



No. 13-284948- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 16:40:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95



No. 12-019950- -00007-0000

Fecha: 2013-12-04 16:40:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 95

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____
DERIVADOS DE 5-FLUOROPYRIMIDINONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____
DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO _____
INDIANA, INDIANAPOLIS, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO _____
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

C

C

CC

C

C

4.

Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 12.019.950
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5.

Comprobante de Pago No 13-124895

Fecha 2013/12/04

6.

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$450.000.

☒

Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒

Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐

Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

}
NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 12.019.950. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 13405 notificado por fijación en lista del 30 de julio de 2013. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 06 de febrero de 2012 y la prioridad que allí se reivindica 07 de agosto de 2009.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 12.019.950

DERIVADOS DE 5-FLUOROPYRIMIDINONA

Referencia Cruzada con Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional Norteamericana Serie No. 61/232,177, presentada el 7 de Agosto del 2009.

Antecedentes de la Invención

Los fungicidas son compuestos de origen natural o sintético, que actúan para proteger y/o curar plantas, contra el daño originado por hongos agrícolamente relevantes. De manera general, un solo fungicida no es útil en todas las situaciones. En consecuencia, está en curso la investigación para producir fungicidas que puedan tener mejor desempeño, sean más fáciles de utilizar y tengan menor costo.

Breve Descripción de la Invención

La presente descripción se refiere a compuestos de 5-fluoropirimidinona y su uso como fungicidas. Los compuestos de la presente descripción puede ofrecer protección contra ascomicetos, basidiomicetos, deuteromicetos y oomicetos.

Una modalidad de la presente descripción puede incluir compuestos de la fórmula I:



Fórmula I

en donde R¹ es:

H;

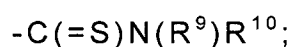
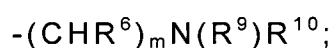
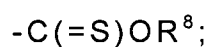
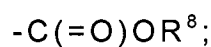
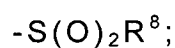
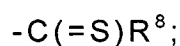
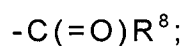
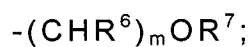
C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

C₁-C₆ alquenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

C₃-C₆ alquinilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o bencilo

puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, conteniendo cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser sustituido opcionalmente con 1 a 3 R^5 , bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;



en donde m es un entero de 1 a 4;

R^2 es:

H; o

C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con R^4 ;

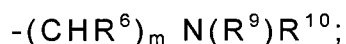
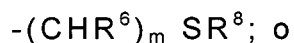
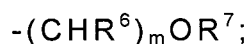
como alternativa, R^1 y R^2 pueden tomarse juntos para formar:



R^3 es:

C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 , C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, C_2 - C_6 alcoxialquilo, C_2 - C_6 haloalcoxialquilo, C_2 - C_6 alquenilo opcionalmente sustituido con R^{14} , C_2 - C_6 haloalquenilo, C_3 - C_6 alquinilo, fenilo o bencilo, en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^5 , o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un

sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, conteniendo cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;



R^4 es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_4 haloalquilo, C_1 - C_4 alcoxi, C_1 - C_4 haloalcoxi, C_1 - C_4 alquiltio, C_1 - C_4 haloalquiltio, amino, halotio, C_1 - C_3 alquilamino, C_2 - C_6 alcoxicarbonilo, C_2 - C_6 alquilcarbonilo, C_2 - C_6 alquilaminocarbonilo, hidroxilo, C_3 - C_6 trialquilsililo, fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , o con un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

R^5 es independientemente halógeno, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 haloalcoxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 haloalquiltio, halotio, amino, C_1 - C_6 alquilamino, C_2 - C_6 dialquilamino, C_2 - C_6 alcoxicarbonilo, C_2 - C_6 alquilcarbonilo, C_1 - C_6 alquilsulfonilo, nitro, hidroxilo, o ciano;

R^6 es H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxicarbonilo, fenilo o bencilo, en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^5 ;

R^7 es H, C_1 - C_8 alquilo, C_2 - C_6 alqueno, C_3 - C_6 alquino, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 alcoxialquilo, C_2 - C_6 trialquilsililo, C_2 - C_6 trialquilsililalquilo, C_2 - C_6 alquilcarbonilo, C_1 - C_6 alcoxicarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de

anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , el bifenilo o el naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

R^8 es H, C_1-C_6 alquilo, C_2-C_6 alquenilo, C_3-C_6 alquinilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxialquilo, fenilo o bencilo, en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

R^9 es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxialquilo, C_2-C_6 alquilcarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 , bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

R^{10} es H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_1-C_6 alcoxialquilo, C_2-C_6 alquilcarbonilo, o bencilo, en donde el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

como alternativa R^9 y R^{10} pueden ser tomados juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^5 ;

R^{11} es H o C_1-C_4 alquilo;

R^{12} es H, ciano, hidroxilo, C_1-C_4 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_2-

C₆, alquilcarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵; o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵, bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵;

como alternativa R¹¹ y R¹² pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵;

R¹³ es H, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₂-C₆, alquilcarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵; o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵, bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵;

y

como alternativa R¹² y R¹³ pueden tomarse juntos para formar un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, que contiene 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵.

R¹⁴ es fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵.

Otra modalidad de la presente descripción puede incluir una composición fungicida para el control o prevención de ataque fúngico, en donde la composición comprende los

compuestos que se describen a continuación, y un material transportador fitológicamente aceptable.

Aún otra modalidad de la presente descripción puede incluir un método para el control o prevención de ataque fúngico en una planta, en donde el método incluye los pasos de aplicar una cantidad fungicidamente efectiva de uno o más compuestos que se describen más adelante para al menos uno de los hongos, la planta, un área adyacente a la planta y la semilla adaptada para producir la planta.

El término "alquilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada, no ramificada, cíclica, que incluye metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada, no ramificada, cíclica que contiene uno o más enlaces dobles que incluyen etenilo, propenilo, butenilo, isopropenilo, isobutenilo, ciclohexenilo, y similares.

El término "alquinilo" se refiere a una cadena de carbono ramificada, no ramificada que contiene uno o más enlaces triples que incluyen propinilo, butinilo y similares.

Tal como se utiliza a lo largo de la presente especificación, el término 'R' se refiere al grupo que consiste en C₂₋₈ alquilo, C₃₋₈ alquenilo o C₃₋₈ alquinilo, a menos que se indique de otra manera.

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente -OR.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-OR.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-R.

El término "alquilsulfonilo" se refiere a un sustituyente -

$\text{SO}_2\text{-R}$.

El término "haloalquilsulfonilo" se refiere a un sustituyente $\text{-SO}_2\text{-R}$ en donde R es completa o parcialmente sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier combinación de los mismos.

El término "alquiltio" se refiere a un sustituyente -S-R .

El término "haloalquiltio" se refiere a un alquiltio, el cual es sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier combinación de los mismos.

El término "halotio" se refiere a un azufre sustituido con tres a cinco sustituyentes F.

El término "alquilaminocarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-N(H)-R .

El término "dialquilaminocarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-NR_2 .

El término "alquilcicloalquilamino" se refiere a un sustituyente cicloalquilamino que es sustituido con un grupo alquilo.

El término "trialquilsililo" se refiere a -SiR_3 .

El término "ciano" se refiere a un sustituyente $\text{-C}\equiv\text{N}$.

El término "hidroxilo" se refiere a un sustituyente -OH .

El término "amino" se refiere a un sustituyente -NH_2 .

El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente -N(H)-R .

El término "dialquilamino" se refiere a un sustituyente -NR_2 .

El término "trialquilsililalquilo" se refiere a un sustituyente -SiR_3 en un alquilo.

El término "alcoxialcoxi" se refiere a $\text{-O(CH}_2)_n\text{O(CH}_2)_m\text{CH}_3$ en donde n es un entero de 1 a 3 y m es de 0 a 2.

El término "alcoxialquilo" se refiere a una sustitución alcoxi en un alquilo.

El término "haloalcoxialquilo" se refiere a una sustitución alcoxi en un alquilo que puede ser completa o parcialmente sustituido con Cl, F, Br, o I, o cualquier combinación de los mismos.

El término "hidroxialquilo" se refiere a un alquilo el cual es sustituido con un grupo hidroxilo.

El término "haloalcoxi" se refiere a un sustituyente -OR-X, en donde X es Cl, F, Br, o I, o cualquier combinación de los mismos.

El término "haloalquilo" se refiere a un alquilo, el cual es sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier combinación de los mismos.

El término "haloalqueno" se refiere a un alqueno, el cual es sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier combinación de los mismos.

El término "haloalquinilo" se refiere a un alquinilo el cual es sustituido con Cl, F, I, o Br o cualquier combinación de los mismos.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a uno o más átomos de halógeno, definidos como F, Cl, Br, y I.

El término "hidroxicarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-OH.

El término "nitro" se refiere a un sustituyente -NO₂.

A lo largo de la descripción, se lee la referencia a los compuestos de la fórmula I, incluyendo también isómeros ópticos y sales de la fórmula I, e hidratos de los mismos. Específicamente, cuando la fórmula I contiene un grupo alquilo de cadena ramificada, quedará entendido, que dichos compuestos incluyen isómeros ópticos y racematos de los mismos. Las sales de ejemplo incluyen: clorhidrato, bromhidrato, yodihidrato, y similares. Además, los compuestos

de la fórmula I puede incluir formas tautoméricas.

Ciertos compuestos aquí descritos en este documento pueden existir como uno o más isómeros. Los expertos en la técnica apreciarán que un isómero puede ser más activo que los otros. Por claridad, las estructuras descritas en la presente descripción se esbozan únicamente en forma geométrica, pero pretenden representar todas las formas geométricas y tautoméricas de la molécula.

También quedará entendido por los expertos en la técnica, que la sustitución adicional es permitible, a menos que se indique lo contrario, siempre que se satisfagan las reglas de enlace químico y energía de deformación y el producto exhiba aún actividad fungicida.

Otra modalidad de la presente descripción es un uso de un compuesto de la fórmula I, para protección de una planta contra el ataque por parte de un organismo fitopatogénico o el tratamiento de una planta infectada por un organismo fitopatogénico, en donde el uso comprende la aplicación de un compuesto de la fórmula I, o una composición que comprende el compuesto a la tierra, una planta, una parte de la planta, un follaje y/o semillas.

Además, otra modalidad de la presente descripción es una composición útil para proteger una planta contra ataque por parte de un organismo fitopatogénico y/o tratamiento de la planta infectada por un organismo fitopatogénico que comprende un compuesto de la fórmula I y un material transportador fisiológicamente aceptable.

Las características y ventajas adicionales de la presente invención, podrán ser apreciados por los expertos en la técnica al momento de la consideración de la siguiente descripción detallada de las modalidades ilustrativas que ejemplifican el

mejor modo de llevar a cabo la presente invención, tal como se percibe actualmente.

Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente descripción pueden aplicarse a través de una variedad de técnicas conocidas, ya sea en la forma de compuestos o como formulaciones que comprenden los compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser aplicados a las raíces, semillas o follajes de las plantas para el control de diversos hongos, sin dañar el valor comercial de las plantas. Los materiales se pueden aplicar en la forma de cualesquiera tipos de formulación generalmente utilizados, por ejemplo, en la forma de soluciones, polvos, polvos humedecibles, concentrados fluibles o concentrados emulsificantes.

Preferentemente, los compuestos de la presente descripción se aplican en la forma de una formulación, que comprende uno o más de los compuestos de la fórmula I con un transportador fitológicamente aceptable. Las formulaciones concentradas pueden ser dispersadas en agua, u otros líquidos, para aplicaciones, o las formulaciones pueden ser tipo polvo o granulares, que posteriormente se pueden aplicar sin tratamiento adicional. Las formulaciones se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos que son convencionales en las artes químicas agrícolas.

La presente descripción contempla todos los vehículos a través de los cuales, se pueden formular uno o más de los compuestos para suministro y uso como un fungicida. Normalmente, las formulaciones se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas. Dichas suspensiones o emulsiones están producidas a partir de formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsificables, las cuales son sólidas,

normalmente conocidas como polvos humedecibles, o líquidas, normalmente conocidas como concentrados emulsificables, suspensiones acuosas, o concentrados en suspensión. Tal como se podrá apreciar fácilmente, se puede utilizar cualquier material al cual se pueda agregar estos compuestos, siempre que produzca la utilidad deseada sin interferencia significativa con la actividad de estos compuestos como agentes antifúngicos.

Los polvos humedecibles, los cuales se pueden compactar para formar gránulos dispersibles en agua, comprenden una mezcla profunda de uno o más de los compuestos de la fórmula I, un transportador inerte y tensoactivos. La concentración del compuesto en el polvo humedecible puede ser de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 90% en peso con base en el peso total del polvo humedecible, más preferentemente aproximadamente 25% en peso hasta aproximadamente 75% en peso. En la preparación de las formulaciones de polvo humedecible, los compuestos pueden elaborarse en compuesto con cualquier sólido finamente dividido, tal como profilita, talco, carbonato de calcio, yeso, tierra de Fuller, bentonitea, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcilla de montmorilonita, tierra diatomácea, silicatos purificados o similares. En dichas operaciones, el transportador finamente dividido y los tensoactivos se combinan normalmente con el compuesto(s) y se muelen.

Los concentrados emulsificables de los compuestos de la fórmula I, pueden comprender una concentración conveniente, tal como de aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 50% en peso del compuesto, en un líquido adecuado, con base en el peso total del concentrado. Los compuestos se pueden disolver en un transportador inerte, el

cual es ya sea un solvente mezclable en agua o una mezcla de solventes orgánicos no mezclables en agua, y emulsificantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas de rocío en la forma de emulsiones de aceite en agua. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alta ebullición de petróleo, tal como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos también pueden ser utilizados, por ejemplo, solventes terpénicos incluyendo derivados de rosina, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos, tal como 2-etoxietanol.

Los emulsificantes que pueden ser empleados de manera conveniente en la presente invención, podrán ser determinados fácilmente por los expertos en la técnica e incluir diversos emulsificantes no iónicos, aniónicos, catiónicos, anfotéricos o una combinación de dos o más emulsificantes. Los ejemplos de emulsificantes no iónicos útiles para preparar los concentrados de emulsificantes, incluyen ésteres de polialquilenglicol y productos de condensación de fenoles de alquilo y arilo, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como fenoles de alquilo etoxilado y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o polioxialquileno. Los emulsificantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de amina grasa. Los emulsificantes aniónicos incluyen las sales solubles en aceite (por ejemplo, calcio) de ácidos sulfónicos de alquilarilo, sales solubles en aceite o poliglicol éteres sulfatados y sales adecuadas de poliglicol éter fosfatado.

Los líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear para preparar los concentrados emulsificables de los compuestos de la presente invención, son los líquidos

aromáticos tales como fracciones de xileno, benceno de propilo; o fracciones de naftaleno mezcladas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos, tales como ftalato de dioctilo; keroseno; dialquilamidas de diversos ácidos grasos, particularmente las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados de glicol tales como *n*-butílico, éter etílico o éter metílico de dietilenglicol, y éter metílico de trietilenglicol y similares. Las mezclas de dos o más líquidos orgánicos también se pueden emplear en la preparación del concentrado emulsificable. Los líquidos orgánicos incluyen fracciones de xileno, y benceno de propilo, siendo el xileno el más preferido en algunos casos. Los agentes de dispersión de superficie activa generalmente se emplean en formulaciones líquidas en una cantidad de 0.1% a 20% en peso con base en el peso combinado del agente de dispersión con uno o más de los compuestos y las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores de crecimiento de plantas y otros compuestos biológicamente activos utilizados en la agricultura.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más compuestos insolubles en agua de la fórmula I, dispersos en un vehículo acuoso en una concentración dentro del rango de 5 hasta aproximadamente 50% en peso, con base en el peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan moliendo finamente uno o más de los compuestos, y mezclando vigorosamente el material molido en un vehículo que comprende agua y tensoactivos elegidos de los mismos tipos descritos anteriormente. Otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas y naturales, se pueden agregar para incrementar la densidad y viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia es más efectivo moler y mezclar al mismo

tiempo, preparando la mezcla acuosa y homogeinizándola en un implemento tal como un molino de arena, molido de bola u homogeinizador tipo pistón.

Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más de los ingredientes pesticidamente activos insolubles en agua, emulsificados en un vehículo acuoso en una concentración normalmente dentro del rango de 5 hasta aproximadamente 50% en peso, con base en el peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente pesticidamente activo es un sólido debe ser disuelto en un solvente no mezclable en agua adecuado antes de la preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan emulsificando el ingrediente líquido pesticidamente activo o solución no mezclable en agua del mismo en un medio acuoso normalmente con la inclusión de tensoactivo que ayudan a la formación y estabilización de la emulsión, tal como se describió anteriormente. Esto con frecuencia se logra con la ayuda de un mezclado vigoroso proporcionado mediante mezcladores y homogeinizadores de corte superior.

Los compuestos de la fórmula I también se pueden aplicar como formulaciones granulares, las cuales son particularmente útiles para aplicaciones a la tierra. Las formulaciones granulares, generalmente contienen de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 10% en peso, con base en el peso total de la formulación granular del compuesto(s), dispersando un transportador inerte que consiste enteramente o en gran parte de material inerte dividido en forma gruesa tal como atal pugita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia no costosa similar. Dichas formulaciones se preparan normalmente disolviendo los compuestos con un solvente adecuado y aplicándolo a un transportador granular el cual ha sido formado previamente al

tamaño de partícula adecuado, dentro del rango de aproximadamente 0.5 hasta aproximadamente 3 mm. Un solvente adecuado es un solvente en el cual el compuesto es sustancial o completamente soluble. Dichas formulaciones también pueden ser preparadas elaborando una masa o pasta del transportador y el compuesto y el solvente, y triturando y secando para obtener la partícula granulada deseada.

Los polvos que contienen los compuestos de la fórmula I, se pueden preparar mezclando completamente uno o más de los compuestos en forma pulverizada con un transportador agrícola de polvo adecuado, tal como por ejemplo, arcilla de caolina, roca volcánica molida y similares. Los polvos pueden contener en forma adecuada de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 10% en peso de los compuestos, con base en el peso total del polvo.

Las formulaciones pueden contener adicionalmente tensoactivos adyuvantes para aumentar la deposición, humectación y penetración de los compuestos en la cosecha y organismo objetivo. Estos tensoactivos adyuvantes pueden ser empleados opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en tanque. La cantidad de tensoactivo adyuvante normalmente variará de 0.01% a 1.0% en volumen, con base en el volumen de rocío del agua, preferentemente 0.05% a 0.5% en volumen.

Los tensoactivos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a fenoles de nonilo etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas y combinaciones de tensoactivos con aceites minerales o vegetales. Las formulaciones también pueden incluir emulsiones de aceite en agua tal como las descritas en la Solicitud de

17

Patente Norteamericana Serie No. 11/495,228, cuya descripción está incorporada expresamente en la presente invención como referencia.

Las formulaciones pueden incluir opcionalmente combinaciones que contienen otros compuestos pesticidas. Dichos compuestos pesticidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, herbicidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos, que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para aplicación, y no antagonizan con la actividad de los compuestos de la presente invención. Por consiguiente, dichas modalidades, el otro compuesto pesticida se emplea como un tóxico suplementario para el mismo o un diferente uso pesticida. Los compuestos de la fórmula I y el compuesto pesticida en la combinación generalmente pueden estar presentes en una composición en peso de 1:100 a 100:1.

Los compuestos de la presente descripción también se pueden combinar con otros fungicidas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de las mismas. Los compuestos fungicidas de la presente descripción con frecuencia se aplican junto con uno o más otros fungicidas para controlar una mayor variedad de enfermedades no deseadas. Cuando se utiliza junto con otro fungicida(s), los compuestos reivindicados en este momento pueden ser formulados con el otro fungicida(s), mezclados en tanque de otro fungicida(s) o aplicados en secuencias con el otro fungicida(s). Dichos otros fungicidas pueden incluir 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametoctradin, amisulbrom, antimicin, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxistrobin, *Bacillus subtilis*, cepa *Bacillus subtilis* QST713, benalaxilo,

benomilo, bentiavalicarb-isopropilo, sal de bencilaminobenceno-sulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafen, blasticidin-S, bórax, mezcla de Bordeaux, boscalid, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro de calcio, captafol, captan, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, clazafenona, cloroneb, clorotalonilo, clozolinato, *Coniotyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclорuro de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamid, ciflufenamid, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, diamonio de etilenbis-(ditiocarbamato), diclofluamid, diclorofen, diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, ion de difenzoquat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobin, diniconazol, diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfos, enestrobin, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquin, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamid, fenoxanilo, fempiclonilo, fenpropidin, fenpropimorf, fenpirazamina, fentin, acetato de fentin, hidróxido de fentin, ferbam, ferimzona, fruazinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobin, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldehido, fosetilo, fosetil-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenzeno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, iminoctadina tris(albesilato), yodocarb, ipconazol, ipfenpirazolona, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, kasugamicina, hidrato de clorhidrato de kasugamicina, kresoxim-metilo, laminarin, mancobre, mancozeb,

mandipropamid, maneb, mepanipirim, mepronilo, meptil-dinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercuroso, metalaxilo, mefenoxam, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, metilesotiocianato, metiram, metominostrobin, metrafenona, mildiomicin, miclobutanilo, nabam, nitrotal-isopropilo, nuarimol, octilinona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobin, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxin, pefurazoato, penconazol, pencicuron, penflufen, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato fenilmercurio, ácido fosfónico, ftalida, picoxistrobin, polioxin B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato de potasio, sulfato hidroxiquinolina de potasio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazid, protioconazol, piraclostrobin, pirametostrobin, piraoxistrobin, pirazofos, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piriofenona, piroquilon, quinoclamina, quinoxifen, quintozeno, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, sedaxano, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido sodio, bicarbonato de sodio, pentaclorofenóxido de sodio, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-Z048, aceites de alquitrán, tebuconazol, tebufloquin, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclofos-metilo, tolilfluanid, triadimefon, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicin, valifenalato, valifenal, vinclozolin, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleofila*, *Fusarium oxisporum*, *Gliocladium spp.*, *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma spp.*, (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-

dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-diti-ina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-silicato de metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrhodanina, tiocianatemo de 4-(2-nitroprop-1-enil)fenilo, ampropilfos, anilazina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentaluron, benzamacrilo; benzamacril-isobutilo, benzamorf, binapacrilo, bis(metilmercurio) sulfato, óxido de bis(tributilestaño), butiobato, sulfato de cromato de zinc de cobre de calcio de cadmio, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazol, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentin, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocton, dinosulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicin, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropan, 5-fluorocitosina y profungicidas de los mismos, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvin, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenilo, mecarbinzid, metazoxolon, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhidro de mucoclórico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluensulfonanilida, níquel de bis(dimetilditiocarbamato), OCH, fenilmercurio de dimetilditiocarbamato, nitrato de fenilmercurio, fosdifen, picolinamida UK-2A y derivados de los mismos, protiocarb; clorhidrato de protiocarb, piracarbolid, piridinitrilo, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabenzazol, salicilanilide, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadifluor, ticiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox,

tioximid, triamifos, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacid, zarilamida, y cualesquiera combinaciones de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros pesticidas, incluyendo insecticidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para aplicación, y no antagonizan con la actividad con los compuestos de la presente invención para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción pueden aplicar junto con uno o más de otros pesticidas para controlar una mayor variedad de pestes indeseables. Cuando se utilizan junto con otros pesticidas, los compuestos reivindicados en la presente invención se pueden formular con otros pesticida(s), mezclarse en tanque con otro pesticida(s) o aplicarse en secuencias con el otro pesticida(s). Los insecticidas típicos incluyen pero no se limitan a *insecticidas antibióticos* tales como alosamidin y turingiensin; *insecticidas de lactona macrocíclicos* tales como spinosad y spinetoram; *insecticidas de avermectin* tales como abamectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin y selamectin; *insecticidas de milbemycin* tales como lepimectin, milbemectin, oxima de milbemycin y moxidectina; *insecticidas arsénicos* tales como arsenato de calcio, acetoarsenita de cobre, arsenato de cobre, arsenato de plomo, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *insecticidas botánicos* tales como anabasina, azadiractin, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolin I, jasmolin II, piretrin I, piretrin II, quassia, rotenona, riania y sabadilla; *insecticidas de carbamato* tales como bendiocarb y carbarilo; *insecticidas de metilcarbamato de benzofuranilo* tales como benfuracarb,

carbofuran, carbosulfan, decarbofuran y furatiocarb; *insecticidas de dimetilcarbamato* tales como dimitan, dimetilan, hiquincarb y pirimicarb; *insecticidas de carbamato de oxima* tales como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, metomilo, nitrilacarb, oxamilo, tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb y tiofanox; *insecticidas de metilcarbamato de fenilo* tales como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresilo, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocab, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacilo, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC y xililcarb; *insecticidas disecantes* tales ácido bórico, tierra diatomácea y gel de sílice; *insecticidas de diamina* tales como clorantraniliprol, ciantraniliprol y flubendiamida; *insecticidas de dinitrofenol* tales como dinex, dinoprop, dinosam y DNOC; *insecticidas de fluoro* tales como hexafluorosilicato de bario, criolita, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio y sulfluramid; *insecticidas de formamidina* tales como amitraz, clordimeform, formetanato y formpamnato; *insecticidas fumigantes* tales como acrilonitrilo, disulfuro de carbono, tetracoloruro de carbono, cloroformo, cloropicrina, para-diclorobenzeno, 1,2-dicloropropano, formato de etilo, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, cianuro de hidrógeno, yodometano, bromuro de etilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, naftaleno, fosfina, fluoruro de sulfurilo y tetracoloroetano; *insecticidas inorgánicos* tales como bórax, polisulfuro de calcio, oleato de cobre, cloruro mercurioso, tiocianato de potasio y tiocianato de sodio; *inhibidores de síntesis de quitin* tales como bistrifluron, buprofezin, clorfluazuron, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron y triflumuron; *miméticos*

de hormona juvenil tales como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifen y tripreno; *hormona juveniles* tales como hormona juvenil I, hormona juvenil II y hormona juvenil III; *agonistas de hormona de cambio* tales como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida y tebufenozida; *hormonas de cambio* tales como α -ecdisona y ecdisterona; *inhibidores de cambio* tales como diofenolan; *precocenos* tales como precoceno I, precoceno II y precoceno III; *reguladores de crecimiento de insectos no clasificados* tales como diciclanilo; *insecticidas de análogo de nereistoxina* tales como bensultap, cartap, tiociclam y tiosultap; *insecticidas nicotinoides* tales como flonicamid; *insecticidas de nitroguanidina* tales como clotianidina, dinotefuran, imidacloprid y tiametoxam; *insecticidas de nitrometileno* tales como nitenpiram y nitiazina; *insecticidas de piridilmetil-amina* tales como acetamiprid, imidacloprid, nitenpiram y tiacloprid; *insecticidas de organocloro* tales como bromo-DDT, camfeclor, DDT, pp'-DDT, etil-DDD, HCH, gamma-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol y TDE; *insecticidas de ciclodieno* tales como aldrin, bromociclen, clorbiciclen, clordano, clordecona, dieldrin, dilor, endosulfan, alfa-endosulfan, endrin, HEOD, heptaclor, HHDN, isobenzan, isodrin, kelevan y mirex; *insecticidas de organofosfato* tales como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxifos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naled, naftalofos, fosfamidon, propafos, TEPP y tetraclorvinfos; *insecticidas de organotiofosfato* tales como dioxabenzofos, fosmetilan y fentoato; *insecticidas de organotiofosfato alifático* tales como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-O, demeton-S, demeton-metilo, demeton-O-metilo, demeton-S-

metilo, demeton-S-metilsulfon, disulfoton, etion, etoprofos, IPSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, forato, sulfotep, terbufos y tiometon; *insecticidas de organotiofosfato de amida alifática* tales como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metilo, formotion, mecarbam, ometoato, protoato, sofamida y vamidotion; *insecticidas de organotiofosfato de oxima* tales como clorfoxim, foxim y foxim-metilo; *insecticidas de organotiofosfato heterocíclico* tales como azametifos, zoumafos, coumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosalona, piraclofos, piridafention y quinotion; *insecticidas de organotiofosfato de benzotiopirano* tales como diticrofos y ticrofos; *insecticidas de organotiofosfato de benzotriazina* tales como azinfos-etilo y azinfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfato de isoindol* tales como dialifos y fosmet; *insecticidas de organotiofosfato de isoxazol* tales como asesoxation y zolaprofos; *insecticidas de organotiofosfato de pirazolopirimidina* tales como clorprazofos y pirazofos; *insecticidas de organotiofosfato de piridina* tales como clorpirifos y clorpirifos-metilo; *insecticidas de organotiofosfato de pirimidina* tales como butatofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, primidofos, pirimitato y tebupirimfos; *insecticidas de organotiofosfato de quinoxalina* tales como quinalfos y quinalfos-metilo; *insecticidas de organotiofosfato de tiadiazol* tales como atidation, litidation, metidation y protidation; *insecticidas de organotiofosfato de triazol* tales como asesazofos y triazofos; *insecticidas de organotiofosfato de fenilo* tales como azotoato, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotion, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafofos, famfur, fenclorfos, fenitroton, fensulfotion, fention, fention-etilo, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paration, paration-metilo, fenkapton, fosniclor,

profenofos, protiofos, sulprofos, temefos, triclormetafos-3 y trifenofos; *insecticidas de fosfonato* tales como butonato y triclorfon; *insecticidas de fosfonotioato* tales como mecarfon; *insecticidas de etilfosfonotioato de fenilo* tales como fonofos y tricloronat; *insecticidas de fenilfosfonotioato de fenilo* tales como cianofenfos, EPN y leptofos; *insecticidas de amidato de fósforo* tales como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan, fosfolan y pirimetafos; *insecticidas de fosforamidotioato* tales como acefato, isocarbofos, isofenfos, isofenfos-metilo, metamidofos y propetamfos; *insecticidas de fosforodiamida* tales como dimefox, mazidox, mipafox y scradan; *insecticidas de oxadiazina* tales como indoxacarb; *insecticidas de oxadiazolina* tales como metoxadiazona; *insecticidas de ftalimida* tales como dialifos, fosmet y tetrametrin; *insecticidas de pirazol* tales como tebufenpirad, tolefenpirad; *insecticidas de fenilpirazol* tales como acetoprol, etiprol, fipronilo, pirafluprol, piriprol y vaniliprol; *insecticidas de éster piretroide* tales como acrinatrin, aletrin, bioaletrin, bartrin, bifentrin, bioetanometrin, ciclettrin, cicloprotrin, ciflutrin, beta-ciflutrin, cihalotrin, gamma-cihalotrin, lambda-cihalotrin, cipermetrin, alfa-cipermetrin, beta-cipermetrin, teta-cipermetrin, zeta-cipermetrin, cifenotrin, deltametrin, dimeflutrin, dimetrin, empentrin, fenflutrin, fenpiritrin, fenpropatrin, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrin, imiprotrin, meperflutrin, metoflutrin, permetrin, biopermetrin, transpermetrin, fenotrin, pralletrin, proflutrin, piresmetrin, resmetrin, bioresmetrin, cismetrin, teflutrin, teralletrin, tetrametrin, tetrametilflutrin, tralometrin y transflutrin; *insecticidas de piretroide* tales como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbuto y silafluofen; *insecticidas de pirimidinamina* tales como flufenerim y pirimidifen; *insecticidas de pirrol* tales como clorfenapir;

insecticidas de ácido tetrámico tales como espirotetramat; *insecticidas de ácido tetrónico* tales como espiromesifen; *insecticidas de tiourea* tales como diafentiuron; *insecticidas de urea* tales como flucofuron y sulcofuron; *insecticidas no clasificados* tales como closantel, naftenato de cobre, crotamiton, EXD, fenazaflor, fenoxacrim, hidrametilnon, isoprotilano, malonoben, metaflumizona, nifluridida, plifenato, piridaben, piridalilo, pirifluquinazon, rafoxanida, sulfoxaflor, triarateno y triazamato, y combinaciones de los mismos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con herbicidas que son compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para aplicación, y no antagonizan con la actividad de los compuestos de la presente invención para formar mezclas pesticidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente descripción se pueden aplicar junto con uno o más herbicidas para controlar una amplia variedad de plantas indeseables. Cuando se utilizan junto con herbicidas, los compuestos aquí reivindicados se pueden formular con el herbicida(s), mezclarse en tanque con el herbicida(s) o aplicarse en secuencias con el herbicida(s). Los herbicidas típicos incluyen pero no se limitan a: *herbicidas de amida* tales como alidoclor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid y tebutam; *herbicidas de anilida* tales como cloranocrilo, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen y

propanil; *herbicidas de arilalanina* tales como benzoilprop, flamprop y flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tales como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatilo, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor y xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tales como benzofluor, perfluidona, pirimisulfan y profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tales como asulam, carbasulam, fenasulam y orizalin; *herbicidas de tioamida* tales como clortiamid; *herbicidas antibióticos* tales como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tales como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA y tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tales como bispiribac y piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tales como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tales como clortal; *herbicidas de ácido picolínico* tales como aminopirialid, clopiralid y picloram; *herbicidas de ácido quinolincarboxílico* tales como quinclorac y quinmerac; *herbicidas arsénicos* tales como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potasio y arsenita de sodio; *herbicidas de benzoilciclohexanediona* tales como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona y tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato benzofuranilo* tales como benfuresato y etofumesato; *herbicidas de benzotiazol* tales como benzazolin; *herbicidas de carbamato* tales como asulam, clorprocarb de carboxazol, diclormato, fenasulam, karbutilato y terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tales como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, profam y swep; *herbicidas de oxima de ciclohexeno* tales como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim y tralcoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoxazol* tales como

isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida* tales como cinidon-etilo, flumezin, flumiclorac, flumioxazin y flumipropin; *herbicidas de dinitroanilina* tales como benfluralin, butralin, dinitramina, etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin, nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin y trifluralin; *herbicidas de dinitrofenol* tales como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen y medinoterb; *herbicidas de éter difenílico* tales como etoxifen; *herbicidas de éter nitrofenílico* tales como acifluorfen, aclonifen, bifenox, clometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglucofen, fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen y oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tales como dazomet y metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tales como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, yodometano, bromuro de metilo, ácido monocloroacético, SMA y TCA; *herbicidas de imidazolinona* tales como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin y imazetapir; *herbicidas inorgánicos* tales como sulfamato de amonio, bórax, clorato de calcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potasio, cianato de potasio, azida de sodio, clorato de sodio y ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrilo* tales como bromobonilo, bromoxinilo, cloroxinilo, diclobenilo, iodobonilo, ioxinilo y piraclonilo; *herbicidas de organofosforosos* tales como amiprofos-metilo, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glufosinato-P, glifosato y piperofos; *herbicidas fenoxi* tales como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, etnipromid, fenteracol y trifopsima; *herbicidas de oxadiazolina* tales como metazol, oxadiargilo, oxadiazon; *herbicidas de oxazol* tales como fenóxasulfona; *herbicidas de*

fenoxiacéticos tales como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetilo y 2,4,5-T; *herbicidas de fenoxibutíricos* tales como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB y 2,4,5-TB; *herbicidas de fenoxipropiónicos* tales como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop y mecoprop-P; *herbicidas de ariloxifenoxipropiónico* tales como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P y trifop; *herbicidas de fenilendiamina* tales como dinitramina y prodiamina; *herbicidas de pirazol* tales como piroxasulfona; *herbicidas de benzoilpirazol* tales como benzofenap, pirasulfotol, pirazolinato, pirazoxifen, y topramezona; *herbicidas de fenilpirazol* tales como fluazolato, nipiraclofen, pioxaden y piraflufen; *herbicidas de piridazina* tales como credazina, piridafol y piridate; *herbicidas de piridazinona* tales como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon y pidanon; *herbicidas de piridina* tales como aminopirialid, cliodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafen, piriclor, tiazopir y triclopir; *herbicidas de pirimidinodiamina* tales como iprimidam y tioclorim; *herbicidas de amonio cuaternario* tales como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfamquat y paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tales como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prosulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazilo, tri-alato y vernolato; *herbicidas de tiocarbonato* tales como dimexano, EXD y proxan; *herbicidas de tiourea* tales como metiurón; *herbicidas de triazina* tales como dipropetrin, indaziflam, triaziflam y trihidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tales

como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina y trietazina; *herbicidas de metoxitriazina* tales como atraton, metometon, prometon, secbumeton, simeton y terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* tales como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrin, dimetametrin, metoprotrina, prometrin, simetrin y terbutrin; *herbicidas de triazinona* tales como ametridiona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron y metribuzin; *herbicidas de triazol* tales como amitrol, cafenstrol, epronaz y flupoxam; *herbicidas de triazolona* tales como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, ipfencarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona y tiencarbazona-metilo; *herbicidas de triazolopirimidina* tales como cloransulam, diclosulam, florasulam, flumetsulam, metosulam, penoxsulam y piroxsulam; *herbicidas de uracilo* tales como benzfendizona, bromacilo, butafenacilo, flupropacil, isocilo, lenacilo, saflufenacilo y terbacilo; *herbicidas de urea* tales como benztiazuron, cumiluron, cicluron, dicloralurea, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiazuron, monisouron y noruron; *herbicidas de fenilurea* tales como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildiimron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron y tidiazuron; *herbicidas de pirimidinilsulfonilurea* tales como amidosulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclosulfamuron, etoxisulfuron, flazasulfuron, flucetosulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halosulfuron, imazosulfuron, mesosulfuron, metazosulfuron, nicosulfuron, ortosulfamuron, oxasulfuron,

primisulfuron, propirisulfuron, pirazosulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron y trifloxisulfuron; *herbicidas de triazinilsulfonilurea* tales como clorsulfuron, cinosulfuron, etametsulfuron, yodosulfuron, metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triasulfuron, tribenuron, triflusulfuron y tritosulfuron; *herbicidas de tiadiazolilurea* tales como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafluron y tidiazuron; herbicidas no clasificados tales como acrolein, alcohol alilo, aminociclopiraclor, azafenidin, bentazona, benzobiciclon, biciclopirona, butidazol, cianamida de calcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, cianamida, orto-diclorobenceno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metilesotiocianato, OCH, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercurio, prosulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanilo, sulglucapin, tidiazimin, tridifano, trimeturon, tripropindan y tritac.

Otra modalidad de la presente descripción es un método para el control o prevención de ataque fúngico. Este método comprende aplicar a la tierra, plantas, raíces, follaje, semilla o área del hongo, o a un área en la cual se evitará la infestación (por ejemplo, aplicando a plantas de cereal), una cantidad fungicidamente efectiva de uno o más de los compuestos de la fórmula I. Los compuestos son adecuados para el tratamiento de diversas plantas en niveles fungicidas, mientras exhiben baja fitotoxicidad. Los compuestos pueden ser útiles tanto en una forma protectora y/o erradicante.

Se ha descubierto que los compuestos tienen efectos fungicida significativo, particularmente para uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente efectivos para

utilizarse con cosechas agrícolas y plantas de horticultura. Los beneficios adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, mejoría de la salud de la planta; mejoría del rendimiento de la planta (por ejemplo, biomasa incrementada y/o contenido incrementado en ingredientes valiosos), mejoría del vigor de la planta (por ejemplo, crecimiento de planta mejorada y/o hojas más verdes); mejoría de la calidad de una planta (por ejemplo, contenido o composición de ciertos ingredientes mejorados); y mejoría de la tolerancia a tensión abiótica y/o biótica de la planta.

Los expertos en la técnica podrán apreciar que la eficacia del compuesto del hongo anterior, establece la utilidad general de los compuestos como fungicidas.

Los compuestos tienen amplios rangos de actividad contra patógenos fúngicos. Los patógenos de ejemplo pueden incluir, pero no se limitan a, enfermedad fúngica foliar en trigo (*Septoria tritici*, también conocido como *Mycosphaerella graminicola*), roña de manzano (*Venturia inaequalis*), y Manchas de *Cercospora* en hoja de remolacha (*Cercospora beticola*), manchas de hoja de cacahuete (*Cercospora arachidicola* y *Cercosporidium personatum*) y otras cosechas, y sigatoka negra de plátanos (*Mycosphaerella fijiensis*). La cantidad exacta de material reactivo que será aplicada depende no únicamente del material activo específico que esté siendo aplicado, sino también de la acción deseada en particular, la especie fúngica que será controlada, y la etapa de crecimiento de la misma, así como la parte de la planta u otro producto que se ponga en contacto con el compuesto. Por lo tanto, todos los compuestos y formulaciones que contienen los mismos, pueden no ser iguales y efectivos en concentraciones similares o contra la misma especie fúngica.

Los compuestos son efectivos para utilizarse con plantas en una cantidad para inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable. El término "cantidad para inhibir la enfermedad y fitológicamente aceptable" se refiere a una cantidad de un compuesto que extermina o inhibe la enfermedad de la planta para la cual se desea el control, pero no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad generalmente será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1000 ppm (partes por millón) con 1 a 500 siendo la cantidad preferida. La cantidad exacta de un compuesto requerido, varía con la enfermedad fúngica que será controlada, el tipo de formulación empleada, el método de aplicación, la especie de la planta en particular, condiciones climatológicas y similares. Un rango de aplicación adecuado normalmente es de aproximadamente 0.10 hasta aproximadamente 4 libras/acre (aproximadamente 0.01 a 0.45 gramos por metro cuadrado, g/m^2).

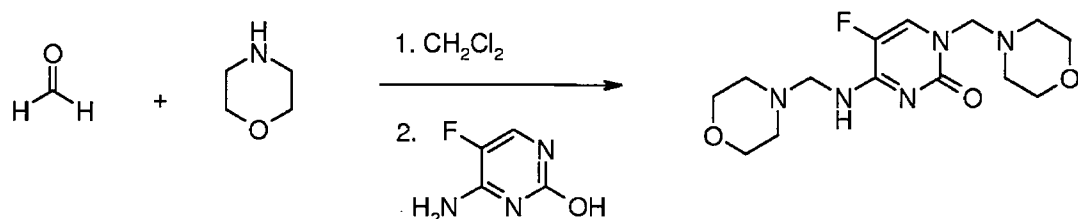
Cualquier rango o valor deseado aquí proporcionado, puede ser extendido o alterado sin perder los efectos observados, tal como lo podrán apreciar los expertos en la técnica, para una comprensión de las enseñanzas aquí presentadas.

Los compuestos de la fórmula I, pueden elaborarse utilizando procedimientos químicos bien conocidos. Los intermediarios no mencionados en forma específica en la presente invención, están ya sea comercialmente disponibles, o se pueden elaborar a través de las rutas descritas en la literatura química, o pueden ser fácilmente sintetizadas a partir de materiales de partida comerciales que utilizan procedimientos estándar.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar los diversos aspectos de los compuestos de la presente

descripción, y no deben ser contruidos como limitaciones para las reivindicaciones.

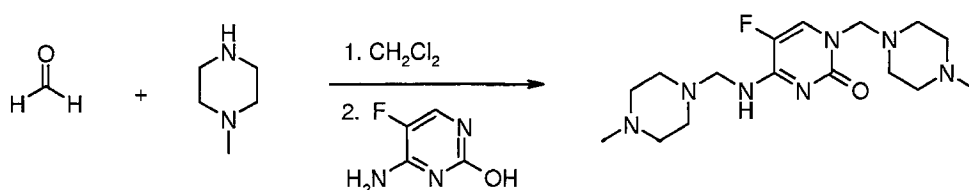
Ejemplo 1. Preparación de 5-fluoro-1-morfolin-4-ilmetil-4-[(morfolin-4-ilmetil)amino]-1H-pirimidin-2-ona (1)



Este material se preparó tal como se describe en la publicación de *Int. J. Pharm.* 1987, 35, 243-252. A una mezcla de paraformaldehído (240 miligramos (mg), 8 milimoles (mmoles) de monómero) en diclorometano (CH_2Cl_2 ; 20 mL) en un frasco con tapa de tornillo de 25 mililitros (mL), se le agregó morfolina (697 mg, 8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un agitador orbital durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol* (250 mg, 2 mmoles), y la mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas (h). La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se trató con éter (Et_2O) para proporcionar un sólido blanco, el cual se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (381 mg, 65%): pf 156-158°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.69 (br t, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.72 (m, 8H), 2.64 (m, 8H); IR (ATR) 3483 (br), 3293 (br), 1680 (s), 1639 (s), 1574 (s), 1521 (s) cm^{-1} .

*4-Amino-5-fluoropirimidin-2-ol se puede comprar en el mercado.

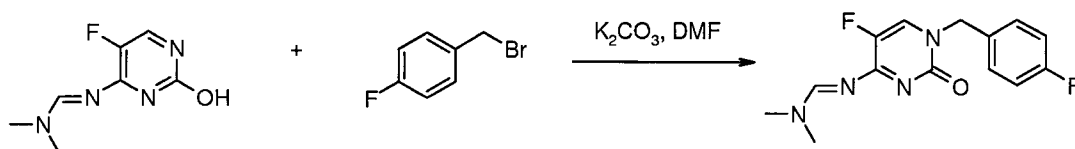
Ejemplo 2. Preparación de 5-fluoro-1-(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-4-[(4-metilpiperazin-1-ilmetil)-amino]-1H-pirimidin-2-ona (2)



Este material se preparó tal como se describe en la publicación de *Int. J. Pharm.* 1987, 35, 243-252. A una mezcla de paraformaldehído (240 mg, 8 mmoles de monómero) en CH_2Cl_2 (20 mL) en un frasco con tapa de tornillo de 25 mL se le agregó N-metilpiperazina (813 mg, 8 mmoles). La mezcla de reacción se agitó en un agitador orbital durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (250 mg, 2 mmoles) y la mezcla heterogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse y el residuo se trató con Et_2O para proporcionar un sólido color beige, el cual se filtró y secó para proporcionar el compuesto del título (247 mg, 31%): pf 165-166°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.62 (br t, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.5 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 2.69 (m, 8H), 2.44 (br, 8H), 2.38 (s, 6H); IR (ATR) 3465 (br), 1679 (s), 1646 (s), 1574 (s), 1522 (s) cm^{-1} .

El compuesto 3 en la tabla I se sintetizó tal como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 3: Preparación de *N'*-[5-fluoro-1-(4-fluorobencil)-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il]-*N,N*-dimetilformamidina (4)



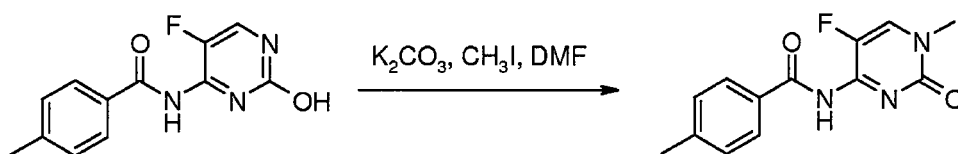
A un frasco de tapa de tornillo de 8 mL se le agregó el compuesto *N,N*-dimetilformamida (DMF; 1.5 mL), *N'*-(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilformamidina (100 mg, 0.54

mmoles), carbonato de potasio anhidro (K_2CO_3 ; 138 mg, 1.0 mmoles) y bromuro de 4-fluorobencilo (113 mg, 0.60 mmoles). La mezcla se agitó y calentó a una temperatura de 70°C durante 2 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción cruda se filtró y se colocó directamente en una columna de cromatografía de fase inversa. Después de la elución, el compuesto del título se aisló en la forma de un sólido color blanco (30 mg, 20%): pf 134-136°C; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (s, 3H);

ESIMS m/z 293 ($[M+H]^+$).

Los compuestos 5 a 7 en la tabla I, se sintetizaron tal como se describe en el Ejemplo 3.

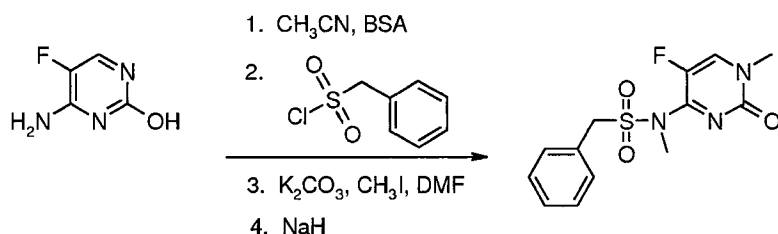
Ejemplo 4: Preparación de N-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il)-4-metil-benzamida (8)



A N-(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)-4-metilbenzamida (200 mg, 0.81 mmoles) en DMF (5 mL) se le agregó K_2CO_3 (224 mg, 1.6 mmoles), y yodometano (230 mg, 1.6 mmoles). La mezcla se agitó y se calentó a una temperatura de 60°C durante 30 minutos y posteriormente se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (EtOAc) y agua (H_2O). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio ($MgSO_4$), se filtró y evaporó. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título en la forma de un sólido color blanco (17 mg, 8%): pf 229-230°C; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 13.2 (br s, 1H), 8.23-8.15 (br m, 2H), 7.42-7.37 (br m,

1H), 7.30-7.25 (br m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); ESIMS m/z 262 ($[M+H]^+$), m/z 260 ($[M-H]^+$).

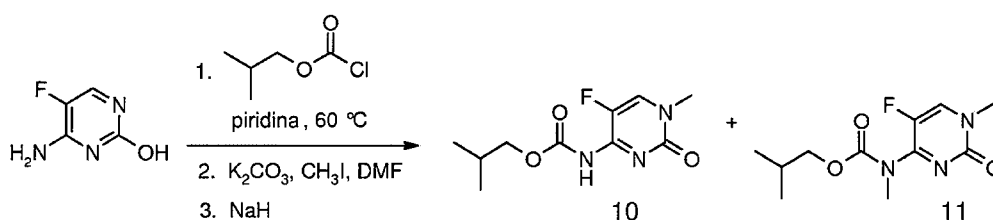
Ejemplo 5: Preparación de *N*-(5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-*N*-metil-*C*-fenilmetanosulfonamida (9)



Se agitó 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (2 gramos (g), 15.5 mmoles) en acetonitrilo (CH_3CN ; 80 mL) a una temperatura de 50°C . A la mezcla templada se le agregó *N*,*O*-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA; 9.4 g, 46.3 mmoles), y se continuó con la agitación y calentamiento durante 1.5 horas. Se agregó cloruro de fenilmetanosulfonilo (3.2 g, 16.8 mmoles). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre CH_3CN y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se evaporó y colocó directamente en una columna de gel de sílice la cual se eluyó (gradiente, 0 a 100% EtOAc en éter de petróleo). La combinación de las fracciones que contienen la parte de absorción UV mayor de la mezcla del producto, produjo un sólido color blanco el cual se utilizó sin purificación adicional. A una parte de esta material (100 mg) se le agregó DMF (3 mL), K_2CO_3 (100 mg), y yodometano (100 mg), y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó un exceso de hidruro de sodio (NaH ; 60% de dispersión en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y posteriormente se calentó a una temperatura de 45°C durante 2.5 horas. La mezcla cruda se filtró y purificó mediante cromatografía de fase inversa seguido de cromatografía de fase normal (gradiente, 30

a 100% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título en la forma de un sólido color blanco (28 mg, 27%): pf 159-160°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.6 (m, 1H), 7.42-7.41 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 4.8 (s, 2H), 3.5 (s, 3H), 2.82 (s, 3H); ESIMS m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z 310 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Ejemplo 6: Preparación de éster isobutílico de ácido (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)carbámico (10) y éster isobutílico de ácido (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)metilcarbámico (11)



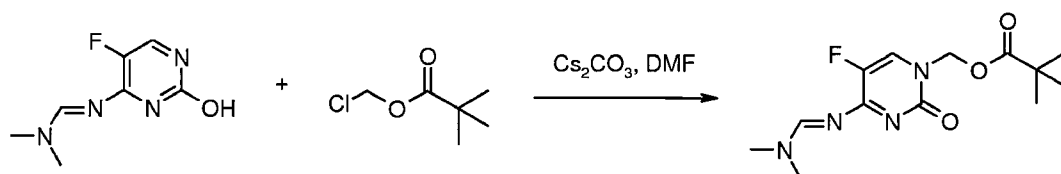
Se agitaron 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (0.5 g, 3.9 mmoles) y cloroformato de isobutilo (0.58 g, 4.2 mmoles) en piridina (5 mL) a una temperatura de 60°C durante 1.5 horas. La mezcla cruda se dividió entre EtOAc y ácido hidroclicórico 1N (HCl). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se precipitó a partir de alcohol etílico (EtOH) para producir un sólido color blanco el cual se utilizó sin purificación adicional. Una parte de este material (100 mg), K_2CO_3 (125 mg), y yodometano (125 mg) se agregaron a DMF (3 mL), y la mezcla se agitó a una temperatura de 60°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó un exceso de NaH (60% de dispersión en aceite mineral). Toda la mezcla se agitó durante 30 minutos y posteriormente se calentó a una temperatura de 45°C durante 2 horas. La mezcla cruda se filtró y purificó mediante cromatografía de fase inversa

para proporcionar los compuestos del título.

Se aisló éster isobutílico de ácido (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)carbámico en la forma de un sólido color blanco (16 mg): pf 126-128°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 12.2 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 3.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.02 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 6H); ESIMS m/z 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z 242 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

Se aisló éster isobutílico de ácido (5-fluoro-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)metilcarbámico en la forma de un aceite incoloro claro (22 mg): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 1.99 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 158.24, 158.17, 154.7, 154.1, 140.5, 138.8, 134.0, 133.7, 73.6, 38.6, 34.9, 27.9, 19.2; ESIMS m/z 258 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 7: Preparación de éster 4-(dimetilamino-metilenoamino)-5-fluoro-2-oxo-2H-pirimidin-1-ilmetílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico (12)

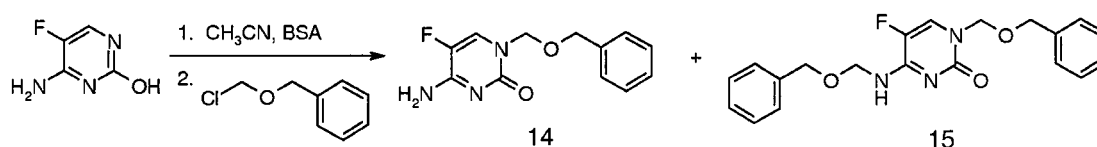


A DMF (3 mL) se le agregaron N' -(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)- N,N -dimetilformamidina (100 mg, 0.54 mmoles), carbonato de cesio (196 mg, 0.6 mmoles), y pivalato de clorometilo (90 mg, 0.6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se dividió entre EtOAc y H_2O . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y evaporó. Al aceite crudo resultante se le agregó Et_2O (3.5 mL) y se formó un precipitado el cual se recolectó mediante filtración. El compuesto del título se aisló en la forma de un sólido color blanco (37 mg, 23%): pf 193-194°C; ^1H RMN (300

MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.11 (s, 9H); ESIMS m/z 299 ($[M+H]^+$).

El compuesto 13 en la tabla 1, se sintetizó tal como se describe en el Ejemplo 7.

Ejemplo 8: Preparación de 4-amino-1-(benciloximetil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (14) y 1-(benciloximetil)-4-(benciloximetilamino)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (15)



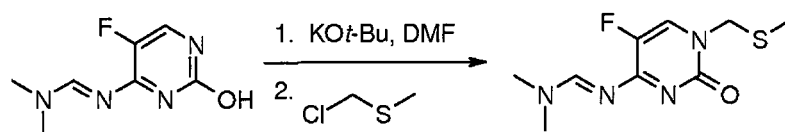
Se cargó un frasco tipo Schlenk de 25 mL con 4-amino-5-fluoroprimidin-2-ol (500 mg, 3.87 mmoles), CH₃CN (10 mL), y BSA (1.42 mL, 5.81 mmoles). La suspensión color blanca resultante se calentó a una temperatura de 65°C. Después de 90 minutos, la solución incolora, clara se enfrió a temperatura ambiente y se agregó éter bencilclorometílico (1.07 mL, 7.72 mmoles), para proporcionar una suspensión blanca nebulosa. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo color blanco el cual se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa, para producir 4-amino-1-(benciloximetil)-5-fluoroprimidin-2(1H)-ona (14; 433 mg, 45%) en la forma de un sólido color blanco: pf 213-217°C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); IR 3302 (s), 3082 (s), 2939 (w), 2869 (w), 1688 (s), 1619 (s), 1522 (s), 1468 (m), 1333 (m), 1131 (w), 1054 (m) cm⁻¹; ESIMS m/z 250 ($[M+H]^+$).

Se obtuvo 1-(benciloximetil)-4-(benciloximetilamino)-5-fluoroprimidin-2(1H)-ona (15; 16.5 mg, 1.2%) en la forma de un

producto de aceite incoloro en la síntesis del 14: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 10H), 5.15 (s, 2H), 4.87 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); IR 3248 (w), 3062 (w), 3031 (w), 1683 (s), 1644 (m), 1569 (m), 1520 (s), 1454 (w), 1357 (w), 1328 (m), 1189 (w), 1069 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 370 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 16 a 23 en la tabla I, se sintetizaron tal como se describe en el Ejemplo 8.

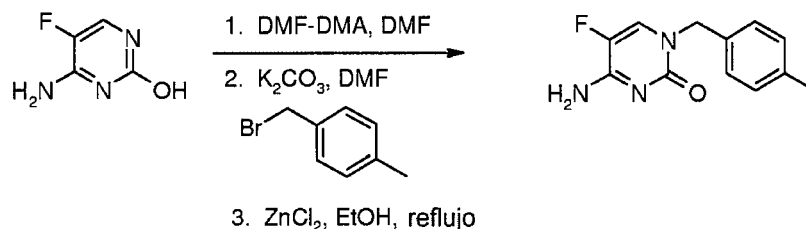
Ejemplo 9: Preparación de N' -(5-fluoro-1-metilsulfanilmetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)- N,N -dimetilformamidina (24)



Se cargó un frasco de fondo redondo de 250 mL con N' -(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)- N,N -dimetilformamidina (1.00 g, 5.43 mmoles) y DMF (55 mL) para proporcionar una suspensión color blanca. Se agregó ter-butóxido de potasio sólido (1.07 g, 9.53 mmoles), y la suspensión color amarillo pálido se dejó agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente se agregó sulfuro de clorometil metilo (682 microlitros (μL), 8.14 mmoles) y la mezcla se calentó a una temperatura de 60°C durante 21 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* a una temperatura de 55°C , para proporcionar un residuo color crema el cual se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para producir N' -(5-fluoro-1-metilsulfanilmetil-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)- N,N -dimetilformamidina (36 mg, 25%) en la forma de un sólido color amarillo pálido: pf $132\text{--}136^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); IR 2960 (w), 2926 (w), 1640 (s), 1582 (s), 1447 (s), 1382 (m), 1319 (m), 1269 (m), 1108 (m), 1051 (m) cm^{-1} .

¹; ESIMS m/z 267 ($[M+Na]^+$).

Ejemplo 10: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-(4-metilbencil)-pirimidin-2(1H)-ona (25)



Paso 1: A una solución agitada en forma magnética de 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (4.00 g, 31.0 mmoles) en DMF (100 mL) se le agregó acetal de dimetil de *N,N*-dimetilformamida (DMF-DMA; 4.00 g, 34.0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas, se diluyó con Et₂O (200 mL), y se filtró. El producto sólido se lavó con heptano para proporcionar (E)-*N'*-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (5.23 g, 92%) en la forma de un sólido color blanco: pf 240-243°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.7 (br s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.7 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); ESIMS m/z 185 ($[M+H]^+$), m/z 183 ($[M-H]^-$).

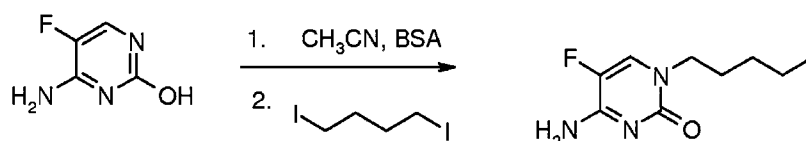
Paso 2: Se agregó K₂CO₃ pulverizado (malla 325; 2.03 g, 14.7 mmoles) a una mezcla del producto del paso 1 (1.35 g, 7.35 mmoles) y α-bromo-*p*-xileno (1.36 g, 7.35 mmoles) en DMF (20 mL), bajo N₂, a temperatura ambiente. La pasta blanca resultante se templó a una temperatura de 80°C. Después de agitar a una temperatura de 80°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (150 mL) y la solución se lavó con H₂O (4 x 50 mL) y NaCl saturado (satd) NaCl (1 x 50 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar 1.01 g de un sólido color amarillo claro. El material crudo se disolvió en una mezcla de EtOAc/CH₂Cl₂ y se trató con Celita (3 g). El solvente se eliminó *in vacuo* y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase

normal (gradiente, 0 a 100% EtOAc/hexanos) para remover el producto O-alquilado isomérico. Posteriormente la columna se eluyó con 90% CH₂Cl₂/10% CH₃OH para obtener el producto N-alquilado deseado, *N'*-[5-fluoro-1-(4-metilbencil)-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il]-*N,N*-dimetilforamidina (0.668 g, 32%), en la forma de un sólido color blanco: pf 178-179°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ESIMS *m/z* 289 ([M+H]⁺).

Paso 3: Se agregó cloruro de zinc (1.24 g, 9.12 mmoles) a una mezcla del producto de formamidina del paso 2 (0.656 g, 2.28 mmoles) en EtOH absoluto (10 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo bajo N₂. La mezcla se convirtió gradualmente a una solución homogénea color amarillo claro. Después de someter a reflujo durante 90 minutos se formó un precipitado, y después de 2 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. El residuo se trató con CH₂Cl₂ (75 mL, ligeramente turbio en apariencia) y se lavó con H₂O (25 mL). Tan pronto como se agregó el H₂O, se formó un precipitado color blanco en ambas capas en el embudo de separación. El sólido se eliminó bajo filtración al vacío. El sólido se lavó con H₂O seguido de Et₂O. Después de secarse con aire durante la noche, el sólido color blanco (0.58 g) se trató con 1:1 CH₂Cl₂/MeOH (~70 mL) y se calentó a reflujo (mezcla turbia). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *in vacuo*. El sólido residual se hizo pasta con hexanos/Et₂O (~3:1) y se aisló mediante filtración al vacío, se secó con aire y posteriormente se secó en un horno de vacío (70-80°C) para proporcionar *N'*-(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilformamidina (0.417 g, 78%) en la forma de un polvo color blanco: pf 291-293°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.03

(d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ^{13}C RMN (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.2, 154.8, 137.3, 136.3 (d, $J = 240$ Hz), 135.3, 131.1 (d, $J = 30.6$ Hz), 129.7, 128.3, 51.8, 21.3; ESIMS m/z 234 ($[\text{M}+\text{H}]^+$), m/z 232 ($[\text{M}-\text{H}]^-$); IR 3298 (m, br), 3100 (m, br), 1685 (s), 1619 (s), 1518 (s), 1447 (m), 1383 (m), 1343 (w), 1120 (w), 776 (w) cm^{-1} .

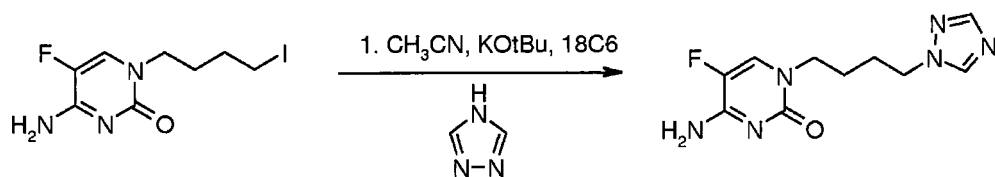
Ejemplo 11: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-(4-yodobutil)-1H-pirimidin-2-ona (26)



A una suspensión de 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (0.50 g, 3.87 mmoles) en acetonitrilo (CH_3CN ; 20 mL) se le agregó BSA (1.58 g, 7.75 mmoles), y la mezcla se calentó a una temperatura de 70°C durante 1 hora, dando como resultado una solución clara. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó 1,4-diiodobutano (1.2 g, 3.87 mmoles), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y posteriormente a una temperatura de 70°C durante 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (24 g SiO_2 ; gradiente 0 a 15% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar un aceite color naranja. El aceite se disolvió en EtOAc y la solución se enfrió lentamente. El sólido resultante se recolectó mediante filtración, se lavó con EtOAc adicional y se secó para proporcionar 4-amino-5-fluoro-1-(4-yodobutil)-1H-pirimidin-2-ona (0.52 g, 43%) en la forma de un sólido color marrón: pf $181-184^\circ\text{C}$; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (s, 2H), 8.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.73 (m, 4H); ESIMS m/z 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

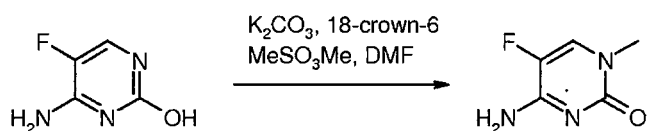
Ejemplo 12: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-(4-

[1,2,4]triazol-1-il-butil)-1H-pirimidin-2-ona (27)



A una mezcla de 1,2,4-triazol (0.044 g, 0.64 mmoles), butóxido de potasio (KO^tBu; 0.072 g, 0.64 mmoles), y 18-corona-6 (18C6; 0.008 g, 0.03 mmoles) en CH₃CN (3.5 mL), se le agregó 4-amino-5-fluoro-1-(4-yodobutil)-1H-pirimidin-2-ona (0.10 g, 0.32 mmoles), y la mezcla se templó a una temperatura de 70°C y se agitó durante 16 horas. La solución homogénea resultante se concentró *in vacuo* para proporcionar el producto crudo en la forma de un sólido color blanco. La purificación mediante cromatografía de fase inversa (13 g C18; gradiente, 0 a 20% CH₃CN/agua) produjo 4-amino-5-fluoro-1-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butyl)-1H-pirimidin-2-ona (0.023 g, 28%) en la forma de un sólido color blanco: pf 197-200°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.61 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.51 (m, 2H); ESIMS *m/z* 253 ([M+H]⁺), *m/z* 251 ([M-H]⁻).

Ejemplo 13: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-metilpirimidin-2(1H)-ona

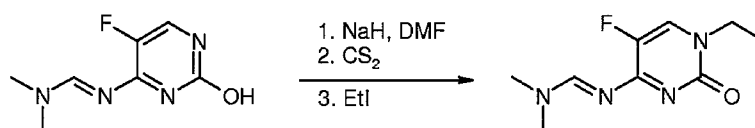


Se cargó un frasco con tapa de tornillo de 25 mL con 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (151.0 mg, 1.17 mmoles), K₂CO₃ (289.2 mg, 2.09 mmoles), 18C6 (278.6 mg, 0.901 mmoles) y DMF anhidro (10 mL). Se agregó metanosulfonato de metilo

(0.0814 mL, 0.961 mmoles) y la mezcla resultante se agitó sobre un agitador rotatorio a una temperatura de 85°C durante 21 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el material crudo se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de columna de fase inversa para proporcionar 4-amino-5-fluoro-1-metilpirimidin-2(1H)-ona (61.9 mg, 37%) en la forma de un sólido color beige: pf 195°C (dec); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.18 (s, 3H); ESIMS *m/z* 144 ([M+H]⁺).

Los compuestos 29 a 33 se prepararon tal como se describe en el ejemplo 13.

Ejemplo 14: Preparación de (E)-*N'*-(1-etil-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (34)

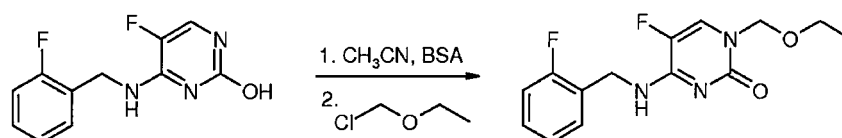


Se cargó un frasco con tapa de tornillo de 25 mL con (E)-*N'*-(5-fluoro-2-hidroxipirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilformimidamida (99.5 mg, 0.540 mmoles), DMF (2 mL), y NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 24.5 mg, 0.613 mmoles) y se agitó en un agitador rotatorio a una temperatura de 50°C durante 40 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó disulfuro de carbono (0.036 mL, 0.599 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en un agitador rotatorio a temperatura ambiente durante 90 minutos. En este punto, se agregó yodoetano (0.052 mL, 0.650 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en forma adicional a temperatura ambiente durante 3.5 horas, mediante lo cual la mezcla cruda se concentró *in vacuo*. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 0 a 30% MeOH/CH₂Cl₂) para producir (E)-*N'*-(1-etil-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)-*N,N*-

dimetilformimidamida (105 mg, 67%) en la forma de un sólido color blanco: pf 157-160°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.70 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 213 ([M+H]⁺).

Los compuestos 35 y 36 se prepararon como en el ejemplo 14.

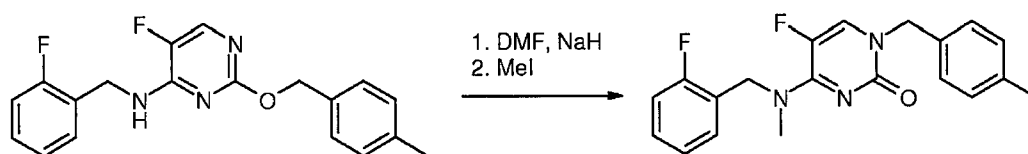
Ejemplo 15: Preparación de 1-(etoximetil)-5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-pirimidin-2(1H)-ona (37)



Se cargó un frasco de tapa de tornillo de 25 mL con 5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)pirimidin-2-ol (49.7 mg, 0.210 mmoles), CH₃CN (1 mL), y BSA (0.054 mL, 0.0221 mmoles), y la mezcla se agitó en un agitador rotatorio a una temperatura de 65°C durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó (clorometoxi)etano (0.022 mL, 0.237 mmoles) y la mezcla resultante se agitó en un agitador rotatorio a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 0 a 25% MeOH/CH₂Cl₂) para producir 1-(etoximetil)-5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-pirimidin-2(1H)-ona (55.0 mg, 89%) como un aceite color amarillo: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.40-7.26 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.09 (dd, J = 9.0, 5.0 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 296 ([M+H]⁺), *m/z* 294 ([M-H]⁻).

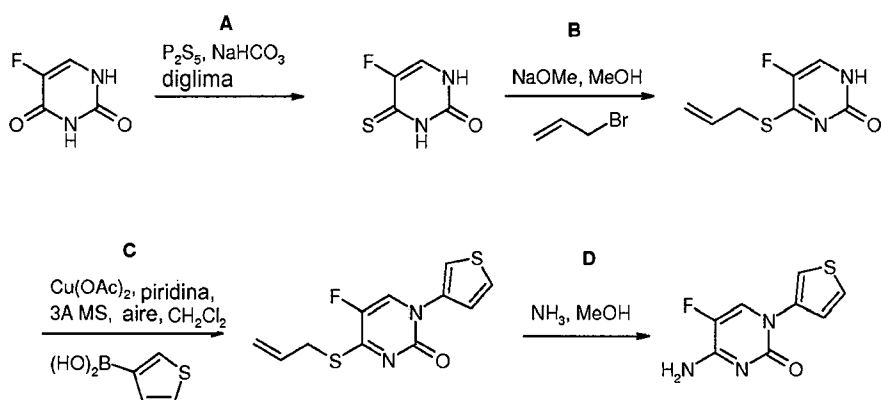
Ejemplo 16: Preparación de 5-fluoro-4-((2-

fluorobencil)(metil)amino)-1-(4-metilbencil)pirimidin-2(1H)-ona
(38)



Se cargó un frasco de tapa de tornillo de 25 mL con NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 20.5 mg, 0.513 mmoles) y DMF (2.5 mL). 5-Fluoro-*N*-(2-fluorobencil)-2-(4-metilbenciloxi)pirimidin-4-amina (149 mg, 0.436 mmoles), y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se agregó yodometano (0.033 mL, 0.530 mmoles) y la mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 28 horas adicionales. En este momento, la mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo* y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 0 a 40% EtOAc/Hexanos) para proporcionar 5-fluoro-4-((2-fluorobencil)(metil)amino)-1-(4-metilbencil)pirimidin-2(1H)-ona (119.7 mg, 77%) en la forma de un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.45-7.06 (m, 8H), 4.83 (s, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.13 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO- d_6) δ 160.1 (d, J = 244.4 Hz), 154.9 (d, J = 7.1 Hz), 152.9, 136.8, 136.2 (d, J = 243.2 Hz), 134.2, 132.8 (d, J = 37.3 Hz), 129.2 (d, J = 8.2 Hz), 129.0, 128.7, 127.8, 124.6 (d, J = 3.4 Hz), 124.0 (d, J = 14.5 Hz), 115.3 (d, J = 21.0 Hz), 51.0, 47.7, 37.2 (d, J = 8.3 Hz), 20.6; ESIMS m/z 356 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 17: Preparación de 4-amino-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (39)



A) A una solución de pentasulfuro fosforoso (102.6 g, 0.46 moles) en diglima (1 L) se le agregó 5-fluoropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (30 g, 0.23 mol). Se agregó carbonato de hidrógeno de sodio sólido (NaHCO_3 ; 77.3 g, 1.04 moles) en un rango determinado mediante la evolución del dióxido de carbono. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 110°C . La mezcla amarilla se enfrió y se vertió en 1 L de agua fría. El producto sólido precipitado se aisló mediante filtración y se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 10 a 50% EtOAc/éter de petróleo) para proporcionar 5-fluoro-4-tioxo-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (13.4 g, 40%) en la forma de un sólido color amarillo: pf $254\text{--}255^\circ\text{C}$; ^1H RMN (301 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H); ESIMS m/z 145 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

B) Este material se preparó mediante el procedimiento descrito en la Publicación de *Tetrahedron* 1985, 41, 5289-5293. A una solución de 5-fluoro-4-tioxo-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (12.4 g, 84.9 mmoles) y metóxido de sodio (4.54 g, 84.9 mmoles) en MeOH (100 mL) se le agregó en forma de gotas bromuro de arilo (10.27 g, 84.9 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal

(gradiente, 10 a 33% EtOAc/hexano), para proporcionar N-(aliltio)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (6 g, 38%) en la forma de un sólido color blanco: pf 150-152°C; ^1H RMN (301 MHz, DMSO- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.90 (ddt, J = 16.8, 10.0, 6.8 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 16.9, 1.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 10.0, 0.7 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H); ESIMS m/z 187 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

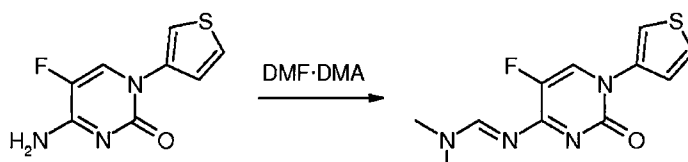
C) Este material se preparó mediante el procedimiento descrito en la Publicación de *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9183-9190. A una suspensión agitada de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ seco (1.02 g, 5.64 mmoles), 4-(aliltio)-5-fluoro-pirimidin-2(1H)-ona (700 mg, 3.76 mmoles), ácido tiofen-3-ilborónico (962 mg, 7.52 mmoles), y cernidores moleculares 3A activados (2 g) en CH_2Cl_2 seco (30 mL), se le agregó piridina (595 mg, 7.52 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en la presencia de aire. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 mL), se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con agua (50 mL) en la presencia de ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA; 700 mg, 2.4 mmoles). La fase orgánica incolora se secó sobre MgSO_4 y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal (isocrático, 2:1 éter de petróleo: EtOAc) para proporcionar 4-(aliltio)-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (290 mg, 29%) en la forma de un sólido color amarillo: pf 125-127°C; ^1H RMN (301 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52-8.35 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69-7.55 (m, 1H), 7.32 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.05-5.81 (m, 1H), 5.36 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 6.4 Hz, 2H); ESIMS m/z 269 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

D) Este material se preparó a través del procedimiento descrito en la Publicación de *J. Org. Chem.* 2006, 71, 9183-9190. 4-(aliltio)-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (330

mg, 1.23 mmoles). Se disolvió en una solución de metanol de amonía (7 N, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a una temperatura de 100°C en un envase de presión. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó mediante cromatografía de capa delgada de preparación para proporcionar 4-amino-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (177 mg, 68%) en la forma de un sólido color amarillo: pf 228-229°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 5.1, 3.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 5.1, 1.0 Hz, 1H); ESIMS m/z 212 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 40 a 55 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 17.

Ejemplo 18: Preparación de (E)- N' -(5-fluoro-2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidropirimidin-4-il)- N,N -dimetilformimidamida (56)

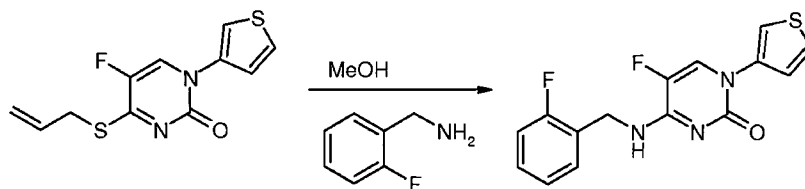


Se disolvió 4-amino-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (140 mg, 0.66 mmoles) en DMF-DMA (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Se eliminó el DMF-DMA residual *in vacuo*, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa delgada de preparación para proporcionar (E)- N' -(5-fluoro-2-oxo-1-(tiofen-3-il)-1,2-dihidropirimidin-4-il)- N,N -dimetilformimidamida (75 mg, 43%) en la forma de un sólido color amarillo: pf 211-213°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 2H); ESIMS m/z 267 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 57 a 64 se prepararon tal como se

describe en el Ejemplo 18.

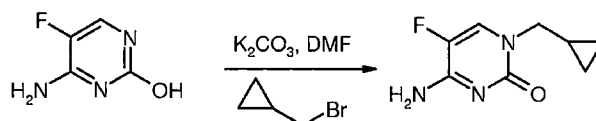
Ejemplo 19: Preparación de 5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (65)



A una solución de 4-(aliltio)-5-fluoro-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (140 mg, 0.66 mmoles) en MeOH (1 mL) se le agregó (2-fluorofenil)metanamina (50 mg, 0.186 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a una temperatura 100°C durante 30 minutos en un microondas. Después de enfriarse, la mezcla se purificó mediante cromatografía de capa delgada de preparación para proporcionar 5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-1-(tiofen-3-il)pirimidin-2(1H)-ona (41 mg, 20%) en la forma de un sólido color blanco: pf 75-78°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 5.2, 3.2 Hz, 1H), 7.43-7.13 (m, 5H), 4.63 (d, J = 5.5 Hz, 2H); ESIMS m/z 320 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 66 a 73 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 19.

Ejemplo 20: Preparación de 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (74)

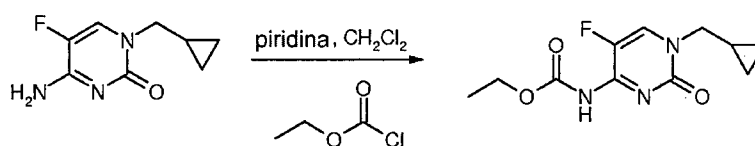


A una solución de (bromometil)ciclopropano (1.0 g, 7.4 mmoles) en DMF (20 mL), se le agregaron cernidores moleculares (~2 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se agregaron 4-amino-5-fluoropirimidin-2-ol (1.9 g, 14.8 mmoles) y K_2CO_3 (5.1 g, 37 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 90°C durante 12 horas. Después de enfriarse a

temperatura ambiente, la mezcla de reacción cruda se filtró a través de un embudo de Büchner, y el residuo sólido se lavó con EtOAc. El filtrado recolectado se concentró *in vacuo* para proporcionar un residuo el cual se purificó mediante cromatografía de fase normal (isocrático, 5% MeOH/EtOAc). Después de la recristalización a partir de ter-butiléter metílico, se aisló 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (1.12 g, 83%) en la forma de un sólido color blanco: pf 224-226°C; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7.86 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24 (ddd, J = 12.8, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 0.65-0.50 (m, 2H), 0.39 (q, J = 4.8 Hz, 2H); ESIMS m/z 184 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 75 a 79 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 20.

Ejemplo 21: Preparación de 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilcarbamato de etilo (80)

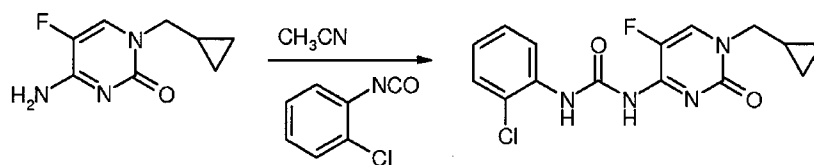


Se disolvió 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 1.09 mmoles) en CH_2Cl_2 (0.90 mL) y piridina (172.4 mg, 2.18 mmoles) a temperatura ambiente, y posteriormente se enfriaron a una temperatura de -20°C . Posteriormente se agregó cloroformato de etilo (166 mg, 1.53 mmoles) a la mezcla de reacción en forma de gotas, manteniendo la temperatura de reacción entre -20 y -5°C . Después de que se completó la adición, la reacción se dejó templar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, y los sólidos se enjuagaron con EtOAc (15 mL x 3). El filtrado se concentró *in vacuo*, y se purificó mediante cromatografía de capa delgada de

preparación, para proporcionar 1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-ilcarbamato de etilo (70 mg, 30%) en la forma de un sólido color amarillo pálido: pf 90-92°C; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.20 (s, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.24-1.36 (m, 4H), 0.65-0.57 (m, 2H), 0.46-0.39 (m, 2H); ESIMS m/z 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 81 a 84 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 21.

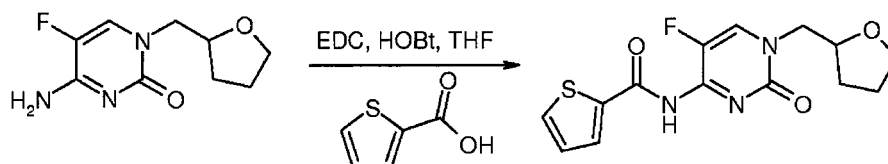
Ejemplo 22: Preparación de 1-(2-clorofenil)-3-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)urea (85)



A una solución agitada de 4-amino-1-(ciclopropilmetil)-5-fluoropirimidin-2(1H)-ona (150 mg, 0.819 mmoles) en CH_3CN seco (7.5 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó 2-clorofenilisocianato (138.3 mg, 0.90 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción cruda se filtró, y los sólidos se enjuagaron con CH_3CN (10 mL). El filtrado recolectado se concentró posteriormente *in vacuo* y se secó bajo alto vacío para producir 1-(2-clorofenil)-3-(1-(ciclopropilmetil)-5-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirimidin-4-il)urea (160 mg, 58%) en la forma de un sólido color crema: pf 197-199°C; ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 8.26 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.13 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.32 (m, 1H), 0.69-0.58 (m, 2H), 0.50-0.38 (m, 2H); ESIMS m/z 337 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 86 a 93 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 22.

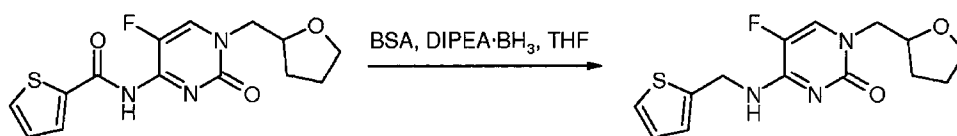
Ejemplo 23: Preparación de *N*-(5-fluoro-2-oxo-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-1,2-dihidropirimidin-4-il)tiofeno-2-carboxamida (94)



Este material se preparó a través del procedimiento descrito en la Publicación de *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7459-7467. A una solución de 4-amino-5-fluoro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-2(1H)-ona (200 mg, 0.94 mmoles) en THF seco (1 mL) a temperatura ambiente, se la agregaron carbodiimida de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) (EDC; 180 mg, 0.94 mmoles) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (HOBt; 139 mg, 1.03 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos, se agregó ácido tiofeno-2-carboxílico (145 mg, 1.13 mmoles), y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró in vacuo, se extinguió con una solución acuosa de NaHCO_3 saturado (10 mL), y se extractó con EtOAc (25 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio saturado (NaCl), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró mediante evaporación giratoria. La purificación mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 0 a 2% MeOH/ CH_2Cl_2) produjo 4-amino-5-fluoro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-2(1H)-ona (60 mg, 20%) en la forma de un sólido color blanco: pf 168-170°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.96 (s, 1H), 7.96 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 14.5, 7.5 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 14.4, 7.7 Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 12.8, 6.7 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 2H), 0.88 (m, 1H); ESIMS m/z 324 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los compuestos 95 a 101 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 23.

Ejemplo 24: Preparación de 5-fluoro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-(tiofen-2-ilmetilamino)pirimidin-2(1H)-ona (102)

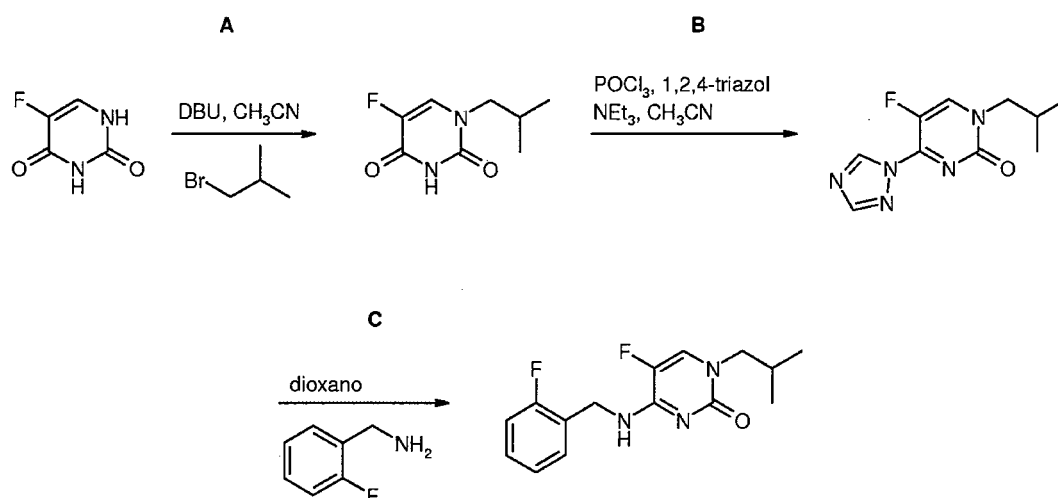


Este material se preparó a través del procedimiento descrito en la Publicación de *J. Org. Chem.* 2005, 70, 7459-7467. A una solución de 4-amino-5-fluoro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)pirimidin-2(1H)-ona (160 mg, 0.495 mmoles) en THF (4 mL) a temperatura ambiente, se le agregó BSA (0.61 mL, 2.47 mmoles) en forma de gotas. Después de que se completó la adición, se agregó en forma de gotas el complejo de borano-*N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA-BH₃; 0.90 mL, 4.95 mL), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de MeOH (20 mL), y la mezcla se concentró *in vacuo*. La mezcla resultante se disolvió en una mezcla 1:1 (v:v) de amonía al 17% en metanol:28% de amonía en agua (135 mL) y se calentó a una temperatura de 50°C durante 13 horas. Después de que se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se extractó con cloroformo (CHCl₃; 100 mL x 2). Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de capa delgada de preparación produjo 5-fluoro-1-((tetrahidrofuran-2-il)metil)-4-(tiofen-2-ilmetilamino)pirimidin-2(1H)-ona (40 mg, 26%) en la forma de un sólido blanco gomoso: ¹H RMN (400 MHz, acetona-*d*₆) δ 7.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 3.4, 0.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.85 (d,

$J = 6.0$ Hz, 2H), 4.12 (ddd, $J = 14.6, 7.1, 3.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 13.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.83 (dt, $J = 8.1, 6.7$ Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 1H), 3.56 (dd, $J = 13.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.86 (ddd, $J = 11.0, 8.1, 1.6$ Hz, 2H), 1.67-1.54 (m, 1H); IR (película delgada) 3222, 3125, 3068, 2950, 2875, 1673, 1623, 1586, 1556, 1508, 1368, 1329, 1186, 1139, 1065, 906 cm^{-1} ; ESIMS m/z 310 ($[M+H]^+$).

Los compuestos 103 y 104 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 24.

Ejemplo 25: Preparación de 5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-1-isobutil-pirimidin-2(1H)-ona (105)



A) A una solución de 5-fluoropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (5.0 g, 38 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU; 6.4 g, 42 mmoles) en CH_3CN seco (150 mL) a temperatura ambiente y bajo nitrógeno, se le agregó 1-bromo-2-metilpropano (5.3 g, 38 mmoles) en forma de gotas. La reacción posteriormente se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase normal (gradiente, 0 a 20% EtOAc/éter de petróleo), para proporcionar 5-fluoro-1-isobutilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2.5 g, 35%) en la forma de un sólido color blanco: pf 173-174°C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H),

3.53 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.13-2.01 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ESIMS m/z 185 ($[M-H]^-$).

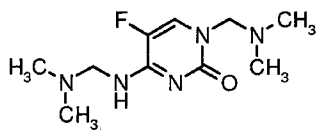
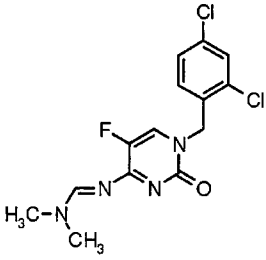
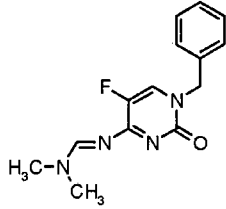
B) Se agregó tricloruro de fosforilo (3.3 g, 21 mmoles) a una solución de 1,2,4-triazol (6.7 g, 97 mmoles) en CH_3CN (53 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a una temperatura de $0^\circ C$, en donde se agregó trietilamina (Et_3N ; 9.5 g, 92 mmoles) en forma de gotas seguido de la adición de una solución de 5-fluoro-1-isobutilpirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2.0 g, 11 mmoles) en CH_3CN (30 mL). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, Et_3N (3.6 g, 36 mmoles) y posteriormente agua (5 mL, 280 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales. Posteriormente la mezcla de reacción cruda se concentró *in vacuo*. La recristalización a partir de EtOAc/éter de petróleo proporcionó 5-fluoro-1-isobutil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (1.9 g, 74%) en la forma de un sólido cristalino color crema: pf $150-153^\circ C$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.26 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.28 (dt, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ESIMS m/z 238 ($[M+H]^+$).

C) Una solución de 5-fluoro-1-isobutil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-2(1H)-ona (500 mg, 2.1 mmoles) y 2-fluorobencilamina (313 mg, 2.5 mmoles) en 1,4-dioxano seco (10 mL) se calentó a reflujo durante una hora bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo*. La recristalización a partir de EtOAc/ter-butil éter metílico produjo 5-fluoro-4-(2-fluorobencilamino)-1-isobutilpirimidin-2(1H)-ona (545 mg, 89%) en la forma de un sólido color crema: pf $118-119^\circ C$; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.13 (ddd, $J = 21.9, 13.9, 7.3$ Hz, 3H), 5.58 (s, 1H), 4.81

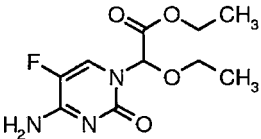
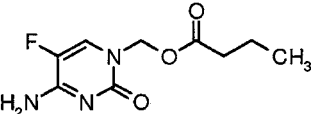
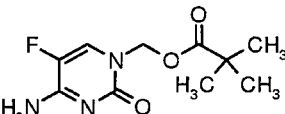
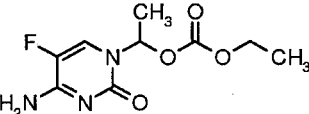
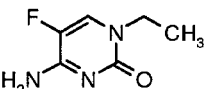
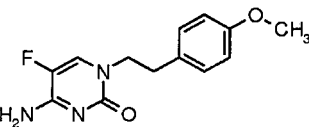
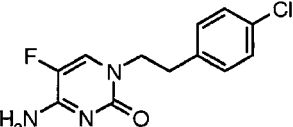
(d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.16 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 6.7 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 295 ([M+H]⁺).

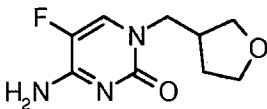
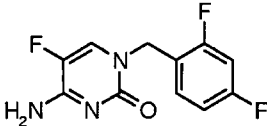
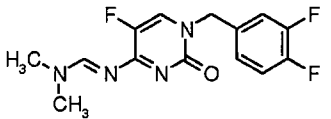
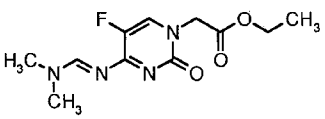
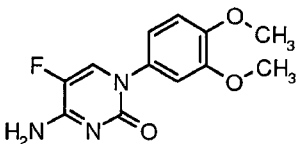
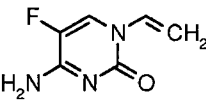
Los compuestos 106 a 110 se prepararon tal como se describe en el Ejemplo 25.

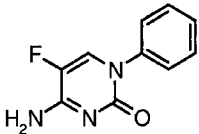
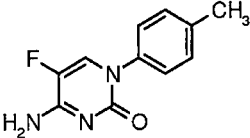
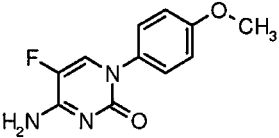
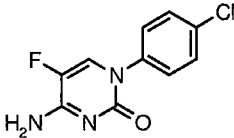
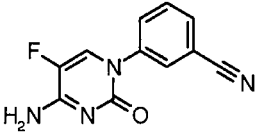
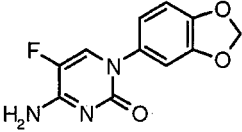
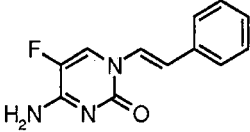
TABLA 1: Compuestos y Datos de Caracterización Relacionados

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
3		sólido blanco	157–187 dec		(CDCl ₃) 7.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.38 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 12H)
5		aceite amarillo		ESIMS <i>m/z</i> 343 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 8.81 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.18 (s, 6H)
6		sólido blanco	186–188	ESIMS <i>m/z</i> 275 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 8.85 (s, 1H), 7.41–7.31 (m, 5H), 7.24 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.21 (s, 3H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
7		sólido blanco	178–179	ESIMS <i>m/z</i> 289 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 8.85 (s, 1H), 7.26–7.17 (m, 5H), 4.99 (s, 2H), 3.21 (s, 6H), 2.37 (s, 3H)
13		sólido blanco	109–111	ESIMS <i>m/z</i> 285 ([M+H] ⁺)	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 8.65 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.53–1.46 (m, 2H), 0.83 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
16		sólido blanco	160–163	ESIMS <i>m/z</i> 218 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.65–3.53 (m, 2H), 3.46–3.38 (m, 2H), 3.22 (s, 3H)
17		sólido blancuzco	187–192	ESIMS <i>m/z</i> 260 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.51 (dd, <i>J</i> = 20.2, 12.2 Hz, 2H), 0.85 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), -0.03 (s, 9H).
18		sólido blancuzco	166–170	ESIMS <i>m/z</i> 272 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.98 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.44 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.24 (m, 10H), 0.86 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H)
19		blanco	240–245	ESIMS <i>m/z</i> 270 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.09 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
20		sólido blanco	150–154	ESIMS <i>m/z</i> 260 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.8 Hz, 2H), 3.59 (dd, <i>J</i> = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 1.28–1.04 (m, 6H)
21		sólido blanco	210–214	ESIMS <i>m/z</i> 230 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.99 (m, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 2.30 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.68–1.39 (m, 2H), 0.86 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
22		sólido blanco	259–264	ESIMS <i>m/z</i> 244 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 1.12 (s, 9H)
23		sólido blanco	162–166	ESIMS <i>m/z</i> 246 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.72 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.12 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.55 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
29		sólido blanco	279 dec	ESIMS <i>m/z</i> 158 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.98 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.63 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
30		sólido blanco	168–189	ESIMS <i>m/z</i> 264 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.93 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.90–6.82 (m, 2H), 4.28 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.89 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H)
31		sólido blanco	252–254	ESIMS <i>m/z</i> 268 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.39–7.34 (m, 2H), 7.34–7.28 (m, 2H), 4.34 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 2.97 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
32		sólido amarillo pálido	255 dec	ESIMS <i>m/z</i> 214 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.92 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 10.5, 6.7 Hz, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 10.5, 8.0 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 15.0, 7.8 Hz, 1H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 2.59 (dt, <i>J</i> = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.97 (dtd, <i>J</i> = 13.8, 8.2, 5.6 Hz, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H)
33		sólido beige	250–254	ESIMS <i>m/z</i> 256 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.04 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 7.06 (td, <i>J</i> = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H)
35		sólido blanco	196–200	ESIMS <i>m/z</i> 311 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.64 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (s, 3H)
36		sólido blanco	196–199	ESIMS <i>m/z</i> 271 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.67 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
40		sólido blanco	244.8– 245.6	ESIMS <i>m/z</i> 266 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.98 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 (s, 3H)
41		sólido blanco	213.5– 214.4	ESIMS <i>m/z</i> 156 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 15.4, 10.3 Hz, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)

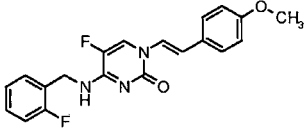
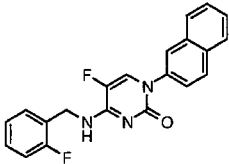
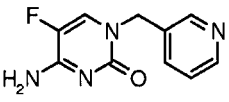
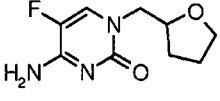
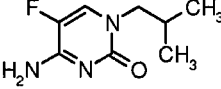
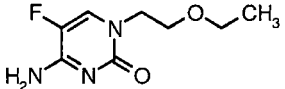
Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
42		sólido blancuzco	233–235	ESIMS <i>m/z</i> 206 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.05 (dd, <i>J</i> = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51-7.31 (m, 5H)
43		sólido blancuzco	225–227	ESIMS <i>m/z</i> 220 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.00 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.25 (s, 4H), 2.34 (s, 3H)
44		sólido café	230–232	ESIMS <i>m/z</i> 236 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.99 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.78 (s, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H)
45		sólido blancuzco	255–257	ESIMS <i>m/z</i> 240 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.07 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.7, 1.1 Hz, 2H)
46		sólido café claro	175–178	ESIMS <i>m/z</i> 231 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.16 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H)
47		sólido blancuzco	275–279	ESIMS <i>m/z</i> 250 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H)
48		sólido amarillo	256–258	ESIMS <i>m/z</i> 232 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.36 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 15.0 Hz, 1H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
49		sólido café claro	212–214	ESIMS <i>m/z</i> 246 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.24 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.22 (dd, <i>J</i> = 14.9, 7.1 Hz, 3H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 14.5, 1.6 Hz, 1H), 5.95 (dt, <i>J</i> = 14.5, 7.3 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H)
50		sólido blancuzco	244.4–245.7	ESIMS <i>m/z</i> 284 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.04–7.92 (m, 3H), 7.75 (s, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H)
51		sólido blanco	190.6–192.7	ESIMS <i>m/z</i> 210 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.75 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.66 (t, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 2.15 (d, <i>J</i> = 36.9 Hz, 4H), 1.60 (dt, <i>J</i> = 10.5, 5.0 Hz, 4H)
52		sólido amarillo	211.2–213.0	ESIMS <i>m/z</i> 232 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.97 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45–7.24 (m, 5H), 5.86 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H)
53		sólido blanco	152.8–153.4	ESIMS <i>m/z</i> 198 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.17 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 14.5 Hz, 1H), 5.74 (dt, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.06 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.48–1.31 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)
54		sólido amarillo	263.3–265.1	ESIMS <i>m/z</i> 262 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.20 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 14.8, 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.94–6.87 (m, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
55		sólido blanco	272.8–274.2	ESIMS <i>m/z</i> 256 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.17 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.00–7.85 (m, 5H), 7.65 (s, 1H), 7.61–7.49 (m, 3H)
57		sólido amarillo	196.1–198.0	ESIMS <i>m/z</i> 321 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.72 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.07–7.02 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)
58		sólido amarillo	179.6–181.3	ESIMS <i>m/z</i> 211 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.69 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, <i>J</i> = 22.7, 11.3, 6.8 Hz, 1H), 5.41 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 3H)
59		sólido blanco	284.6–186.9	ESIMS <i>m/z</i> 339 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.75 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)
60		sólido blanco	173.2–174.4	ESIMS <i>m/z</i> 265 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.63 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i> = 37.4 Hz, 4H), 1.62 (dd, <i>J</i> = 29.1, 4.7 Hz, 4H)
61		sólido amarillo	147.0–147.9	ESIMS <i>m/z</i> 287 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.69 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.40–7.27 (m, 5H), 5.92 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 5.44 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN. ^a (δ, solvente)
62		sólido blanco	144.7– 146.3	ESIMS <i>m/z</i> 253 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.72 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, <i>J</i> = 14.3, 1.6 Hz, 1H), 5.89 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.18 (ddd, <i>J</i> = 14.7, 7.3, 1.4 Hz, 2H), 1.59–1.44 (m, 2H), 0.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
63		sólido amarillo	264.3– 265.3	ESIMS <i>m/z</i> 317 ([M+H] ⁺)	DMSO- <i>d</i> ₆ 8.72 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 14.9, 1.8 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, <i>J</i> = 14.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (s, 3H)
64		sólido amarillo	222.4– 224.4	ESIMS <i>m/z</i> 311 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.74 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.04–7.90 (m, 4H), 7.65–7.49 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (s, 3H)
66		sólido blanco	206.3– 207.9	ESIMS <i>m/z</i> 374 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.60 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.43–7.29 (m, 2H), 7.26–7.16 (m, <i>J</i> = 12.8, 5.9 Hz, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.90 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H)
67		sólido blanco	168.6– 169.1	ESIMS <i>m/z</i> 264 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.81 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 14.4, 6.6 Hz, 2H), 7.27–7.09 (m, 2H), 5.30 (dd, <i>J</i> = 16.1, 1.5 Hz, 1H), 4.80 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)

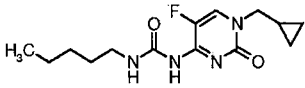
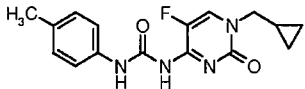
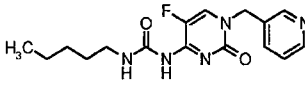
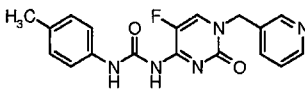
Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
68		sólido blanco	231.6–233.1	ESIMS <i>m/z</i> 392 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.11 – 8.00 (m, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.47 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 1H), 7.20 – 7.04 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.16 (s, 3H)
69		sólido blanco	151.5–152.6	ESIMS <i>m/z</i> 318 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.45 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.37 – 7.10 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> = 33.7 Hz, 4H), 1.75 – 1.47 (m, 4H)
70		sólido blanco	138.9–140.2	ESIMS <i>m/z</i> 340 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.63 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.25 (m, 7H), 7.25 – 7.12 (m, 2H), 5.89 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 5.39 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 4.62 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H)
71		aceite blanco		ESIMS <i>m/z</i> 306 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.68 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.23-7.05 (m, <i>J</i> = 15.2, 8.1 Hz, 2H), 6.88 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 1H), 5.76 (dt, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.06 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.48-1.29 (m, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
72		sólido amarillo	196.8–198.5	ESIMS <i>m/z</i> 370 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 14.8, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 1H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.6, 6.4 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 14.7 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)
73		sólido blanco	207.5–209.0	ESIMS <i>m/z</i> 364 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.76-8.60 (m, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.01-7.87 (m, 4H), 7.64-7.47 (m, 3H), 7.10-7.45 (m, 4H), 4.65 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H)
75		sólido café	229.2–231.3	ESIMS <i>m/z</i> 221 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.58 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H)
76		sólido blancuzco	179.2–181.1	ESIMS <i>m/z</i> 214 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 7.83 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.3 Hz, 1H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 1.98-1.72 (m, 3H), 1.61-1.43 (m, 1H)
77		sólido blanco	140–142.8	ESIMS <i>m/z</i> 186 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 8.57 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.72-2.54 (m, 1H), 1.47 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 6H)
78		sólido blancuzco	207.3–208.2	ESIMS <i>m/z</i> 202 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.56 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.99–3.91 (m, 2H), 3.68–3.62 (m, 2H), 3.48 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.17 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

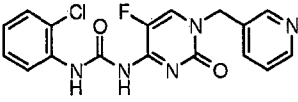
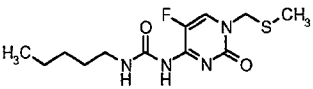
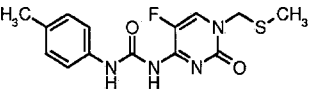
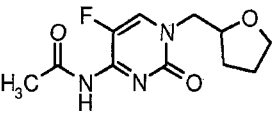


Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
79		sólido blancuzco	128.5– 130.6	ESIMS <i>m/z</i> 190 ([M+H] ⁺), 188 ([M-H] ⁻)	(CD ₃ OD) 7.52 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)
81		sólido blancuzco	228–230	ESIMS <i>m/z</i> 318 ([M+H] ⁺),	(CD ₃ OD) 8.22 (s, 1H), 7.54-7.25 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 3.71 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.30 (s, 1H), 0.68-0.53 (m, 2H), 0.50-0.33 (m, 2H)
82		sólido blancuzco	159–161	ESIMS <i>m/z</i> 424 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.72 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 4H), 3.87 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 0.71-0.63 (m, 2H), 0.53-0.45 (m, 2H)
83		goma		ESIMS <i>m/z</i> 293 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.62 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.3 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.9 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
84		sólido blancuzco	137.1– 138.8	ESIMS <i>m/z</i> 260 ([M-H] ⁻)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 4.37 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 1.35 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
86		sólido amarillo	181.8– 183.5	ESIMS <i>m/z</i> 343 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.28 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.23 (s, 3H)

72

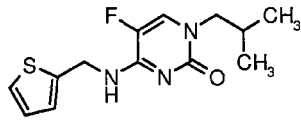
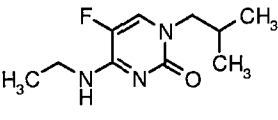
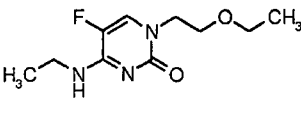
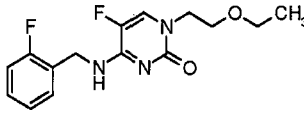
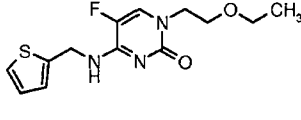
Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
87		sólido blancuzco	113.0– 114.9	ESIMS <i>m/z</i> 297 ([M+H] ⁺)	(DMSO) 9.87 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 1.58 – 1.41 (m, 2H), 1.40 – 1.09 (m, 5H), 0.88 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.56 – 0.41 (m, 2H), 0.41 – 0.29 (m, 2H)
88		sólido blancuzco	205.6– 207.5	ESIMS <i>m/z</i> 317 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 3.75 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.37-1.26 (m, 1H), 0.67-0.59 (m, 2H), 0.45 (q, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H)
89		sólido blancuzco	146.0– 147.6	ESIMS <i>m/z</i> 334 ([M+H] ⁺),	(DMSO- <i>d</i> ₆) 9.96 (s, 1H), 9.33 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.20 (dd, <i>J</i> = 12.7, 6.7 Hz, 2H), 1.55-1.38 (m, 2H), 1.29 (dd, <i>J</i> = 8.7, 5.4 Hz, 4H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
90		sólido blancuzco	178.2– 180	ESIMS <i>m/z</i> 354 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.66 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.32 (s, 3H)

χ³

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
91		sólido blancuzco	210.5– 212.3	ESIMS <i>m/z</i> 374 ([M+H] ⁺)	(DMSO- <i>d</i> ₆) 12.29 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.64 (m, 2H), 8.52 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.12 (td, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H)
92		sólido blancuzco	100.2– 101.8	ESIMS <i>m/z</i> 301 ([M-H] ⁻)	(CD ₃ OD) 8.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.37 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (s, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 1.61 (dd, <i>J</i> = 14.1, 7.1 Hz, 2H), 1.44-1.32 (m, 4H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
93		sólido blancuzco	188.8– 190.2	ESIMS <i>m/z</i> 323 ([M+H] ⁺)	(CD ₃ OD) 8.27 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
95		goma amarillo pálido		ESIMS <i>m/z</i> 256 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.76 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 13.8, 2.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 14.8, 7.6 Hz, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 15.2, 6.9 Hz, 1H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, <i>J</i> = 13.8, 7.9 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.58 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 12.5, 8.0 Hz, 1H)

25

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
101		sólido blancuzco	116.8– 117.8	ESIMS <i>m/z</i> 324 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 8.20 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 13.1, 5.9 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 11.7, 8.3 Hz, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 3.50 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
103		goma café		ESIMS <i>m/z</i> 242 ([M+H] ⁺)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 7.61 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.05-6.84 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 13.7, 3.2 Hz, 1H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, <i>J</i> = 14.8, 6.9 Hz, 1H), 3.51 (ddd, <i>J</i> = 20.0, 13.7, 7.3 Hz, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.60 (dd, <i>J</i> = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
104		goma		ESIMS <i>m/z</i> 322 ([M+H] ⁺)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 7.70 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.21-7.06 (m, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (qd, <i>J</i> = 7.1, 3.2 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 13.6, 3.2 Hz, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 14.9, 6.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, <i>J</i> = 13.6, 7.8 Hz, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.67-1.53 (m, 1H)

Cmpd	Estructura	Apariencia	pf (°C)	SM	¹ H RMN ^a (δ, solvente)
106		sólido blancuzco	88.8– 91.7	ESIMS <i>m/z</i> 282 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.30-7.25 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.91 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.57 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 2.17 (dt, <i>J</i> = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
107		goma café		ESIMS <i>m/z</i> 214 ([M+H] ⁺)	(CDCl ₃) 7.14 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 4H), 2.16 (dt, <i>J</i> = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.27 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 6H)
108		sólido café	63–65	ESIMS <i>m/z</i> 230 ([M+H] ⁺)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 7.61 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 4H), 1.20 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
109		goma café		ESIMS <i>m/z</i> 310 ([M+H] ⁺)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 7.69 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.20-7.05 (m, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.88 (dd, <i>J</i> = 11.8, 6.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 12.7, 7.7 Hz, 2H), 3.54-3.41 (m, 2H), 1.18-1.05 (m, 3H)
110		goma		ESIMS <i>m/z</i> 298 ([M+H] ⁺)	(Acetona- <i>d</i> ₆) 7.68 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 1H), 6.95 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.88 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.47 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)

Ejemplo 26: Evaluación de Actividad Fungicida: Se crecieron enfermedad fúngica foliar en trigo (*Mycosphaerella graminicola*; anamorfo: *Septoria tritici*; código Bayer SEPTTR)

Plantas de trigo (variedad Yuma) de semilla en un invernadero en una mezcla de tierra mineral 50%/metro menos-

27

tierra hasta que se sumergió completamente la primera hoja, con 7 a 10 semillas por tarro. Estas plantas se inocularon con una suspensión de esporas acuosa de *Septoria tritici* ya sea antes o después de los tratamientos fungicidas. Después de la inoculación, las plantas se mantuvieron en una unidad relativa de 100% (un día en una cámara oscura con rocío seguido de dos a tres días en una cámara con luz con rocío) para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. Las plantas posteriormente se transfirieron a un invernadero para que se desarrollara la enfermedad.

La tabla que se encuentra a continuación presenta la actividad de los compuestos típicos de la presente descripción, cuando se evalúan en estos experimentos. La efectividad de los compuestos de prueba para controlar la enfermedad se determina evaluando la severidad de la enfermedad en plantas tratadas, posteriormente convirtiendo la severidad a un porcentaje de control con base en el nivel de enfermedad en plantas no tratadas, inoculadas.

En cada caso de la Tabla II la escala de rango es como se indica a continuación:

% de Control de Enfermedad	Rango
76-100	A
51-75	B
26-50	C
0-25	D
No probado	E

TABLA II: Un Día de Protección (1DP) y Tres Días de Actividad Curativa (3DC) de los Compuestos en SEPTTR a 100 ppm.

Compuesto	SEPTTR 100 PPM IDP	SEPTTR 100 PPM 3DC
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	C	D
5	D	D
6	D	D
7	D	D
8	C	D
9	C	D
10	C	B
11	C	D
12	A	A
13	A	A
14	D	D
15	D	D
16	D	D
17	B	A
18	C	B
19	C	D
20	D	D
21	A	A
22	A	A
23	A	A
24	A	A
25	D	D
26	D	C



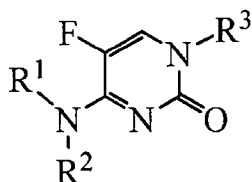
Compuesto	SEPTTR	SEPTTR
	100 PPM IDP	100 PPM 3DC
27	D	D
28	B	A
29	B	A
30	D	A
31	D	A
32	A	A
33	D	B
34	A	A
35	B	B
36	B	C
37	D	D
38	D	D
39	D	A
40	D	D
41	A	A
42	E	E
43	C	D
44	E	E
45	E	E
46	D	D
47	C	D
48	E	E
49	E	E
50	E	E
51	E	E
52	E	E
53	E	E
54	E	E

Compuesto	SEPTTR 100 PPM IDP	SEPTTR 100 PPM 3DC
55	E	E
56	C	B
57	D	D
58	A	A
59	E	E
60	E	E
61	E	E
62	E	E
63	E	E
64	E	E
65	D	D
66	D	D
67	D	B
68	E	E
69	E	E
70	E	E
71	E	E
72	E	E
73	E	E
74	A	B
75	C	A
76	D	B
77	C	D
78	E	E
79	E	E
80	D	B
81	C	A
82	C	C

Compuesto	SEPTTR 100 PPM IDP	SEPTTR 100 PPM 3DC
83	C	C
84	E	E
85	D	D
86	C	C
87	D	B
88	D	B
89	D	C
90	D	D
91	D	D
92	A	A
93	D	B
94	D	D
95	D	B
96	D	C
97	C	C
98	D	D
99	D	A
100	E	E
101	E	E
102	E	E
103	E	E
104	E	E
105	D	C
106	C	C
107	D	c
108	E	E
109	E	E
110	E	E

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:



en donde

R¹ es H;

R² es H;

R³ es $-(CHR^6)_mOR^7$; C₂-C₆ alquenilo  o  donde m es un entero de 1 a 4;

R⁵ es independientemente halógeno, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ haloalquiltio, halotio, amino, C₁-C₆ alquilamino, C₂-C₆ dialquilamino, C₂-C₆ alcoxicarbonilo, C₂-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alquilsulfonilo, nitro, hidroxilo, o ciano;

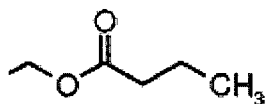
R⁶ es H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁵; y

R⁷ es H, C₁-C₈ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₃-C₆ alquinilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxialquilo, C₂-C₆ trialquilsililo, C₂-C₆ trialquilsililalquilo, C₂-C₆ alquilcarbonilo, C₁-C₆ alcoxicarbonilo, fenilo o bencilo en donde cada uno del fenilo o el bencilo pueden ser opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁵, o con un sistema de anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, o con un sistema de anillo fusionado 5-6, o con un sistema de anillo fusionado 6-6, que contiene cada uno 1 a 3 heteroátomos, en donde cada anillo puede ser opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵, el bifenilo o el naftilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁵;

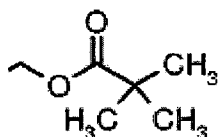
2. Una composición para el control de un patógeno fúngico, en donde la composición incluye el compuesto tal como se describe en la reivindicación 1, y un material transportador fitológicamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde m es 1

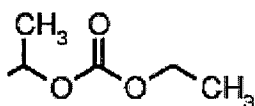
4. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es



5. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es



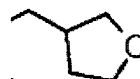
6. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es



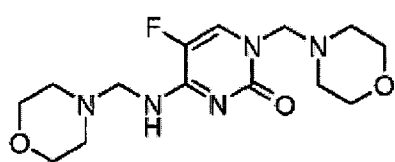
7. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es



8. El compuesto de la reivindicación 1 donde R^3 es



9. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de



RESUMEN

La presente descripción se relaciona con el campo de las 5-fluoropirimidinonas y sus derivados, y al uso de estos compuestos como fungicidas.

10975
6228

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, lemas comerciales.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)
Dow AgroSciences LLC
of/domiciliado (s) en 9330 Zionsville Road,
Indianapolis, Indiana 46268, United
States of America,

por el presente ratificamos la
presentada por
como agente oficioso ante
en
el
y por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas
de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales,
nombres comerciales, enseñanzas, variedades vegetales y
denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de
competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u
observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad,

hereby ratify the
filed without a Power of Attorney by
before
in
on
and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled
at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance
with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the
Commercial Code, the first as principal and the others as
alternates, in the order of their appointment, as our
representatives for all industrial property matters with faculty
to receive notifications and to appoint attorneys in and out of
Court. The first alternate shall replace the principal in case of
his absence or of temporal or definitive impediment. The same
rule will apply when the second alternate representative is to
replace the first one, or when the third is to replace the first or
second alternates in their turn, or both of them, second. In such
cases, the principal representative, or the shall state their
intention not to act as representatives through a declaration
given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or
another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in
case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If
any of the appointees were to be definitely absent, the
following alternate shall take his place. When the absence or
impediment of the principal representative, or of the first or
second alternate in their turn ceases, the representation can be
taken again in their sequence, by the principal, the first or
second alternate depending on case, and the mere fact or its
exercise will suffice. The exercise of the representation by the
first, second or third alternates in their turn shall end at such
time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys-at-law so that they may obtain the
protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
administrative contentious and judicial, as well as before
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models and industrial designs;
the registration of trademarks, collective, defensive and service
marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal
varieties and denominations of origin; its renewal, assignment,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the
registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of

CONSULADO GEN

A la vuelta →

Over →

medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

86

unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____

February 6, 1998

in/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher
Signature _____ Firma _____

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





Consulado General de Colombia

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040
CHICAGO, ILLINOIS 60611

TEL (312) 923-1196 FAX (312) 923-1197

No. 254

Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MARY REEVER, quien como

SECRETARIA DELEGADA ESTADO, IN., autenticó la

firma del signatario del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la compañía DOW AGROSCIENCES LLC

es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de DELAWARE y cumple su objeto conforme a las mismas;

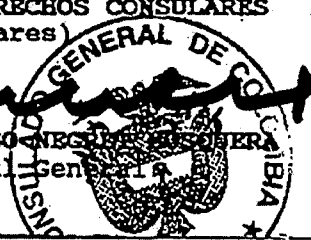
que el (a) señor (a) KENNETH L. LOERTSCHER, quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL

de la citada compañía confiere el poder precedente, es su representante legal en este país.

El Cónsul General no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES
US\$56.00 (Cincuenta y seis dólares)


CARLOS ALFONSO NEGRETE
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

En los
221220
Regist
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
funciones indicadas

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

ma
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 653 Minjusticia 1991

UNITED STATES OF AMERICA
CERTIFICATE OF OFFICE
STATE OF INDIANA

I, Sue Anne Gilroy, Secretary of State of Indiana, DO HEREBY CERTIFY: That,
according to records on file in my office, Lydia S. Owens was duly elected
or appointed to the office of Notary Public in and for Hendricks County
and that the term of said office included the date of February 6, 1998; that to all his/her official acts as said offi-
cial, full faith and credit ought to be given in all Courts of
Justice and elsewhere. In testimony whereof, I have here unto
set my hand and affixed the Great Seal of the State of Indiana,
at Indianapolis, this Tenth day of
February, 1998


by: Sue Anne Gilroy Secretary of State
Missy Brewer Deputy
CHICAGO

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 6 días del mes de FEBRERO de 19 98
ante mí, Notario Público de ESTADO DE INDIANA
compareció(eron) personalmente KENNETH L. LOERTSCHER

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es) tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

Notario Público Notary Public

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6th day of February 19 98
before me, a Notary Public of State of Indiana
personally appeared Kenneth L. Loertscher

to me known, and known to me, to be the person(s) who executed that foregoing document, and who has(have) legal capacity to execute it.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy, 6 de FEBRERO de 19 98
compareció(eron) ante mí
KENNETH L. LOERTSCHER
a quien(es) conozco personalmente y que firma(n) este documento en representación de la Sociedad/compañía denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

1. Que he visto los siguientes documentos:
CERTIFICADO DE CONSTITUCION, FECHADO 1 JULIO 1997
CERTIFICADO DE MODIFICACION, FECHADO 1 OCT. 1997
RESOLUCION JUNTA DIRECTIVA, FECHADO 23 OCT. 1997
CONSENTIMIENTO ESCRITO DE LA JUNTA, 1 JULIO 1997

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

2.1. Que Dow AgroSciences LLC
es una Sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de 1 Estado de Delaware, Estados Unidos de América

2.2. Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América

2.3. Que el objeto u objeto para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad/Compañía.

2.4. Que el(los) Sr.(Sres.) KENNETH L. LOERTSCHER
SECRETARIO ASISTENTE y ASESOR LEGAL PATENTES
está(n) autorizado(s) para otorgar el presente Poder.

Ciudad INDIANAPOLIS
Estado INDIANA
Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público Notary Public

* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 6th day of February 19 98
appeared before me
Kenneth L. Loertscher
who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the Dow AgroSciences LLC Limited Liability Company, named Dow AgroSciences LLC Company.

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

Certificate of formation, dated July 1, 1997
Certificate of amendment, dated October 1, 1997
Board resolution, dated October 23, 1997
Board written consent, dated July 1, 1997

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC
Limited Liability
is a Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of the State of Delaware, United States of America

2.2. That the domicile of said Limited Liability Company is 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, United States of America

2.3. That the purpose of purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the corporation purposes set forth in the charter of the mentioned Limited Liability company.

2.4. That Mr.(Messrs.) Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary and General Patent Counsel
is(are) authorized to grant the present Power of Attorney.

City Indianapolis
State Indiana
This 6th day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens
Notary Public, State of Indiana
Hendricks County
My Commission Expires 03/05/00

* Documents must be identified with date and origin.

**CERTIFICACION NOTARIAL
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:

- 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
- 1.2. Su domicilio.
- 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
- 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.

2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:

- 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
- 2.2. Para el punto 1.4 -sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.

3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND
CONSULAR AUTENTICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:

- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.

2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:

- 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
- 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.

3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según el artículo 259 del C. de P.C. el Señor Cónsul debe autenticar la última precedente autenticación.

91

TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un documento escrito en inglés y español por medio del cual Dow AgroSciences LLC, otorga Poder a favor de GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ.)

Dado y firmado hoy 6 de febrero de 1998, en Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., por Kenneth L. Loertscher, Subsecretario y Asesor General de Patentes.

(Sellos parciales en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO), en inglés y español referente a la capacidad legal que tenía KENNETH L. LOERTSCHER para otorgar el documento antes mencionado, expedido el 6 de febrero de 1998 en el Estado de Indiana.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD), en inglés y español referente a la existencia legal de la sociedad Dow AgroSciences LLC, expedido en la Ciudad de Indianápolis, Indiana, E.E.U.U., el 6 de febrero de 1998.

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público

(Sello notarial en tinta), LYDIA S. OWENS Notario Público,
Estado de Indiana, Condado de Hendricks Mi comisión expira el
03/05/00

(Sello notarial seco), LYDIA S. OWENS NOTARIO PUBLICO INDIANA

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en
Chicago.)

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

Yo, SUE ANN GILROY, Secretario de Estado de Indiana, POR EL
PRESENTE CERTIFICO: que, de acuerdo con los archivos que obran
en mi oficina, LYDIA S. OWENS fue debidamente elegido y
nombrado para el cargo de NOTARIO PUBLICO en y para el Condado
de Hendricks y que el término de dicho cargo incluía la fecha
del 6 de febrero de 1998: que a todos sus actos oficiales se
les debe dar completa fe y crédito dentro y fuera de todas las
Corte de Justicia. EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado y
estampado el Gran Sello del Estado de Indiana, en Indianápolis,
hoy 10 de febrero de 1998.

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

(Adherido se encuentra sello de oblea dorado con texto en
relieve), SELLO DEL ESTADO DE INDIANA 1816

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

(En español), Certificación de la firma y cargo de MARY REEVER, de la existencia legal de la compañía DOW AGROSCIENCES LLC y de la autoridad que tenía su representante Legal, KENNETH L. LOERTSCHER, para otorgar el poder mencionado arriba. Esta certificación fue expedida por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el N° 254, de fecha 20 de febrero de 1998 y firmada por Carlos Alfonso Negret Mosquera, Cónsul General. Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiún dólares.

(Sello parcial en tinta del Consulado General de Colombia en Chicago.)

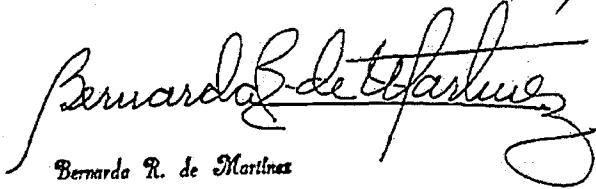
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 2213220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137


Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

[Signature]

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES(SON) AUTENTICA(S)

SANTAFE DE BOGOTA, 17 MAR 1998



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMU 56

JEFE DE LOCALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DE EMPLEO
LAS FUNCIONES INDICADAS

94

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí **AMPARO QUINTERO ARIAS**
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparendo(eron) **Emilio Federico**
Williamson y Luz Clemencia
Gómez de Ríos
Quien(es) escribió(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 3545634 TP 23305
Y declaró(eron) que la(s) firma(s) que acompaña(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta diligencia.

Emilio Federico
Luz Clemencia Gómez



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

95

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 124895

Bogotá D.C., Diciembre 04 de 2013 - 14:28:36

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	124894	04/12/2013		1.560.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN CONT. DERE	450.000.00	450.000.00 -
				\$450.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 04



No. 13-284948- -00000-0000

Fecha: 2013-12-04 16:40:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-019960- -00007-0000

Fecha: 2013-12-04 16:40:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 95

CÓDIGO: 10975-841-203-4,

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 4 de 2013 - 14:28:36