xanthine 9-position.

A series of seven mesoionic thiazolopyrimidines, **2**, with various substituents were evaluated (Table I). Compounds **2a–2g** were considerably weaker than theophylline, and, in contrast to the marked effects of substituents on activity in the **1** series, substituent effects in series **2** were less pronounced. Nevertheless, dipropyl derivative **2b** was, as in the **1** series, more active than its diethyl derivative **2a** at A_1 sites. Compound **2b** also displays selectivity for A_1 sites.

Benz-fusion of the series **2** compounds affords mesoionic benzothiazolopyrimidines **4**. These compounds are as potent or are slightly more potent than theophylline (**1a**) as adenosine antagonists and, with the exception of the ethoxy-substituted derivative **4b**, exhibit some selectivity for A_2 sites. There was little effect of substituent variation on activity, although, admittedly, substituent selection was not very large.

Several of the mesoionic thiadiazolopyrimidines **3** were quite selective for A_1-adenosine receptors, showing nearly no activity at A_2-adenosine receptors at the highest concentration tested (250 μM). Remarkably, the thiadiazolopyrimidine **3a** was as active at A_1 receptors as was **3b**; in a corresponding nonmesoionic xanthine pair, 3-methylxanthine is about 120-fold less active than theophylline.[24] Increasing the size of the xanthine 3-position substituent from ethyl (**3b**) to *n*-pentyl (**3g**) had only a slight effect on activity. The presence of the 4-chlorobenzyl substituent of **3f** resulted in a relatively potent A_1-adenosine antagonist, which now has significant, albeit weak, activity as an A_2 antagonist. The presence of a methyl group in the five-membered ring of **3c** (i.e., **3h**) is not tolerated, **3h** being virtually inactive. This is remarkable, since in the case of theophylline, the presence of a methyl substituent in an equivalent position (i.e., 8-methyltheophylline) has little effect on the potency at either A_1 (unpublished results) or A_2 receptors.[22] An 8-phenyl group in theophylline (i.e., **1f**) increases potency by 35-fold, and again the lack of corresponding effect when the potency of **3c** is compared with that of **3d** is remarkable. Possibly, the sharper bond angle of the C–S–C portion of the thiadiazole ring of **3h** and **3d**, imparted by the presence of the sulfur atom, might locate the methyl or phenyl group in a somewhat different orientation than that in 8-methyltheophylline or **1f**, respectively.

The mesoionic thiazine analogue **6** was essentially devoid of activity, while the mesoionic isoquinopyrimidine **7** was equipotent with theophylline.

Nearly all of the mesoionic compounds discussed herein have been previously examined as inhibitors of cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE).[9-12] In general, the benzothiazolopyrimidines and thiadiazolopyrimidines are more active than their thiazolopyrimidine counterparts, while the mesoionic triazolopyrimidine **5** and the methyl-substituted thiadiazolopyrimidine **3h** are inactive. There does not appear to exist, for these few compounds, a significant relationship between the data in Table I and the ability of these agents to inhibit cAMP PDE.[9-12]

The data indicate some analogies and some differences between the structure–activity requirements for mesoionics and the structure–activity requirements for xanthines as adenosine antagonists. Further comparisons are required, and at that time speculations as to the nature of interactions of the receptor surface with the planar heterocyclic ring of adenosine antagonists (xanthines, mesoionics, pteridines,[22] pyrazolopyridines,[25-27] pyrazolopyrimidines,[28] etc.) may be possible.

Experimental Section

Proton magnetic resonance (^{1}H NMR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer R-24 high-resolution spectrometer and chemical shifts are reported relative to Me_4Si as an internal standard. Infrared spectra were obtained on a Perkin-Elmer 257 spectrophotometer and mass spectra were determined on a Finnigan 4000 series GC/MS. Spectral data were consistent with the assigned structures. Melting points were determined on a Thomas-Hoover melting point apparatus and are uncorrected. Elemental analyses were performed by Atlantic Microlab, Atlanta, GA, and determined values were within 0.4% of theoretical. Most of the compounds used in this study were those previously reported, or they were synthesized according to literature procedures.[9-12]

Anhydro-6,8-di-*n*-propyl-5-hydroxy-7-oxothiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium Hydroxide (2b). 2-(*n*-Propylamino)thiazole (0.1 g, 0.7 mmol) and bis(2,4,6-trichlorophenyl) *n*-propylmalonate (0.35 g, 0.7 mmol) were heated, neat, at 160 °C, under a stream of N_2, until a clear melt resulted (ca. 3 min). When cool, the resultant yellow oil was triturated with anhydrous Et_2O (20 mL) and the crude solid product was collected by filtration. Recrystallization from EtOAc afforded 0.08 g (45%) of **2b** as white crystals, mp 128–130 °C. Anal. ($C_{12}H_{16}N_2O_2S$) C, H, N.

Anhydro-8-ethyl-5-hydroxy-7-oxo-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium Hydroxide (3a). Dibromomalonyl dichloride[29] (3.0 g, 10 mmol) in anhydrous Et_2O (30 mL) was added dropwise to zinc shavings (2.0 g), under a slow stream of N_2, at such a rate that the stirred reaction mixture boiled gently. The carbon suboxide that was formed was bubbled into a solution of 2-(ethylamino)-1,3,4-thiadiazole (0.05 g, 0.38 mmol) in anhydrous Et_2O (5 mL) to yield an almost instantaneous precipitate of crude **3a**. The solid was collected by filtration and recrystallized from MeCN to afford 0.07 g (92%) of **3** as white crystals, mp 208–210 °C (lit.[30] 208–209 °C).

2-(Ethylamino)-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole (8). Method A. Concentrated HCl (0.05 mL) was added to a solution of 4-ethyl-3-thiosemicarbazide (1.19 g, 10 mmol) and trimethyl orthobenzoate (3.6 g, 20 mmol) in 95% EtOH (15 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, heated at reflux for 1.5 h, and allowed to cool. The solvent was evaporated under

(25) Psychoyos, S.; Ford, C. J.; Phillips, M. A. *Biochem. Pharmacol.* **1982**, *31*, 1441.
(26) Williams, M.; Risley, E. A.; Huff, J. R. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **1981**, *59*, 897.
(27) Murphy, K. M. M.; Snyder, S. H. *Life Sci.* **1981**, *28*, 917.
(28) Davies, L. P.; Chow, S. C.; Skerritt, J. H.; Brown, D. J.; Johnston, G. A. R. *Life Sci.* **1984**, *34*, 2117.
(29) Staudinger, H.; Bereza, S. *Chem. Ber.* **1908**, *41*, 4461.
(30) Coburn, R. A.; Glennon, R. A. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 487.

reduced pressure to near dryness to yield a crude white product; this product was collected by filtration, washed well with petroleum ether, and recrystallized from 95% EtOH to afford 0.65 g (30%) of 8: mp 173–175 °C; IR (KBr) 3200 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.9–7.5 (m, 5, arom H), 7.6 (br s, 1, NH), 3.5 (q, 2, CH_2), 1.3 (t, 3, CH_3).

Method B. A solution of 2-acetamido-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole[21] (0.2 g, 1 mmol) in THF (15 mL) was added dropwise to a stirred suspension of $LiAlH_4$ (0.08 g, 2 mmol) in THF (15 mL) at 0 °C. The reaction mixture was heated at reflux for 3 h and cooled to 0 °C and the excess $LiAlH_4$ destroyed by the successive dropwise addition of H_2O (1 mL), 15% aqueous NaOH (1.5 mL), and H_2O (3 mL). The mixture was filtered, the filtrate was dried ($MgSO_4$) and evaporated to dryness to afford 0.09 g (40%) of 8, mp 173–174 °C after recrystallization from 95% EtOH. Anal. ($C_{10}H_{11}N_3S$) C, H, N.

Anhydro-2-phenyl-6,8-diethyl-5-hydroxy-7-oxo-1,3,4-thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidinium Hydroxide (3d). Bis(2,4,6-trichlorophenyl)ethylmalonate (0.39 g, 0.8 mmol) and 8 (0.2 g, 0.8 mmol) were heated, neat, at 160 °C until a clear melt resulted (ca. 5 min). The cooled product was triturated with anhydrous Et_2O (20 mL) and collected by filtration. Recrystallization from *i*-PrOH yielded 0.17 g (98%) of **3d** as pale yellow crystals: mp 233–235 °C; IR (KBr) 1685, 1645 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.0–7.6 (m, 5, arom H), 4.25 (q, 2, CH_2), 2.6 (q, 2, NCH_2), 1.6 (t, 3 CH_3), 1.1 (t, 3, NCH_2CH_3). Anal. ($C_{15}H_{15}N_3SO_2$) C, H, N.

Biochemical Assay. Inhibition of binding of 1 nM [^3H]-cyclohexyladenosine (New England Nuclear Corp.) to A_1-adenosine receptors in rat cerebral cortical membranes was assayed as described.[14] The K_D for [^3H]cyclohexyladenosine was about 1 nM. Inhibition of binding by a range of concentrations of each compound was assessed in triplicate in one to three separate experiments. Inhibition of 2-chloroadenosine-stimulated accumulation of cAMP in [^3H]adenine-labeled guinea pig cerebral cortical slices was determined essentially as described.[14] In addition, 10 μg/mL of adenosine deaminase was present in final incubations to eliminate contributions from endogenous adenosine and 30 μM rolipram [4-[3-(cyclopentyloxy)-4-methoxyphenyl]-2-pyrrolidone, ZK 62711, Schering AG, West Berlin] was present in final incubations to inhibit phosphodiesterases. The EC_{50} of 2-chloroadenosine was approximately 7 μM. Inhibition of the response to 15 μM 2-chloroadenosine by a range of concentrations of each compound was determined in triplicate in one to two separate experiments. K_i values can be calculated from the observed IC_{50} values (Table I) by using the equation: $K_i = IC_{50}/1 + [\text{adenosine analogue}]/K_D$ or EC_{50} of the adenosine analogue.

Acknowledgment. This work was supported in part by an A. H. Robins Graduate Fellowship to S.M.T.

Registry No. **1a**, 58-55-9; **1b**, 5169-95-9; **1c**, 31542-62-8; **1d**, 31542-68-4; **1e**, 58-08-2; **1f**, 961-45-5; **2a**, 91265-82-6; **2b**, 91265-80-4; **2c**, 91265-83-7; **2d**, 91265-84-8; **2e**, 91280-59-0; **2f**, 91265-85-9; **2g**, 91265-86-0; **3a**, 39456-06-9; **3b**, 91265-87-1; **3c**, 53528-96-4; **3d**, 91265-81-5; **3e**, 53528-87-3; **3f**, 91265-88-2; **3g**, 53528-93-1; **3h**, 91265-89-3; **4a**, 91265-90-6; **4b**, 91265-91-7; **4c**, 91265-92-8; **4d**, 91265-93-9; **5**, 91265-76-8; **6**, 91265-77-9; **7**, 91265-78-0; **8**, 91265-79-1; 2-(*n*-propylamino)thiazole, 78508-32-4; bis(2,4,6-trichlorophenyl) *n*-propylmalonate, 77427-41-9; carbon suboxide, 12795-06-1; 2-(ethylamino)-1,3,4-thiadiazole, 13275-68-8; 4-ethyl-3-thiosemicarbizide, 13431-34-0; trimethyl orthobenzoate, 707-07-3; 2-acetamido-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole, 28898-88-6; bis(2,4,6-trichlorophenyl) ethylmalonate, 15781-72-3.

Synthesis of a Tricyclic Aphidicolin Analogue That Inhibits DNA Synthesis in Vitro

John E. McMurry*[1] and Thomas R. Webb

Department of Chemistry, University of California, Santa Cruz, California 95064. *Received March 1, 1984*

We have hypothesized that the biological activity of the antiviral antitumor diterpene aphidicolin requires a specific stereochemical relationship between two rigidly held hydroxyl groups on the α face of the molecule. The complex tetracyclic carbon skeleton is not necessary but appears to serve only as a framework on which to hold the hydroxyls. In support of this theory, we have prepared a simple tricyclic triol analogue (7) whose activity approaches that of the natural product in inhibiting in vitro DNA synthesis.

Aphidicolin (1), a diterpenoid tetrol produced by the mold *Cephalosporium aphidicola* Petch,[2] has provoked wide interest in recent years owing to its striking biological activity; more than 100 publications have appeared in the last 5 years reporting its use in biochemical studies. For example, aphidicolin shows marked activity against herpes virus, both in vitro and in the rabbit eye.[3,4] In addition, aphidicolin possesses considerable antitumor activity in the C6 mouse colon and B16 mouse melanosarcoma screens[5] and has been shown to inhibit the growth of leukemic T- and B-lymphocytes.[6] These biological properties, together with the unusual structure of aphidicolin, have also occasioned much activity among synthetic organic chemists. Six different total syntheses of the natural product have been recorded,[7–12] but there has

(1) Author to whom inquiries should be addressed: Department of Chemistry, Baker Laboratory, Cornell University, Ithaca, NY 14853.

(2) (a) Brundret, K. M.; Dalziel, W.; Hesp, B.; Jarvis, J. A. J.; Neidle, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 1027. (b) Dalziel, W.; Hesp, B.; Stevenson, K. M.; Jarvis, J. A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2841.
(3) Bucknall, R. A.; Moores, J.; Simms, R.; Hesp, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1973**, *4*, 294.
(4) Ikegami, S.; Taguchi, T.; Ohashi, M.; Oguro, M.; Nagano, H.; Mano, Y. *Nature (London)* **1978**, *275*, 458.
(5) Douros, J.; Suffness, M. "New Anticancer Drugs"; Carter, S. K., Sakurai, Y., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1980; p 29.
(6) Pedrali-Noy, G.; Belvedere, M.; Crepaldi, T.; Focher, F.; Spadari, S. *Cancer Res.* **1982**, *42*, 3810.
(7) (a) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1330. (b) McMurry, J. E.; Andrus, A.; Ksander, G. M.; Musser, J. H.; Johnson, M. A. *Tetrahedron, Suppl.* **1981**, *37*, 319.
(8) Trost, B. M.; Nishimura, Y.; Yamamoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1328.
(9) Corey, E. J.; Tius, M. A.; Das, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.
(10) Ireland, R. E.; Godfrey, J. D.; Thaisrivongs, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2446.
(11) Van Tamelen, E. E.; Zawacky, S. R.; Russell, R. K.; Carlson, J. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 142.

0022-2623/84/1827-1367$01.50/0 © 1984 American Chemical Society