



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009990- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ COMPOSICIONES PESTICIDAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO _____ INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D. C., _____

(FORMA P-10)

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009990- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:13:19
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 237

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE: 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Capítulo I. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: DOW AGROSCIENCES LLC Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América. Dirección: 9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana 46268, Estados Unidos de América Domicilio: Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América	IDENTIFICACIÓN C.C.☐NIT☐ C.E.☐Otro☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@cavelier.com Domicilio: Bogotá, Colombia.	IDENTIFICACIÓN C.C.☒NIT☐ C.E.☐Otro☐ Cual _____ Número <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. William LAMBERT 1344 Valdosta Place, Westfield, Indiana 46074, Estados Unidos de América 3. Thomas SPARKS 1322 Greenhills Road, Greenfield, Indiana 46140, Estados Unidos de América 2. Gary CROUSE 5069 East 146th Street, Noblesville, Indiana 46062, Estados Unidos de América 4. Denise CUDWORTH 7968 Branch Creek Way, Indianapolis 46268, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/044538</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2011/017513</u> Fecha: <u>05 de agosto de 2010</u> Fecha: <u>10 de febrero de 2011</u>			
6 Título (54) <u>COMPOSICIONES PESTICIDAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A01N 043/064</u>			
8 Prioridad SI☒ NO☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>07 de agosto de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/232,142</u>

9

Comprobante de pago No.: 12-004886Fecha: 18 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-000240Fecha: 02 de enero de 2012Comprobante de pago No.: 12-004880Fecha: 18 de enero de 2012

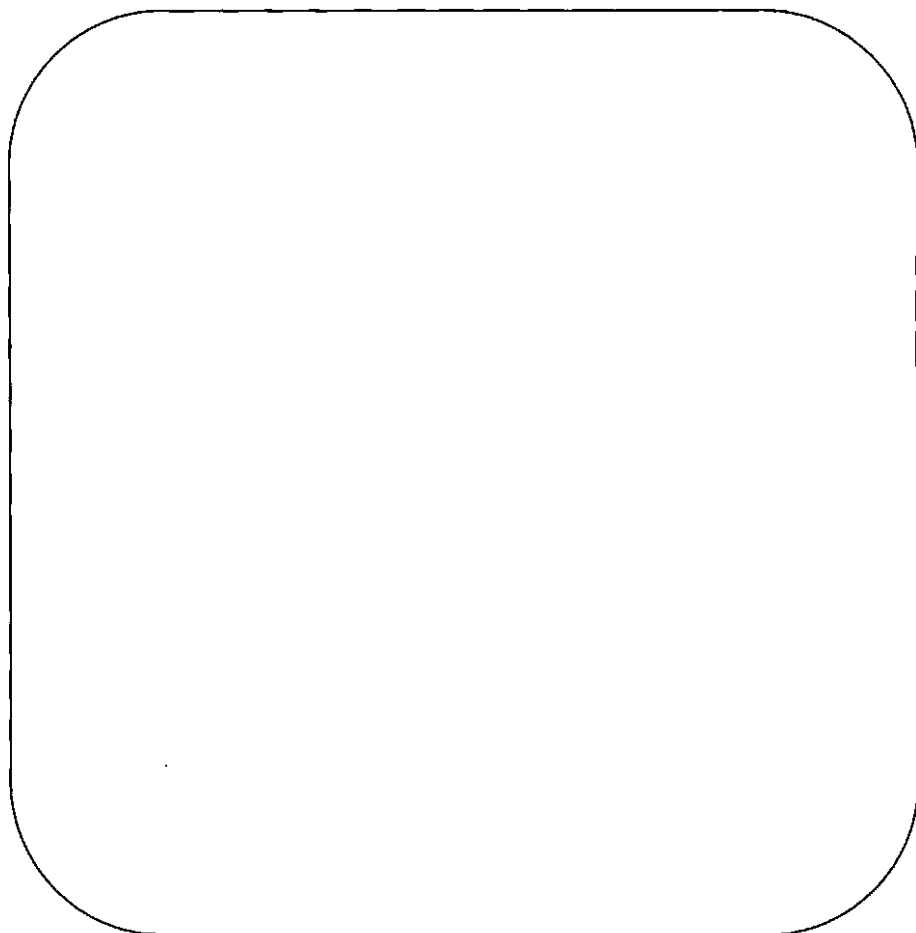
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 590.000.oo.
- ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$150.000.oo.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder de **DOW AGROSCIENCES LLC.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2011/017513 A1.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA :

Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2011/017513 A1

Descripción:

Páginas 204 en español

Reivindicaciones: Número (s) 15

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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, enseñas, 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,

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

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

REPRESENTATION, RATIFICATION AND
POWER OF ATTORNEY

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, cancellation, or use of the above rights; b) Actions of
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, cancellation, or use of the above rights; c) Actions of

A la vuelta →

Over →

19 ENE. 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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.

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, 1978

In/en Indianapolis, Indiana 46268

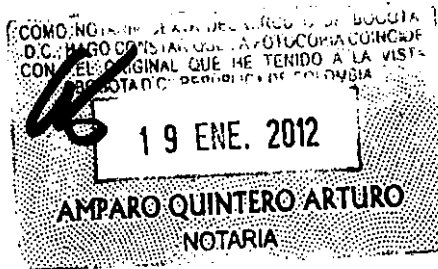
United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher
Assistant Secretary
& General Patent Counsel





MBIA

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;

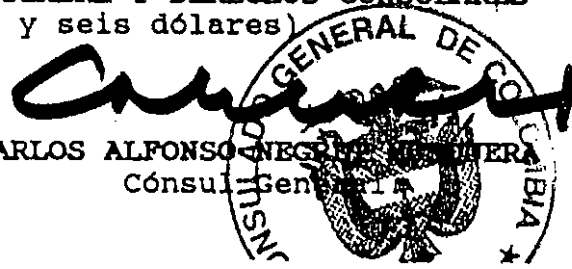
que el (a) señor (a) KENNETH L. WERTSCHER,

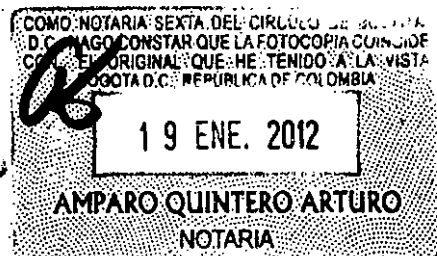
quien en su carácter de REPRESENTANTE LEGAL

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 QUINTERO
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Van los
321220

RECEBIDO EN EL
MINISTERIO DE EMPENA
ORDENES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

Bernarda R. de Martinez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1991

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE SANTAFÉ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

19 ENE. 2012,

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

SF 20

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

Sue Anne Gilroy
Secretary of State

by: *Mary Beaver*
Deputy

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCUITO DE CHICAGO,
D.C., AGO. CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
19 ENE. 2012
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

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

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 documen
to 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, 1991
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 America.

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 (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.

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 ~~Corporation/Company~~ Limited
Liability
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, 1991
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 ~~Corporation/Company~~ Company legally constituted and in existence
in accordance with the laws of the State of Delaware,
United States of America

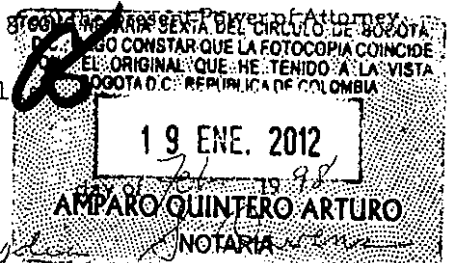
2.2. That the domicile of said ~~Corporation/Company~~ Limited Liability Company is
9330 Zionsville Road, Indianapolis, Indiana
46268, United States of America.

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
~~Corporation/Company~~ 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 Indianapol
State Indiana
This 6th



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 AUTENTIFICATION

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

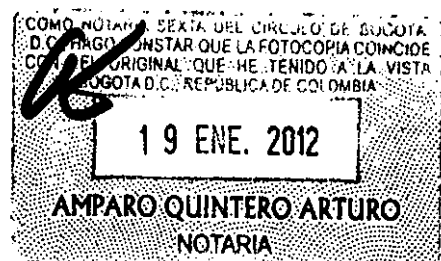
- 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
- 1.2. Its place of business.
- 1.3. That the purpose of the Power-of-Arroney is included in the activities of the company.
- 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Arroney in the name of the company he represents.

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 Arroney 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.



11

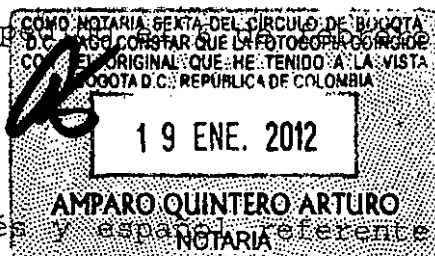
TRADUCCION OFICIAL No.03.075.98 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones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

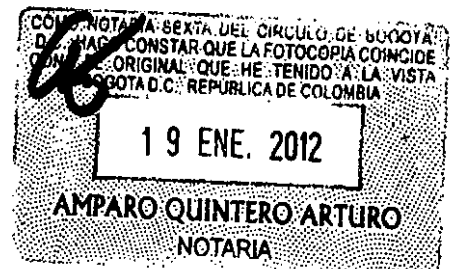
Secretario de Estado

(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.)

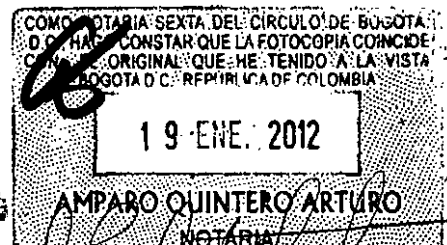
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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 Martinez

Bernarda R. de Martinez

Traductora e Interprete Oficial

Resolución 653 Minjusticia 1994

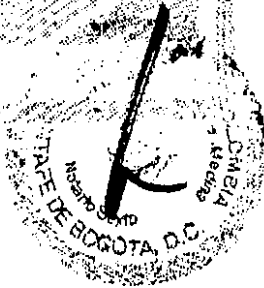
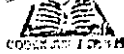
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

[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 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

022686

FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA EN BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

19 ENE. 2012

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

14
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

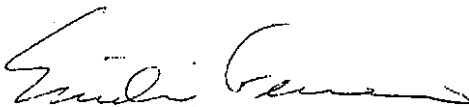
E. S. D.

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

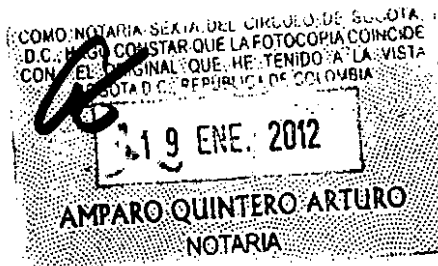
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

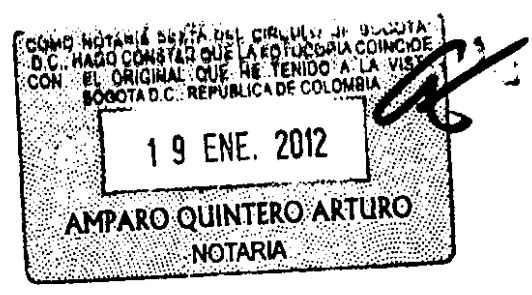
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(a) con: *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Guarez de Perez
 Quien(es) exhibió(n) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456341 TP 23555
 y declaró(n) 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 Ferrero
Luz Clemencia Guarez de Perez



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2011 (10.02.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/017513 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/64 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/044538

(22) International Filing Date:
5 August 2010 (05.08.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/232,142 7 August 2009 (07.08.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **DOW AGROSCIENCES LLC** [US/US]; 9330 Zionsville Road, Indianapolis, IN 46268-1054 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **LAMBERT, William** [US/US]; 1344 Valdosta Place, Westfield, IN 46074 (US). **CROUSE, Gary** [US/US]; 5069 East 146th Street, Noblesville, IN 46062 (US). **SPARKS, Thomas** [US/US]; 1322 Greenhills Road, Greenfield, IN 46140 (US). **CUDWORTH, Denise** [US/US]; 7968 Branch Creek Way, Indianapolis, IN 46268 (US).

(74) Agent: **CORVIN, Carl**; 9330 Zionsville Rd, Indianapolis, Indiana 46268 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: PESTICIDAL COMPOSITIONS

(57) Abstract: The present invention concerns novel heteroaryl-N-aryl carbamates and their use in pest control, as insecticides and acaricides. This invention also includes preparation of the pesticide compositions containing the compounds, and methods of controlling insects using the compounds.

WO 2011/017513 A1



COMPOSICIONES PESTICIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de Norte América Serie Número 61/232.142 presentada el 7 de Agosto del año 2009. La invención revelada en este documento está relacionada con el campo de los pesticidas y su uso para el control de las pestes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las plagas causan millones de muertes humanas alrededor del mundo cada año. Además, hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Estas pérdidas agrícolas ascienden a miles de millones de dólares de los Estados Unidos de Norte América cada año. Las termitas causan daño a varias estructuras tal como los hogares. Estas pérdidas por los daños ocasionados por las termitas ascienden a miles de millones de dólares de los Estados Unidos de Norte América cada año. Como nota final, muetiene plagas en los almacenajes de alimentos, comen y adulteran el alimento almacenado. Estas pérdidas del alimento almacenado ascienden a miles de millones de dólares de los Estados Unidos de Norte América cada año, pero lo que es aún más importante, se priva del alimento necesario a las personas.

Existe una necesidad importante de nuevos pesticidas. Los insectos están desarrollando resistencia a los plaguicidas en el uso corriente. Cientos de especies de insectos son resistentes a uno o más plaguicidas. El desarrollo de la resistencia a algunos de los plaguicidas más antiguos, tales como el DDT, los carbamatos, los organofosfatos, es bien conocida. Pero la resistencia se ha desarrollado aún para algunos de los más nuevos plaguicidas. Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos plaguicidas y, particularmente, de plaguicidas que tengan nuevos modos de acción.

SUBSTITUYENTES (LISTA NO COMPLETA)

Los ejemplos suministrados para los substituyentes están (excepto para el halo) no completos y no debe interpretarse como limitantes de la invención revelada en este documento.

"alqueniilo" significa un substituyente acíclico, insaturado (al menos, un enlace doble de carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinilo, alilo, buteniilo, penteniilo, hexeniilo, hepteniilo, octeniilo, noneniilo, y deceniilo.

"alqueniiloxi" significa un alqueniilo que además consiste de un enlace único de carbono-oxígeno, por ejemplo, aliloxi, buteniiloxi, penteniiloxi, hexeniiloxi, hepteniiloxi, octeniiloxi, noneniiloxi, y deceniiloxi.

"alcoxi" significa un alquilo que además consiste de un enlace único de carbono-oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, 1-butoxi, 2-butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, pentoxi, 2-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi, nonoxi, y decoxi.

"alquilo" significa un sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no ramificado que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, 2-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, y decilo.

"alquinilo" significa un sustituyente acíclico, insaturado (al menos, un enlace triple de carbono-carbono y cualquier enlace doble), ramificado o no ramificado, que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, noninilo, y decinilo.

"alquiniloxi" significa un alquinilo que además consiste de un enlace único de carbono-oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi, octiniloxi, noniniloxi, y deciniloxi.

"arilo" significa un sustituyente cíclico, aromático que consiste de hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, y bifenilo.

"cicloalquenilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, insaturado (al menos, un enlace doble de carbono-carbono) que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclodecenilo, norbornenilo, biciclo[2.2.2]octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo, y octahidronaftilo.

"cicloalqueniloxi" significa un cicloalquenilo que además consiste de un enlace único de carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, ciclohexeniloxi, ciclohepteniloxi, cicloocteniloxi, ciclodeceniloxi, norborneniloxi, y biciclo[2.2.2]octeniloxi.

"cicloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo, y decahidronaftil.

"cicloalcoxi" significa un cicloalquilo que además consiste de un enlace único de carbono-oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi, ciclooctiloxi, ciclodeciloxi, norborniloxi, y biciclo[2.2.2]octiloxi.

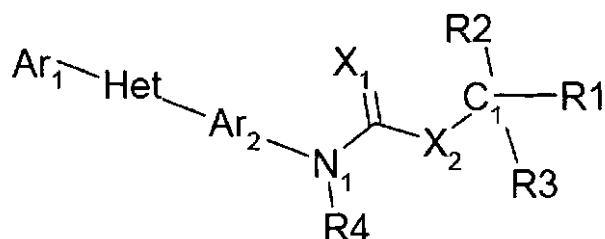
"halo" significa flúor, cloro, bromo, y iodo.

"haloalquilo" significa un alquilo que además consiste de, desde uno al número máximo posible de, halos idénticos o diferentes, por ejemplo, flúormetilo, diflúormetilo, triflúormetilo, 1-flúoretilo, 2-flúoretilo, 2,2,2-triflúoretilo, clorometilo, triclorometilo, y 1,1,2,2-tetraflúoretilo.

"heterociclilo" significa un sustituyente cíclico que puede estar parcialmente o totalmente saturado, o totalmente o parcialmente insaturado, donde la estructura cíclica contiene al menos, un carbono y al menos, un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno, azufre, u oxígeno, por ejemplo, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolil cinnolinilo, furanilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, 1,2,3,4-tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,3-triazolilo, y 1,2,4-triazolilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de esta invención tienen la siguiente fórmula:



Donde:

(a) Ar_1 es

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

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

donde dicho furanilo sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ halocicloalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ halocicloalcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalcoxi, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquenilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquinilo, $\text{S}(=\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{S}(=\text{O})_n(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalquilo})$, $\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{OSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalquilo})$, $\text{C}(=\text{O})\text{H}$, $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_x\text{R}_y$, $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})\text{NR}_x\text{R}_y$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalquilo})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cicloalquilo})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cicloalquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alquenilo})$, $\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_2\text{-C}_6 \text{ alquenilo})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})\text{S}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alquilo})$, $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6$

alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, fenoxi, fenilo sustituido y fenoxi sustituido,

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

(b) Het es un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre, u oxígeno, y donde Ar₁ y Ar₂ no son orto para cada uno (pero pueden ser meta o para, tal como, para un anillo de cinco miembros son 1,3 y para un anillo de 6 miembros son tanto 1,3 o 1,4), y donde dicho anillo heterocíclico puede también estar sustituido con uno o más

substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, fenoxi, fenilo substituido y fenoxi substituido

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

$C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo, y fenoxi;

(c) Ar_2 es

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

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

donde dicho furanilo sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, $S(=O)_n(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $S(=O)_n(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $OSO_2(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $OSO_2(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})NR_xR_y$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo, fenoxi, fenil

25

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

(d) X₁ es O o S;

(e) X₂ es O o S;

(f) R₄ es H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆
 cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-
 C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆
 alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo),
 S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆
 haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y,
 C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆

haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo, fenoxi,

donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, fenilo, y fenoxi están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alqueno), C(=O)O(C₂-C₆ alqueno), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y fenoxi;

(g) n = 0, 1, ó 2;

(h) R_x y R_y están independientemente seleccionados de H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-

C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y fenoxi; e

(i) R₁, R₂, y R₃ están independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)fenilo, fenilo, C₁-C₆ alquilofenilo, C(=O)fenoxi, fenoxi, C₁-C₆ alquilofenoxi, C(=O)Het-1, Het-1, o C₁-C₆ alquilo-Het-1,

donde Het-1 es un anillo heterocíclico de 5- ó 6-miembros, saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y

donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquinilo, fenilo, fenoxi, y Het-1, están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquenilo)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquinilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, fenoxi, y Het-1,

donde R₁ y R₂ juntas pueden opcionalmente formar un grupo cíclico de 3- a 12-miembros saturado o insaturado que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de

nitrógeno, azufre, y oxígeno (con la condición de que no hay preferiblemente un enlace C_1-O- en tal grupo cíclico) donde dicho grupo cíclico puede tener uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , oxo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $S(=O)_n(C_1-C_6$ alquilo), $S(=O)_n(C_1-C_6$ haloalquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ alquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6$ alquilo) NR_xR_y , $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)(C_2-C_6$ alquenilo), $C(=O)O(C_2-C_6$ alquenilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $S(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo) $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), fenilo, fenoxi, y Het-1.

En otra realización Ar_1 es un fenilo sustituido donde dicho fenilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C_1-C_6 haloalquilo y C_1-C_6 haloalcoxi.

En otra realización Het es un triazolilo.

En otra realización Ar_2 es un fenilo.

En otra realización R_4 es H o C_1-C_6 alquilo.

En otra realización R_1 , R_2 , y R_3 están independientemente seleccionadas de H, CN, C_1-C_6 alquilo,

C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinoilo, C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y Het-1.

En otra realización R₁, R₂, y R₃ están independientemente seleccionadas de C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ alquenoilo, C₂-C₆ alquinoilo, C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y Het-1 están substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ alcoxi, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquenoilo)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquinoilo)NR_xR_y, C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), y fenilo.

En otra realización cuando R₁, R₂, y R₃ son Het-1 están independientemente seleccionados de pirimidinoilo, piridinoilo, quinolinoilo, tiazolilo, tienilo, furanoilo, isoxazolilo, cada de los cuales pueden estar opcionalmente substituidos.

En otra realización Het y Het-1 cuando tienen un anillo de nitrógeno incluyen un grupo (N⁺-O⁻).

Mientras se han expresado estas realizaciones, otras realizaciones y combinaciones de estas realizaciones expresadas y otras realizaciones son posibles.

PREPARACIÓN DE LOS INTERMEDIARIOS DE TRIARILO

Los compuestos de esta invención están preparados enlazando la X₂(C₁)R₁R₂R₃ a un intermediario de triarilo, Ar₁-Het-Ar₂, por medio de un enlace de carbamato o tiocarbamato N₁ (C=X₁) (definido más arriba). Una amplia

variedad de precursores de trialilo pueden ser utilizados para preparar los compuestos de la invención, siempre que contengan un grupo adecuado funcional en Ar_2 . Los grupos funcionales adecuados incluyen un grupo amino, o ácido carboxílico. Estos intermediarios de trialilo pueden ser preparados por los métodos previamente descriptos en la literatura química. Varios de estos métodos se describen más abajo.

Los intermediarios donde 'Het' es una piridina, pirimidina, pirazina o piridizina disubstituida pueden ser realizados por el acople de una piridina, pirimidina o pirazina substituida con halo o alquiltio con un ácido borónico de arilo o un éster de borato bajo condiciones de arilación Suzuki. Ver, por ejemplo, lo siguiente.

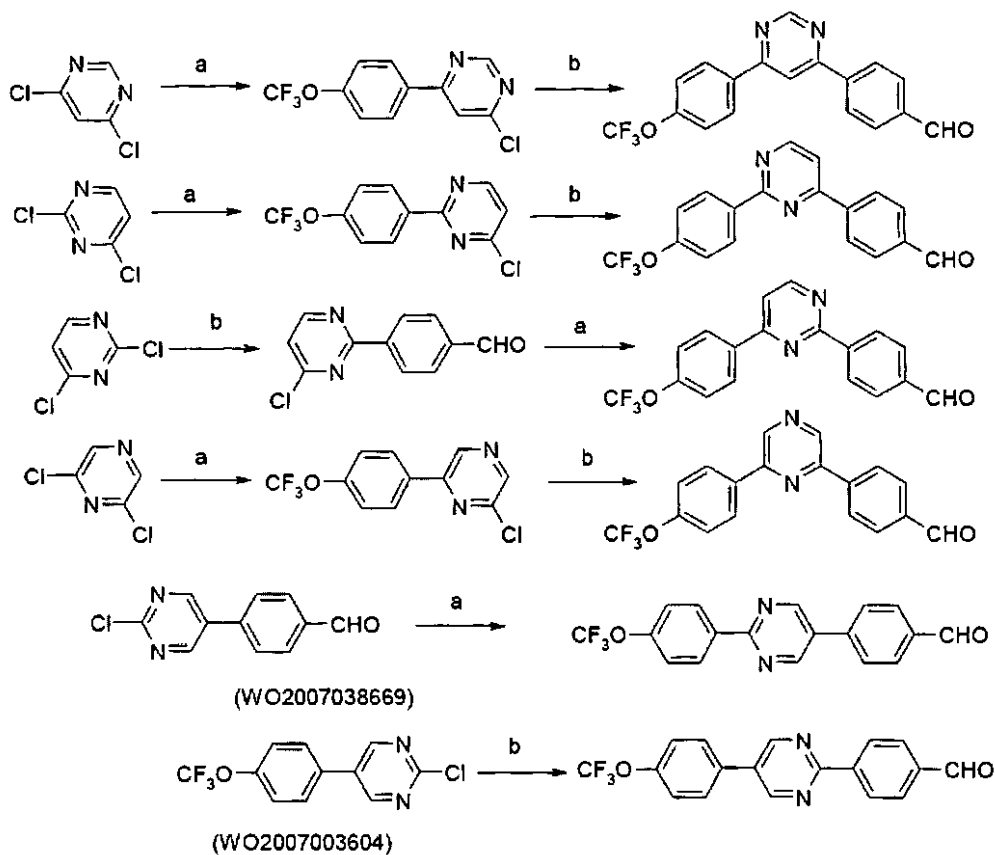
Para las piridinas: Couve-Bonnaire y colaboradores *Tetrahedron* 2003, 59, 2793 y Puglisi y colaboradores *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1552.

Para las pirazinas: Schultheiss y Bosch *Heterocycles* 2003, 60, 1891.

Para las pirimidinas: Qing y colaboradores *J. Fluorine Chem.* 2003, 120, 21 y Ceide y Montalban *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4415.

Para las 2,4-diarilo pirimidinas: Schomaker y Delia *J. Org.Chem.* 2001, 66, 7125.

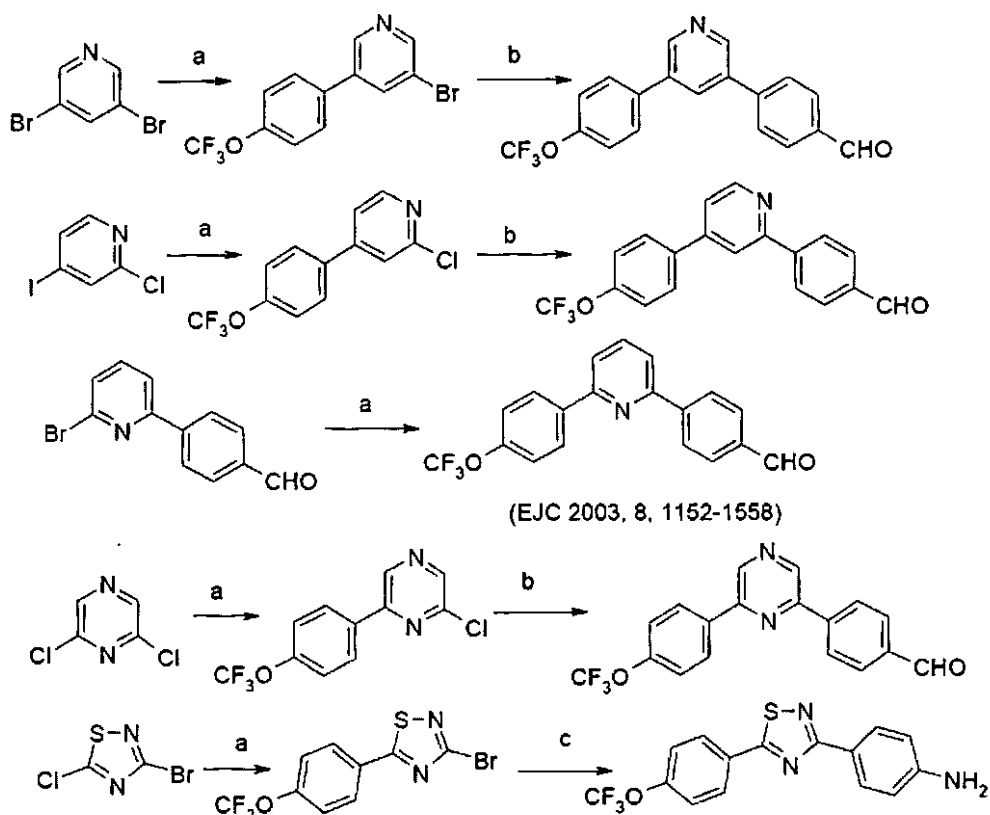
De esta manera, la arilación catalizada de paladio, utilizando el ácido 4-formilfenil borónico y el ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico, pueden generar virtualmente cualquier modelo de sustitución particular, tal como se muestra en el esquema de más abajo:



Condiciones: a): ácido 4-trifluórmtoxifenilborónico, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$;

b): ácido 4-formilfenilborónico $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$;

En forma similar, las piridinas y pirazinas de diarilo y otros compuestos aromáticos heterocíclicos dihalogenados pueden ser preparados de las piridinas y pirazinas dihalogenadas y otros compuestos aromáticos heterocíclicos dihalogenados utilizando el mismo protocolo:



Condiciones: a): ácido 4-trifluórometoxifenil borónico, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$;

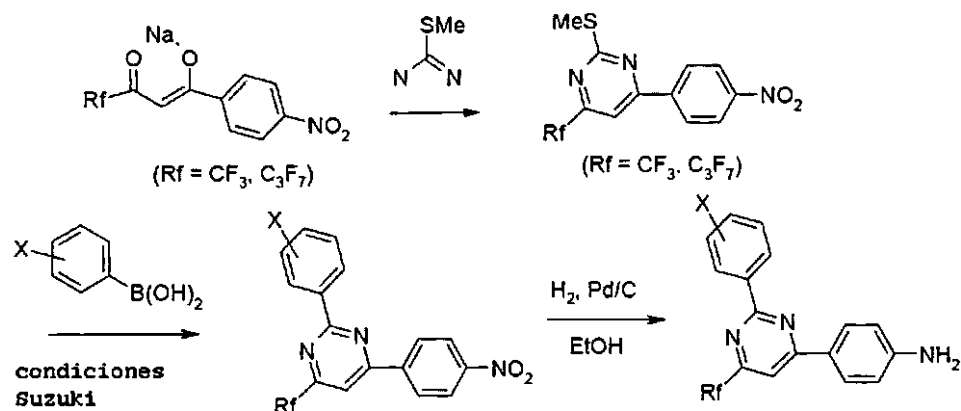
b): ácido 4-formilfenilborónico, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$;

c) ácido 4-aminofenil borónico, $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$

Los precursores de piridina y pirimidina de halo o alquiltio están tanto comercialmente disponibles o pueden estar sintetizados por las rutas descriptas en la literatura (Rorig y Wagner, patente de los Estados Unidos de Norte América No. 3.149.109, 1964; Kreutzberger y Tesch *Arzneim.-Forsch.* 1978, 28, 235).

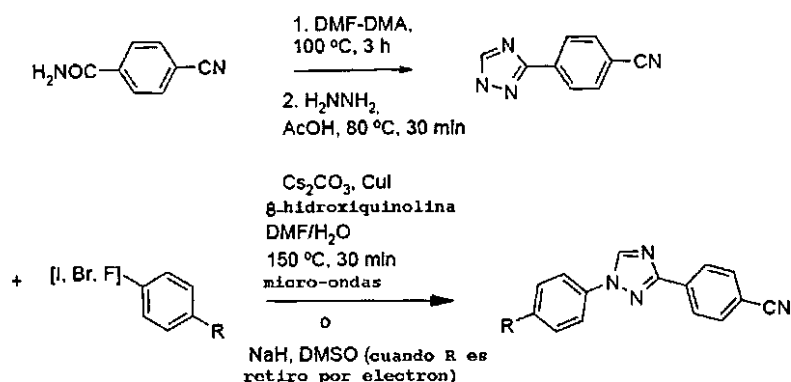
Los compuestos donde 'Het' es una pirimidina de 1,3-diarilo-6-perflúoralquilo pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema. La pirimidina 2-metiltio-substituida fue arilada bajo condiciones Suzuki (Liebeskind

y *Srogl Org. Lett.* 2002, 4, 979) para dar 2-fenil pirimidinas, que luego se redujeron a las anilinas correspondientes, utilizando, por ejemplo, un catalizador (Pd/C) de paladio en carbono en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno.

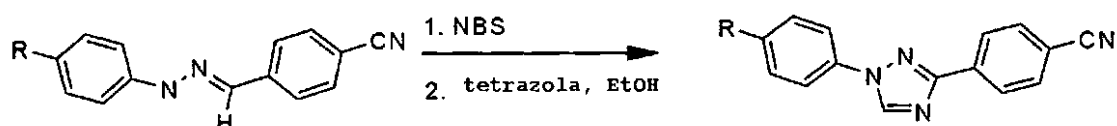


Los compuestos intermediarios donde 'Het' es una 1,2,4-triazola 1,3-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con uno de los siguientes esquemas.

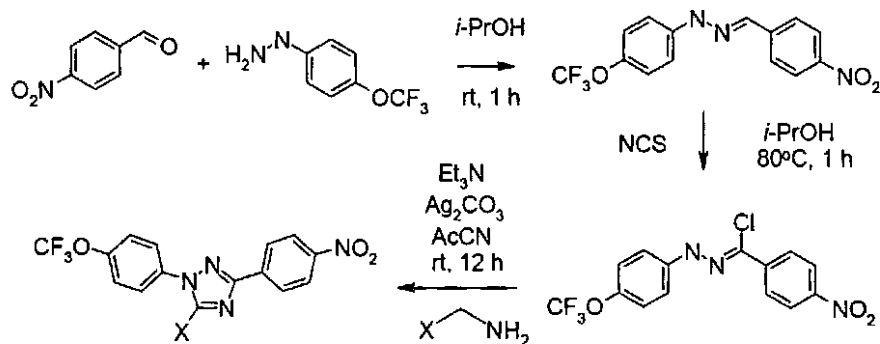
Ruta A: 1,3-diarilo 1,2,4-triazolas se prepararon del correspondiente -NH 3-arilo 1,2,4-triazolas siguiendo una ruta publicada para la N-arilación de las imidazolas (Lin y colaboradores *J. Org. Chem.* 1979, 44, 4160). El acople de 1,2,4-triazolas a los haluros de arilo fue realizado bajo condiciones térmicas o preferiblemente de micro-ondas (Antilla y colaboradores *J. Org. Chem.* 2004, 69, 5578).



Ruta B: La brominación de las hidrazonas seguido por el tratamiento de bromohidrazona con tetrazola resulta en la formación de 1,3-diaril 1,2,4-triazola (Butler y Fitzgerald *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1988, 1587).

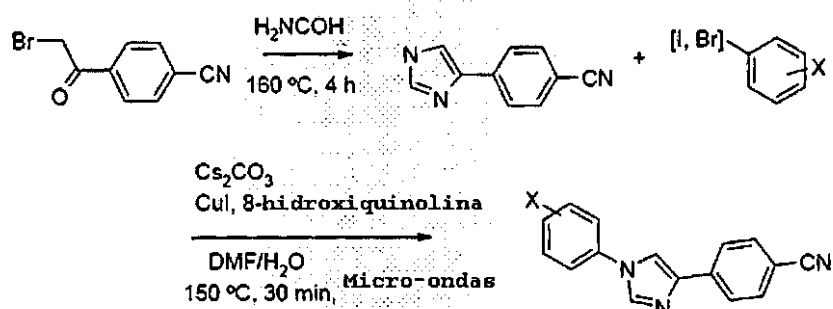


Ruta C. Los compuestos de 1,2,4-Triazola en los cuales la posición 5 es además substituida con un grupo alquilo o un grupo alquilo substituido pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Paulvannan y Hale *Tetrahedron* 2000, 56, 8071):

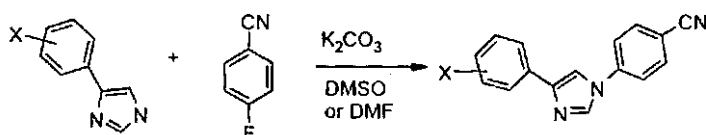


Los compuestos donde 'Het' es una imidazola pueden ser preparados de acuerdo con uno de los siguientes esquemas:

Ruta A (Paso 1: Lynch y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11030. Paso 2: Liu y colaboradores *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10135):

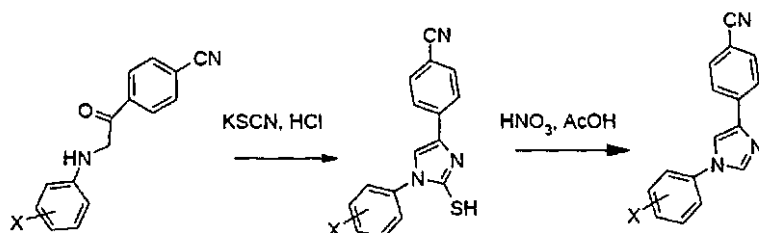


Ruta B. Para los grupo halo-arilo que también contienen un grupo activante, tal como nitro o ciano, el desplazamiento de un haluro de arilo con una imidazola, utilizando una base tal como el carbonato de potasio en un solvente polar aprótico, tal como N,N-dimetilformamida (DMF) o dimetil sulfóxido (DMSO), puede ser llevado a cabo en la siguiente forma (Bouchet y colaboradores *Tetrahedron* 1979, 35, 1331):

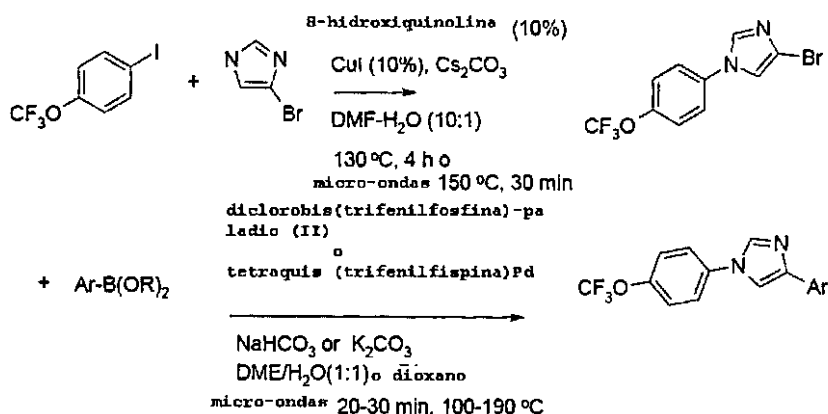


Ruta C: Siguiendo un procedimiento primero descrito por Porretta y colaboradores (*Farmaco, Edizione Scientifica* 1985, 40, 404), se trata una N-fenacil anilina con potasio tiocianato en un medio ácido (HCl), y la 2-mercapto

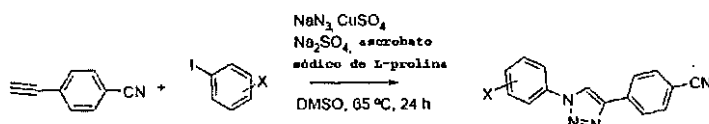
imidazola resultante se convierte luego en una diaril imidazola desulfurizada por el tratamiento con ácido nítrico en ácido acético.



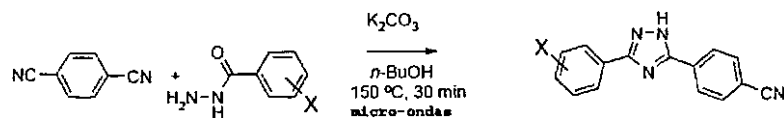
Ruta D. La N-arilación de 4-bromoimidazola bajo condiciones de irradiación por microondas (Ruta A, Paso 2) suministró el intermediario 1-aril-4-bromoimidazola, que fue convertido en triaril-intermediarios por el tratamiento con los ácidos aril borónicos bajo condiciones de paladio catalizado.



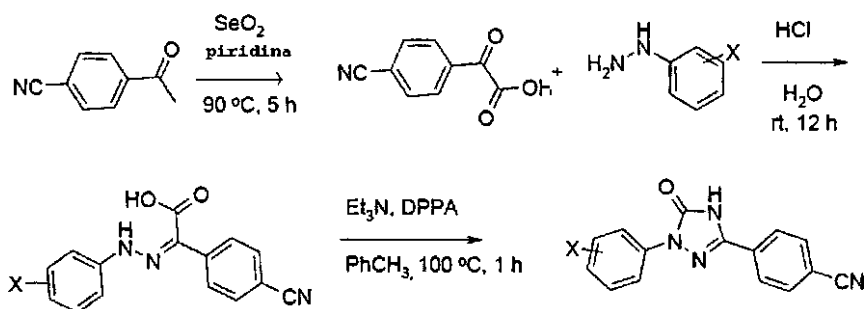
Los compuestos donde 'Het' es una 1,2,3- triazolam 1,4-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Feldman y colaboradores *Org Lett.* 2004, 6, 3897):



Los compuestos donde 'Het' es una 1,2,4-triazola 3,5-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Yeung y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 3429):

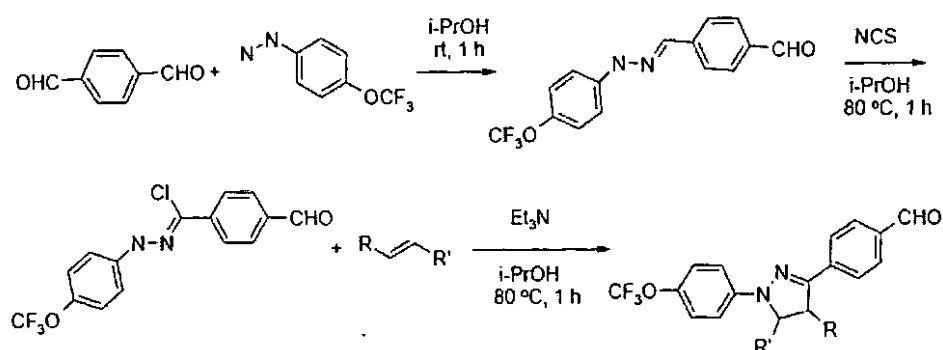


Los compuestos donde 'Het' es una 1,2,4-triazola-5-ona 1,3-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Pirrung y Tepper *J. Org. Chem.* 1995, 60, 2461 y Lyga *Synth. Commun.* 1986, 16, 163). (DPPA es difenil fosforil azida.):

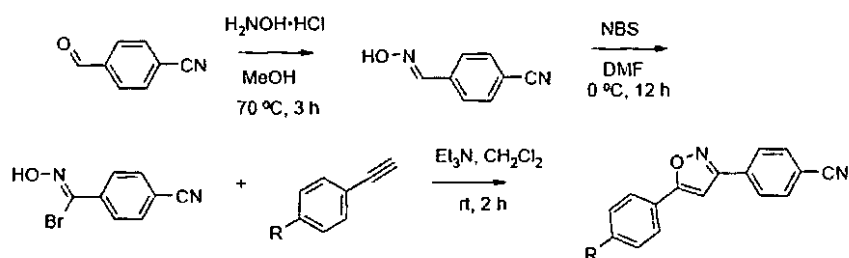


Los compuestos donde 'Het' es una 1,3-diaril pirazolina pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema. La monohidrazona de tereftalaldehído se trata con N-clorosuccinimida (NCS) en i-PrOH, y el intermediario de clorohidrazona resultante es tratado

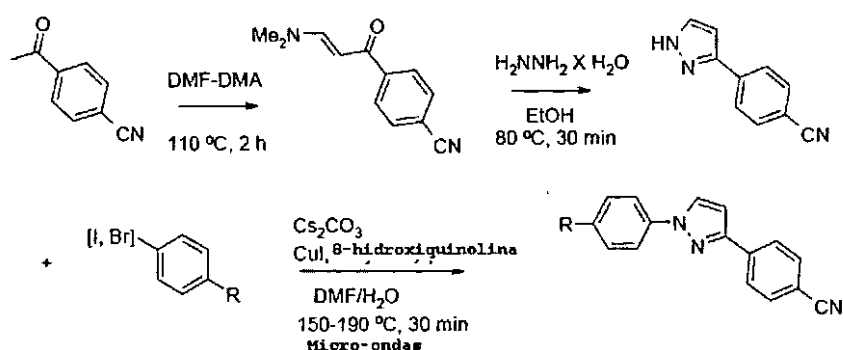
directamente con una base y una olefina substituida para generar la pirazolina:



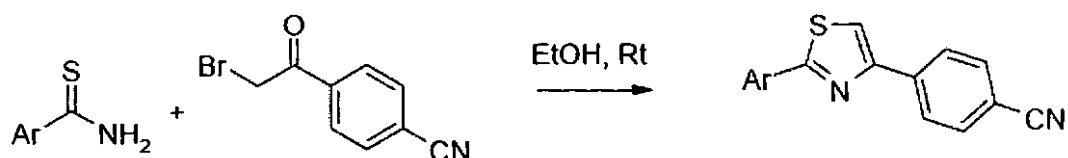
Los compuestos donde 'Het' es una isoxazola 3,5-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema:



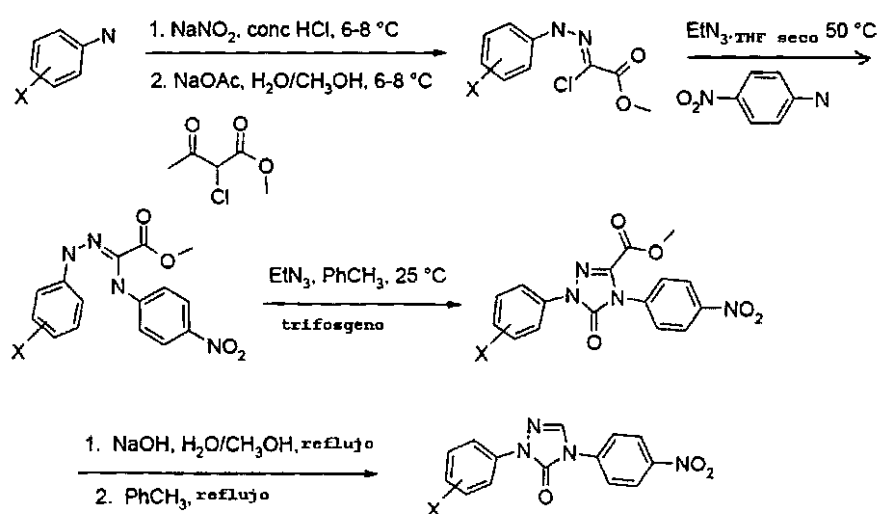
Los compuestos donde 'Het' es una pirazola 1,3-disubstituida pueden ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema. El acople de pirazola a los aromáticos halogenados se llevó a cabo utilizando condiciones de micro-ondas descritas por Liu y colaboradores, Ruta A, Paso 2 de más arriba. (DMA es dimetil acetal.)



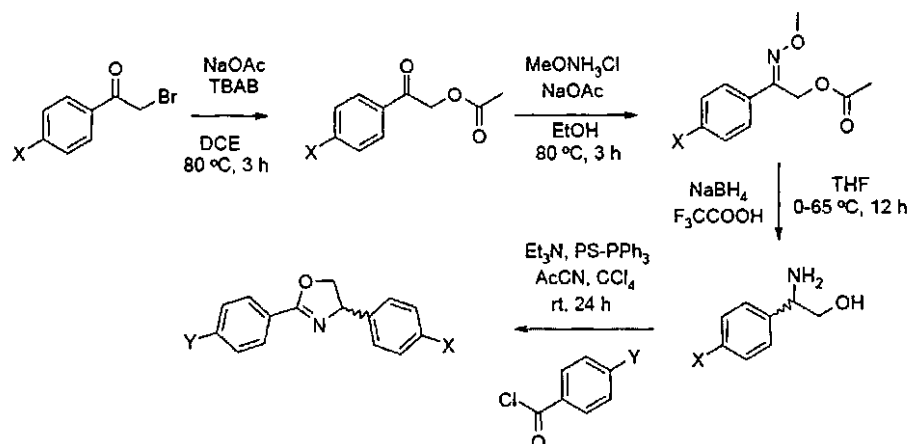
Los compuestos donde 'Het' es una triazola 2,4-disubstituida son preparados por condensación de una tioamida a una α -halo acetofenona en un solvente aprótico tal como el etanol (por ejemplo, Potts y Marshall *J. Org. Chem.* 1976, 41, 129).



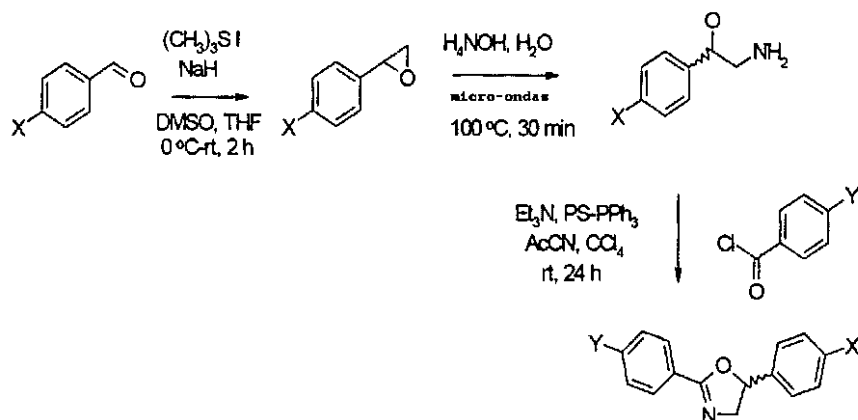
Los compuestos donde 'Het' es una 1,2,4-triazolin-5-ona 1,4-disubstituida son preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Henbach DE 2724819 A1, 1978 con la pequeña modificación a dos pasos):



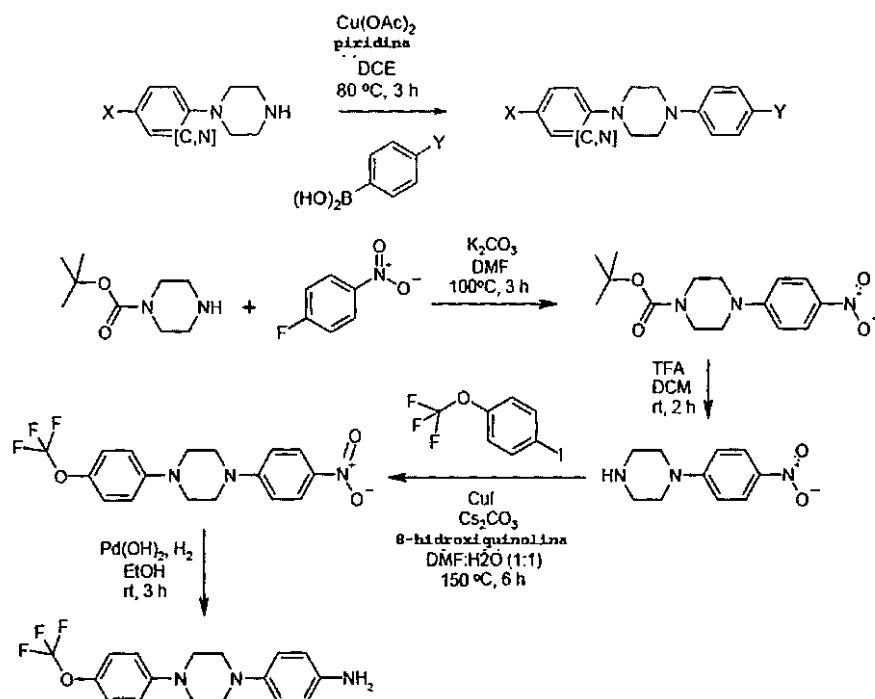
Los compuestos donde 'Het' es una oxazolina 2,4-disustituido son preparados comenzando desde α -bromoacetofenona de acuerdo con el siguiente esquema (Periasamy y colaboradores *Synthesis* 2003, 1965 y Liu y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5834).



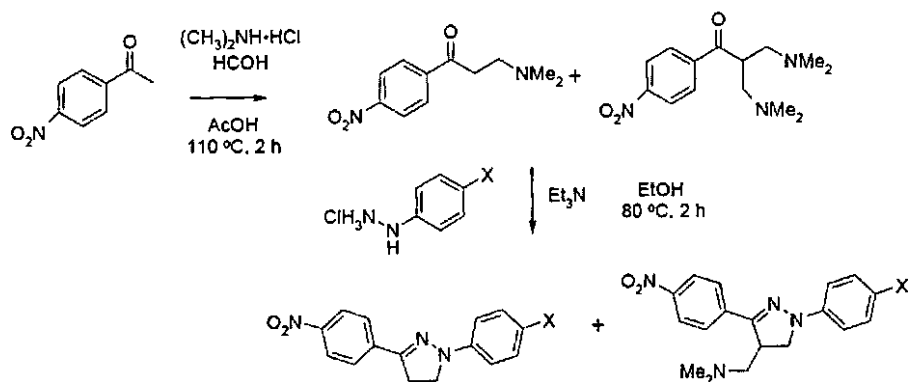
Los compuestos donde 'Het' es una oxazolina 2,5-disustituida son preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Favretto y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2581 y Liu y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 5834):



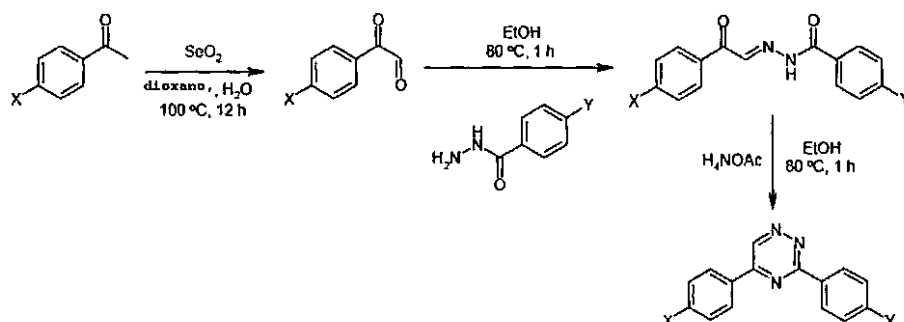
Los compuestos donde 'Het' es una piperazona 1,4-disubstituida son preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Evans y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2937):



Los compuestos donde 'Het' es una pirazolina 1,3-disubstituida son preparados por el agregado de una aril hidrazina a una propiofenona de β -dimetilamino como se muestra en el siguiente esquema, que se describe en Linton y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 1993, y Wheatley y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 4490. Además de la pirazolina, una cantidad menor de adición bis lleva a la pirazolina dimetilaminometilo correspondiente. Estos materiales pueden ser separados cromatográficamente.



Los compuestos donde 'Het' es una 1,2,4-triazina 3,5-disustituida son preparados de acuerdo con el siguiente esquema (Reid y colaboradores *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, 18, 2455 y Saraswathi and Srinivasan *Tetrahedron Lett.* 1971, 2315):



Los compuestos donde 'Het' es una 2-quetopiperazina o 2,5-diquetopiperazina son preparados como en el siguiente esquema. El éster de nitrofenil glicina puede ser acilado utilizando cloruro de cloroacetilo y el éster de N-cloroacetilado de glicina intermediario, en el momento del tratamiento con anilina, soporta desplazamiento y el cierre del anillo a desde 120 a 180 °C para formar una diqueto piperazina. Alternativamente, las piperizinas de monoqueto saturadas o no saturadas pueden ser formadas desde el

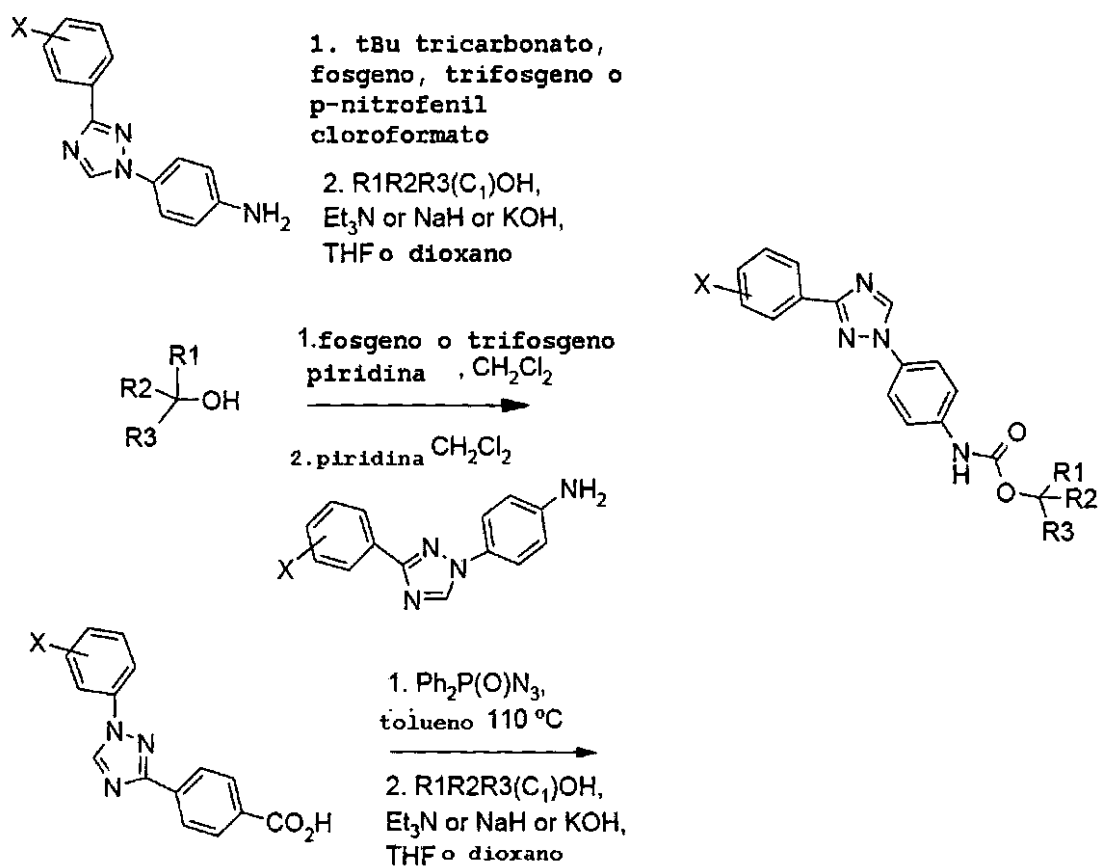
intermediario de acetal, por hidrólisis y cierre del anillo.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE ENLAZADOS DE
(TIO) CARBAMATO

Los compuestos enlazados de carbamato- o de tio-carbamato pueden ser preparados de las correspondiente aril aminas mediante la conversión, tanto en un isocianato, isotiocianato como en *p*-nitrofenil carbamato, seguido por un tratamiento con el alcohol apropiado (ROH) y una base orgánica o inorgánica en un solvente adecuado tal como el tetrahidrofurano (THF), a temperaturas entre los 0 y 100 ° C. Alternativamente, el carbamato puede ser formado desde un cloroformato, generado desde un alcohol (ROH) mediante el tratamiento con trifosgeno en la presencia de una base tal como la piridina, seguido por la reacción con una amina apropiada.

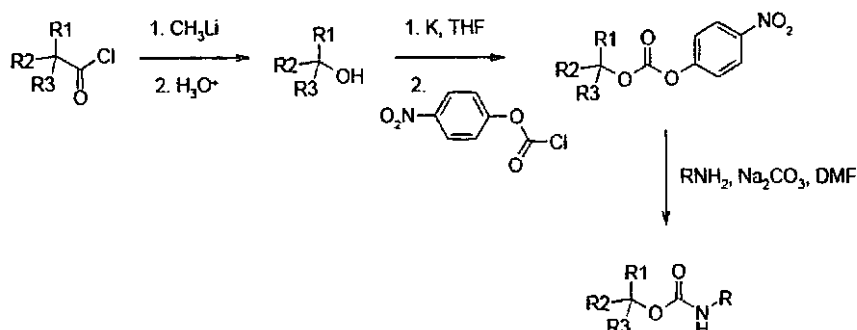
Un intermediario de isocianato puede ser generado desde el ácido carboxílico mediante el tratamiento con una fuente de azida tal como difenilfosforil azida (DPPA). La acil azida luego puede ser hecha experimentando una reconfiguración Curtius, mediante el calentamiento a 110 °C en tolueno, y tratando el isocianato resultante con un alcohol apropiado y una base tal como se describió más arriba para generar el carbamato. El ácido carboxílico precursor puede ser preparado vía la oxidación de un

aldehído, utilizando las condiciones que se describen en el Ejemplo 18, vía una hidrólisis básica de un nitrilo (por ejemplo el 4-(1(4-trifluórometoxifenil)-1,2,4-triazol-3-il)-benzonitrilo tal como se describió en el Ejemplo 10), o vía una hidrólisis ácida de un nitrilo utilizando cualquiera de una variedad de condiciones que se describen en la literatura.

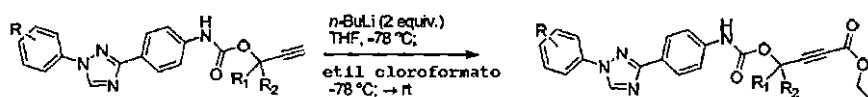


Los carbamatos pueden también ser preparados vía los nitrofenil carbonatos tal como se muestra más abajo y como fue demostrado por McClure y Sieber en *Heteroat. Chem.* 2000, 11, 192. La reacción de un carbinol terciario con un potasio de metal, seguido por la adición de p-nitrofenil cloroformato, proporciona el p-nitrofenil carbonato

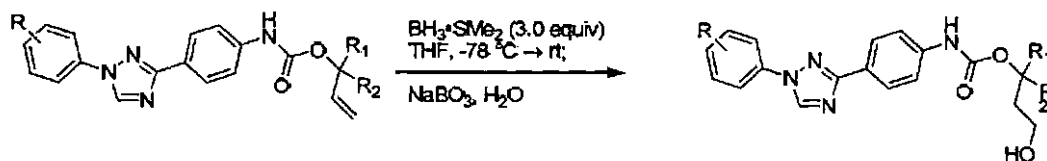
deseado. La subsecuente reacción del carbonato con una amina en la presencia de carbonato de sodio en DMF suministra el carbamato.



Los alquínil carbamatos pueden ser, adicionalmente, funcionalizados mediante la desprotonización con una base, tal como el *n*-butil litio, en un solvente polar aprótico, tal como el THF, seguido por la reacción con etil cloroformato para proporcionar la alquina substituida.



Los carbamatos que contienen alquenos pueden ser, adicionalmente, funcionalizados vía la oxidación de hidroboración con un complejo de borano-dimetil sulfuro, seguido por un tratamiento con perborato tetrahidrato de sodio.



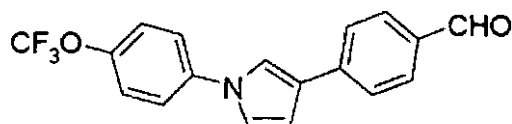
EJEMPLOS

Los ejemplos están con el propósito de ilustración y no deben ser interpretados como que limitan la invención revelada en este documento a solo las realizaciones que se revelan en estos ejemplos.

El material de inicio, los reactivos y solventes, los cuales pueden ser obtenidos de fuentes comerciales, fueron utilizados sin una posterior purificación. Los solventes anhidros fueron comprados con la marca Sure/Seal™ de la Cia. Aldrich y se usaron tal como fueron recibidos. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover Unimelt o en un Sistema de Punto de Fusión OptiMelt Automático de la Cia. Sanford Research Systems y están sin corregir.

Los ejemplos 1-55 ilustran la preparación de moléculas adicionales que son útiles para hacer varias realizaciones de esta invención.

Ejemplo 1: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola-3-il]-benzaldehído.



Paso 1. 1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola. El compuesto fue preparado de acuerdo con Colotta y colaboradores *J. Med. Chem.* 2006, 49, 6015. Una solución de 4-trifluórmtoxifenil amina (500 miligramos (mg), 2,82

milimoles (mmol), 1,00 equivalente (eq)) y 2,5-dietoxi tetrahidrofurano (452 mg, 2,82 mmol, 1,00 eq) en ácido acético glacial (20 mililitros (mL)) se calentó a 90 °C durante 1 hora (h) antes de ser secado sobre un gel de sílice. El residuo fue, luego, hecho lechada en un reflujo de hexano, se filtró en caliente, y se concentró hasta secarlo completamente suministrando el intermediario deseado (519 mg, 81%).

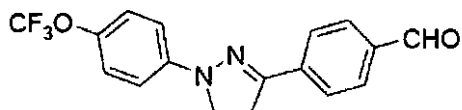
Paso 2. 3-Bromo-1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola.

El compuesto fue preparado de acuerdo con Bray y colaboradores *J. Org. Chem.* 1990, 55, 6317. A una solución de 1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola (519 mg, 2,29 mmol, 1,00 eq) en THF (250 mL) a -78 °C le fue agregado 0,05 M a una solución de N-bromosuccinimida (NBS; 408 mg, 2,29 mmol, 1,00 eq) en THF por más de 45 minutos (min). El recipiente se calentó lentamente a la temperatura ambiente antes de su concentración para suministrar la bromopirrola cruda, la cual mostró que consistía en un 55 por ciento del intermediario deseado mediante GC-MS. El material fue utilizado en la subsecuente reacción sin una posterior purificación.

Paso 3. 4-[1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola-3-il]-benzaldehído. Una suspensión de 3-bromo-1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-pirrola crudo (356 mg, 1,26 mmol, 1,00 eq), ácido 4-formilfenil borónico (283 mg, 1,89 mmol,

1,50 eq), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (27 mg, 0,04 mmol, 0,03 eq), 2 M de Na_2CO_3 (ac) (1,26 mL, 2,52 mmol, 2,0 eq), y 1,4-dioxano (5 mL) fueron calentados a 150 ° C en un envase de reacción de microondas durante 45 minutos. La solución enfriada se diluyó luego con EtOAc (20 mL), se filtró sobre Celite®, se concentró hasta secarlo completamente, y se purificó vía cromatografía (2:2:1, hexano:EtOAc:acetona) para suministrar el intermediario deseado (79 mg, 21%).

Ejemplo 2: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-benzaldehído.



Paso 1. 1-(4-Trifluórmtoxifenil)-pirazolidin-3-ona:
El compuesto fue preparado de acuerdo con Rees y Tsoi Chem. Commun. 2000, 415. Una suspensión de hidrocloreuro de (4-trifluórmtoxifenil)-hidrazina (300 mg, 1,32 mmol, 1,00 eq), 3-cloropropionil cloruro (167 mg, 1,32 mmol, 1,00 eq), y PS-DIEA (1,30 gramos (g), 5,28 mmol, 4,00 eq) en THF (20 mL) fue agitado a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución fue entonces filtrada, se concentró hasta secarla completamente, y se purificó vía cromatografía (2:2:1, hexano:EtOAc:acetona) para suministrar el intermediario deseado (120 mg, 37%).

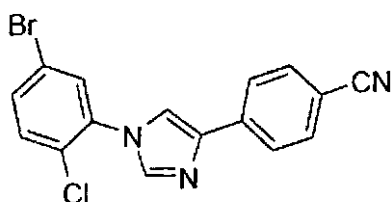
Paso 2. 3-cloro-1-(4-trifluórometoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazola: El procedimiento general fue tomado de Wang y colaboradores *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 2631. A una solución de 1-(4-trifluórometoxifenil)-pirazolidin-3-ona (120 mg, 0,49 mmol, 1,00 eq) en tolueno (20 mL) se le agregó lentamente fosforil cloruro (22,5 mg, 1,47 mmol, 3,00 eq). La mezcla fue luego calentada a 80 °C durante 1 hora antes de ser enfriada a temperatura ambiente y se extinguió con H₂O (10 mL). El recipiente fue agitado bajo una atmósfera de nitrógeno (N₂) durante 8 horas antes que el producto se extrajera en EtOAc (200 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. La GC-MS probó el 88 por ciento de formación del intermediario deseado, que fue utilizado en las reacciones subsecuentes sin una posterior purificación.

Paso 3. 4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-3-il]-benzaldehído:

Una suspensión de 3-cloro-1-(4-trifluórometoxifenil)-4,5-dihidro-1-H-pirazola (114 mg, 0,43 mmol, 1,00 eq), ácido 4-formilfenil borónico (97 mg, 0,65 mmol, 1,50 eq), bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro (10 mg, 0,01 mmol, 0,03 eq), 2 M de Na₂CO₃ (ac) (0,43 mL, 0,86 mmol, 2,0 eq), y 1,4-dioxano (5 mL) se calentaron a 150 °C en un envase de reacción de microondas durante 45 minutos. La solución enfriada se diluyó luego con EtOAc (20 mL), se

filtró sobre Celite®, se concentró hasta secarla, y se purificó vía cromatografía (2:2:1, hexano:EtOAc:acetona) para suministrar el intermediario deseado (50 mg, 0.15 mmol, 31%).

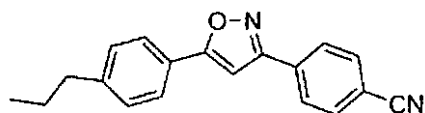
Ejemplo 3: Preparación de 4-[1-(5-bromo-2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il]-benzonitrilo.



El compuesto fue preparado de acuerdo con Liu y colaboradores *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10135. 4(1H-Imidazol-4-il)-benzonitrilo (75 mg, 0.44 mmol; preparado de 4-(2-bromo-acetil)benzonitrilo utilizando el método de Lynch y colaboradores *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 11030), 4-bromo-1-cloro-2-yodo benceno (169 mg, 0,532 mmol), Cs_2CO_3 (577 mg, 1,77 mmol), CuI (3 mg, 0,013 mmol), 8-hidroxiquinolina (2 mg, 0,013 mmol), y DMF/ H_2O (2 mL; 10:1 solución) fueron combinados en un envase de reacción de micro-ondas CEM de 10 mL configurado con barra de agitación magnética y fue sometida a irradiación por microondas a 150 °C durante 30 minutos. Los contenidos fueron filtrados luego y concentrados hasta secar completamente suministrando el intermediario 5-bromo-2-clorofenil)-1H-imidazol-4-il] benzonitrilo (68 mg, 43%).

52

Ejemplo 4: Preparación de 4-[5-(4-propilfenil)-isoxazol-3-il]-benzonitrilo.



Paso 1. 4-(Hidroxiiminometil)-benzonitrilo. El compuesto fue preparado de acuerdo con Biasotti y colaboradores *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 2247. Una suspensión de 4-formilbenzonitrilo (500 mg, 3,81 mmol, 1,00 eq), hidrocloruro de hidroxilamina (290 mg, 4,19 mmol, 1,10 eq), y acetato de sodio (1,56 g, 19,05 mmol, 5,00 eq) en MeOH (50 mL) se calentó a 70 ° C durante 4 horas antes de la concentración hasta secarlo completamente. El residuo fue luego hecho lechada en Et₂O, se filtró, y se concentró para suministrar el intermediario deseado (496 mg, 3,39 mmol, 89%).

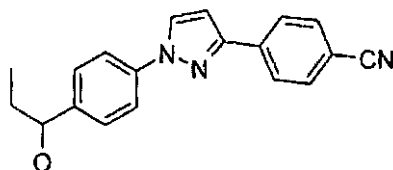
Paso 2. 4-(Hidroxi-imino-bromometil)-benzonitrilo. El compuesto fue preparado de acuerdo con Tanaka y colaboradores *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1984, 57, 2184. Una solución a 0,05 M de NBS (724 mg, 4,07 mmol, 1,20 eq) en CH₂Cl₂ se agregó mediante un goteo a 0 ° C una solución de 4-(hidroxiiminometil)-benzonitrilo (496 mg, 3,39 mmol, 1,00 eq) en CH₂Cl₂ (50 mL). La solución se calentó a una temperatura ambiente antes de ser partida volumétricamente entre dos diferentes frascos de reacción. Cada frasco fue

S}

luego concentrado y los residuos crudos fueron utilizados sin una posterior purificación.

Paso 3. 4-[5-(4-Propilfenil)-isoxazol-3-il]-benzonitrilo. Una solución de 4-(hidroxiimino-bromometil)-benzonitrilo (381 mg, 1,70 mmol), trietilamina (0,71 mL, 5,10 mmol, 3,0 eq), y 1-etinil-4-propilbenceno (1,23 g, 8,50 mmol, 5,0 eq) en tolueno (20 mL) se calentó a 100 °C durante 1 hora antes de la concentración hasta secarlo. La purificación vía la cromatografía de fase normal suministró el intermediario deseado (108 mg, 22%).

Ejemplo 5: Preparación de 4-{1-[4-(1-hidroxipropil)-fenil]-1H-pirazol-3-il}benzonitrilo.

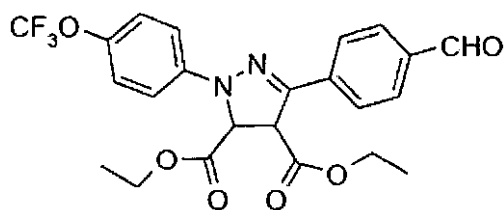


Paso 1. 3-(4-Cianofenil)pirazola. A un frasco de fondo redondo equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo se agregaron p-cianoacetofenona (5 g, 34,44 mmol) y dimetilformamida dimetilacetal (DMF-DMA; 40 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 5 horas antes de la concentración bajo presión reducida suministró el intermediario de dimetilaminoacrilol benzonitrilo crudo. El residuo fue luego suspendido en un volumen mínimo de EtOH (~20 mL), se cargó con monohidrato de hidrazina (1,67 mL, 34,4 mmol), y se calentó a 80 °C durante 30 minutos

antes de la concentración. El material de 3-(4-cianofenil)pirazola crudo (5,59 g, 33 mmol, 96%) que fue aislado fue de pureza suficiente para usar en la reacción subsecuente.

Paso 2. 4-[1-(4-Propionil-fenil)-1H-pirazol-3-il]-benzonitrilo. 4-(1H-Pirazol-3-il)-benzonitrilo (100 mg, 0,591 mmol), 1-(4-bromofenil)-propan-1-ona (126 mg, 0,591 mmol), Cs_2CO_3 (770 mg, 2,364 mmol), CuI (4 mg, 0,018 mmol), 8-hidroxiquinolina (3 mg, 0,018 mmol), y DMF/ H_2O (2 mL; 10:1 solución) fueron combinados en un envase de reacción de micro-ondas CEM de 10 mL configurado con barra de agitación magnética y fue sometido a irradiación de micro-ondas a 150 ° C durante 30 minutos. Los contenidos fueron luego filtrados y se concentraron hasta secarlo completamente suministrando el nitrilo (158 mg, 0,508 mmol, 86%).

Ejemplo 6: Preparación del dietil éster del ácido 5-(4-formilfenil)-2-(4-trifluórometoxifenil)-3,4-dihidro-2H-pirazola-3,4-dicarboxílico.



Paso 1. Preparación de 4-[(4-trifluórometoxifenil)-hidrazonometil]-benzaldehído.

SS

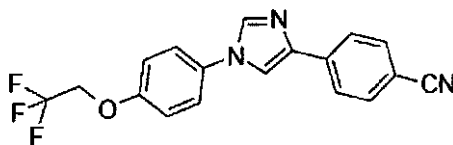
El compuesto fue preparado de acuerdo con Paulvannan y colaboradores *Tetrahedron*, 2000, 56, 8071. A una solución agitada de benceno -1,4-dicarbaldehído (1,50 g, 11,2 mmol, 1,0 eq) en i-PrOH (250 mL) fue agregado hidrocloreuro de 4-trifluórmetoxi)fenilhidrazina (2,55 g, 11,2 mmol, 1,0 eq) en forma de porciones durante 5 minutos. La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora antes de la concentración hasta secarlo completamente y purificación vía cromatografía (2:2:1 hexano:EtOAc:acetona) para suministrar el intermediario (2.48 g, 72%).

Paso 2. Síntesis de clorohidrazona. El intermediario fue preparado de acuerdo con Lokanatha Rai y Hassner *Synth. Commun.* 1989, 19, 2799. Una solución de 4-[(4-trifluórmetoxifenil)-hidrazonometil]-benzaldehído (2,48 g, 8,05 mmol, 1,00 eq) y N-clorosuccinimida (1,61 g, 12,08 mmol, 1,5 eq) en i-PrOH (100 mL) se calentó a 80 °C durante 1 hora. La solución fue luego enfriada y volumétricamente partida en forma pareja entre seis diferentes envases de reacción que cada uno contenía 1,34 mmol del intermediario.

Paso 3. Síntesis de pirazolina. Los compuestos se prepararon de acuerdo con Paulvannan y colaboradores *Tetrahedron* 2000, 56, 8071. A cada envase de reacción se agregó trietilamina (0,56 mL, 4,02 mmol, 3,00 eq) y los respectivos acrilatos (6,70 mmol, 5,00 eq). La mezcla de la reacción fue luego calentada a 70 ° C durante 90 minutos

antes de la concentración hasta secar y purificación vía cromatografía (2:2:1 hexano:EtOAc:acetona).

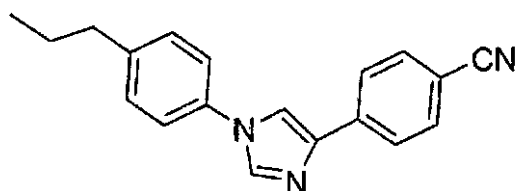
Ejemplo 7: Preparación de 4-(1-[4-(2,2,2-trifluóretoxi)-fenil]-1H-imidazol-4-il}benzonitrilo.



4-(2-Bromoacetil)-benzonitrilo (58 mg, 0,21 mmol) y 4-(2,2,2-trifluóretoxi)fenilamina (50 mg, 0.21 mmol) fueron combinados en un frasco de 100 mL Erlenmeyer configurado con barra de agitación magnética. Los contenidos fueron disueltos en EtOH (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. El intermediario crudo fue luego transferido a un frasco de fondo redondo de 100 mL que contiene KSCN (21 mg, 0,21 mmol) y HCL concentrado (18 μ L, 0,21 mmol). El recipiente se calentó a 80 °C durante 1 hora antes que sus contenidos fueron vertidos en 5 mL de una solución 1:1 H₂O/NH₄H. Se permitió que la solución reposara durante 24 horas, y luego el sólido se filtró y se lavó con éter para suministrar el intermediario imidazolatiol (32 mg, 0,086 mmol, 33%). Una solución acuosa de HNO₃ 1,35 mL, 0,387 mmol) y KNO₃ (1 mg, 0,003 mmol) fue luego agregada mediante un goteo durante 10 minutos a una suspensión de imidazolatiol en ácido acético (2 mL). Luego de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente la

solución fue vertida en hielo triturado y se neutralizó (pH = 7) con 0,1 N de hidróxido de sodio (NaOH, ac). El nitrilo fue aislado por filtración al vacío y se secó en un vacío a 45 ° C horno durante 12 horas (23 mg, 78%), mp 179 °C.

Ejemplo 8: Preparación de 4-[1-(4-propilfenil)-1H-imidazol-4-il]-benzonitrilo.

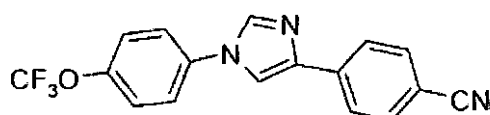


Se agregó 4-propilanilina (2,70 g, 20 mmol) mediante un goteo a una solución de 4-ianofenacil bromuro (2,20 g, 10 mmol) en DMF (5 mL). Esta solución luego se agregó a formamida caliente (180 °C) (20 mL) durante 5 min, y la solución combinada se permitió que agitara a 180 °C durante 2 horas. La solución enfriada luego fue vertida en hielo (100 mL), y se extrajo con éter (2 x 75 mL). Luego del secado y la concentración, el aceite resultante oscuro se purificó por cromatografía (3:1:2 hexanos:EtOAc:CH₂Cl₂). El primer producto (510 mg) fue identificado como 4-(5-propil-1H-indol-3-il)-benzonitrilo, mp 140 °C. La segunda fracción (275 mg) fue luego identificada como la imidazola deseada: mp 133 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,38 (d, J = 4

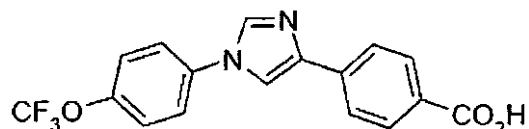
Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 8,9$ Hz, 2H), 1,68 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); ESIMS m/z 288,1 (M+H).

Ejemplo 9: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-benzonitrilo.



Se agregó 4-Trifluórmtoxianilina (2,20 g, 12,4 mmol) mediante un goteo a una solución de 4-cianofenacil bromuro (1,50 g, 6,7 mmol) en DMF (5 mL). Esta solución luego se agregó a formamida caliente (180 °C) (20 mL) durante 5 min, y la solución combinada se permitió que agitara a 180 °C durante 2 horas. La solución enfriada fue vertida luego en hielo (100 mL), y se extrajo con éter (2 x 75 mL). Luego del secado y la concentración el semi-sólido resultante fue cristalizado desde MeOH/H₂O. Una segunda recrystalización de MeOH/H₂O quitó las trazas de la impureza de formanilida y suministró el producto puro (200 mg): mp 155 °C. Anal. Calcd. durante C₁₇H₁₀F₃N₃O: C, 62,01; H, 3,06; N, 12,76. Encontrado: C. 61,53; H, 3,13; N, 12,55.

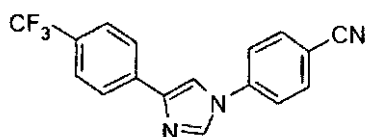
Ejemplo 10: Preparación del ácido 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-benzoico



Una solución de nitrilo (1,1 g, 3,3 mmol) en EtOH (5 mL) y agua (2 mL) fue tratada con NaOH (1 g, 20 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante 6 horas. Luego se enfrió y se hizo ácida con 1 N de HCl, y el sólido resultante color blanco se filtró y se secó con aire para dar el ácido (1,1 g) como un sólido de color gris claro: mp 230 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11,4 (s, 1H), 7,90 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Ejemplo 11: Preparación de 4-[4-(4-trifluórometilfenil)-1H-imidazol-1-il]-benzonitrilo.

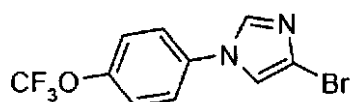


4-Trifluórometilfenil imidazola (4,0 g, 19 mmol), 4-flúorbenzonitrilo (1,2 g, 8,5 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) fueron combinados en DMSO (15 mL) y se calentaron a 100 °C durante 6 horas. La solución enfriada fue luego vertida en agua (100 mL), y el sólido resultante

se filtró y se secó con aire para dar la imidazola nitrilo (4,65 g) como un sólido de color blanco: mp 252 °C;

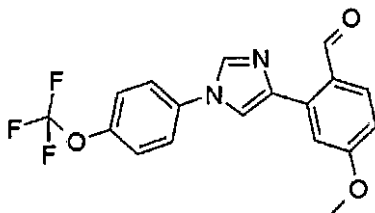
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,85 (d, 2 H), 7,72 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H); ESIMS m/z 314,1 (M+H), Anal. Calcd. durante $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$: C, 65,18; H, 3,22; N, 13,41. Encontrado: C, 64,49; H, 3,23; N, 13,08.

Ejemplo 12: Preparación de 4-bromo-1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-imidazola.



Un frasco de fondo redondo fue cargado con 4-bromoimidazola (1,15 g, 7,81 mmol), CuI (0,07 g, 0,36 mmol), 8-hidroxiquinolina (0,05 g, 0,36 mmol), carbonato de cesio (3,39 g, 10,4 mmol) y 4-trifluórmtoxiiodo benceno (1,50 g, 5,21 mmol). Una mezcla 10:1 de DMF (15 mL) y HO (1,5 mL) fue agregada a la mezcla de la reacción, y la solución se calentó a 130 °C durante 4 horas. La mezcla de la reacción fue luego diluida con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua, cloruro de amonio (saturado), agua y bicarbonato de sodio. Los orgánicos fueron secados sobre MgSO_4 , se filtraron y se purificaron en una columna de fase reversa para dar la imidazola (820 mg) como un sólido de color blanco: mp 139-141 °C; ESIMS m/z 308,0 (M+H).

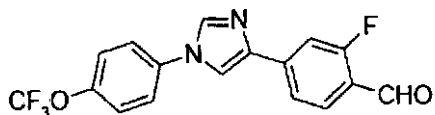
Ejemplo 13: Preparación de 4-metoxi-2-[1-(4-trifluórmetoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-benzaldehído.



4-Bromo-1-(4-trifluórmetoxifenil)-1H-imidazola (100 mg, 0,326 mmol), ácido 2-formil-5-metoxifenilborónico (73 mg, 0,41 mmol), bis(trifenilfosfina)paladio dicloruro (2 mg, 0,003 mmol), bicarbonato de sodio (49 mg, 0,59 mmol) y 1:1 DME/H₂O (8:8 mL) fueron combinados y se agregaron a un envase de micro-ondas. La mezcla de la reacción se calentó en el micro-ondas con agitado a 100 °C durante 12 minutos. El micro-ondas tomó 5 minutos para alcanzar los 100° C, luego se mantuvo a 100 °C durante 12 min, y fue luego enfriada. TLC (1:1 EtOAc:ciclohexano) mostró la presencia de los materiales de inicio, de esta manera la muestra fue calentada a 100 °C durante 8 minutos. En el momento del enfriado, se formó un precipitado; este fue filtrado y lavado con agua para suministrar un sólido de color gris (86 mg): ESIMS m/z 363,0 (M+H).

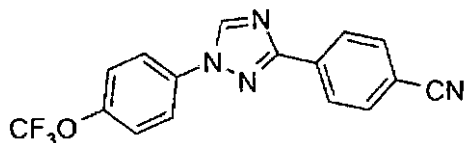
El intermediario siguiente fue también preparado utilizando este procedimiento:

Ejemplo 14: Preparación de 2-flúor-4-[1-(4-trifluórmetoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-benzaldehído.



ESIMS m/z 351,0 (M+H).

Ejemplo 15: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo.

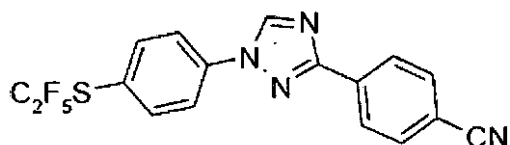


Paso 1. 4-(1H-[1,2,4]Triazol-3-il)-benzonitrilo. Se utilizó el procedimiento general delineado por Lin y colaboradores (*J. Org. Chem.* 1979, 44, 4163) durante la preparación de 3-(4-nitrofenil)-1H[1,2,4]triazola. Se disolvió 4-cianobenzamida (21,63 g, 0,148 mol) en DMFDMA (100 mL) y fue agitado a reflujo bajo N_2 durante 8 horas. La mezcla se concentró hasta secar y se suspendió en AcOH (50 mL). El recipiente fue luego cargado con monohidrato de hidrazina (7,18 mL, 0,148 mmol) y se agitó a reflujo durante 1 hora antes de la concentración. El benzonitrilo deseado 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il) se obtuvo en el 98 por ciento de pureza por trituration con Et_2O seguido por la filtración (12,17 g, 0.072 mol, 48%).

Paso 2. 4-[1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo. La triazola (70 mg, 0,41 mmol), 1-iodo-4-trifluórmtoxi benceno (142 mg, 0,493

mmol), Cs_2CO_3 (535 mg, 1,644 mmol), CuI (3 mg, 0,012 mmol), 8-hidroxiquinolina (2 mg, 0,012 mmol), y $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$ (2 mL; 10:1 solución) se combinaron en un envase de reacción de Micro-ondas CEM de 10 mL configurado con barra de agitación magnética y fue sometido a irradiación por micro-ondas a 150 °C durante 30 minutos. Se filtraron luego los contenidos y se concentraron hasta secarlos completamente suministrando el intermediario de 1,3-difenil triazola (18 mg, 13%).

Ejemplo 16: Preparación de 4-[1-(4-pentaflúoretilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il] benzonitrilo.



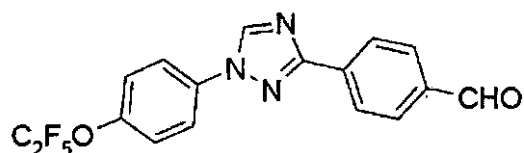
Paso 1. 1-Bromo-4-pentaflúoretilsulfanilbenceno. El compuesto del título fue preparado utilizando condiciones de perfluoralquilación originalmente descriptas por Popov y colaboradores J. *Fluorine Chem.* 1982, 21, 365. A una solución de 4-bromobencenotiol (500 mg, 2,64 mmol, 1,00 eq) y cloruro de trietilbencil amonio (60 mg, 0,26 mmol, 0,10 eq) en 10 mL de 1:1 $\text{Et}_2\text{O}/\text{NaOH}$ (25 por ciento ac) a 0 °C se burbujeó gas de 1,1,1,2,2-pentaflúor-2-iodoetano durante 30 minutos (> 5 eq). Durante este tiempo se dirigió una lámpara UV al envase de la reacción mientras la temperatura se mantuvo por debajo de los 10 °C por el uso intermitente

de un baño de hielo. Los contenidos fueron luego calentados a temperatura ambiente, se extrajo en Et₂O (300 mL), se secó (MgSO₄), y se concentró bajo presión reducida. Una porción de este material crudo fue utilizado en las reacciones subsecuentes sin una posterior purificación (200 mg residuo: 120 mg producto, 0,39 mmol, 1,2 eq).

Paso 2. 4-[1-(4-Pentafluoretilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo.

El acople con 4-(1H-[1,2,4]triazol-3-il)-benzonitrilo como se describió anteriormente suministró 4-[1-(4-pentafluoretilsulfanilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo (70 mg, 46%).

Ejemplo 17: Preparación de 4-[1-(4-pentafluoretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzaldehído.



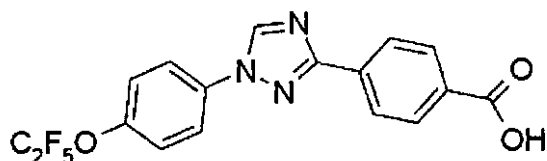
Paso 1. Una solución de 3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola (4,85 g, 30,5 mmol), 4-bromofenil pentafluoretil éter (10,0 g, 34,4 mmol), Cs₂CO₃ (25 g, 77 mmol), CuI (1,25 g, 6,5 mmol) y 8-hidroxiquinolina (0,35 g, 2,4 mmol) en 9:1 DMF/H₂O (50 mL) se agitó vigorosamente y se calentó a 130 °C (temperatura interna) durante 20 horas. La solución luego se enfrió, fue vertida en agua, y se acidificó con 2 N de HCl hasta un pH 2. El éter (250 mL) luego se agregó y

la solución fue agitada y se filtró antes de separar las capas. La capa orgánica se secó y se concentró, y el sólido gomoso resultante se calentó con hexanos (100 mL). La capa de hexano caliente se decantó del residuo insoluble, la solución resultante se enfrió a 0 °C y el sólido precipitado se filtró y se secó con aire para suministrar 1-(4-pentafluoretiloxi-fenil)3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola (7,0 g, 61 por ciento basado en la triazola de inicio) como un sólido de color blancuzco: mp 130-132 °C; ESIMS m/z 370.8 (M+H).

Paso 2. El producto del Paso 1 (7,0 g, 18,7 mmol) fue disuelto en acetonitrilo (200 mL) y se agitó a temperatura ambiente mientras se agregó nitrato de amonio cérico (32 g, 58 mmol) en agua (60 mL) en porciones durante 10 minutos. La solución luego se calentó a reflujo durante 4 horas, fue enfriada, y fue diluida con agua (200 mL). La solución se extrajo con éter (2 x 200 mL), y la capa orgánica combinada fue secada y se concentró para dar un aceite naranja. Este material fue disuelto en dioxano (40 mL) y fue tratada con una solución de KOH (5 g, 90 mmol) en agua (20 mL). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas, fue luego enfriada y fue diluida con agua (100 mL). El aldehído fue precipitado y fue recolectado mediante filtración. La recristalización de MeOH/H₂O suministró el aldehído puro como un sólido de color blanco (2,2 g, 30%): mp 137-144 °C.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,0 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 9$ Hz, 2H); ESIMS m/z 384,2 ($M+H$).

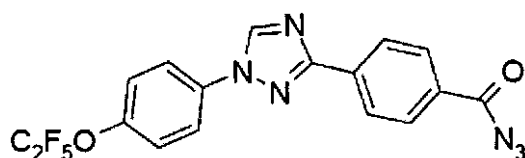
Ejemplo 18: Preparación del ácido 4-[1-(4-pentafluoretiloxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoico.



Una solución de 4-[1-(4-pentafluoretiloxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzaldehído (1,7 g, 4,4 mmol), bromato de sodio (2,1 g, 13,9 mmol) y bisulfato de sodio (0,53 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se calentó a reflujo durante 5 horas, durante cuyo tiempo se formó un voluminoso precipitado. La solución fue luego enfriada y fue vertida en agua (100 mL), se filtró, y se secó para suministrar el ácido (1.67 g) como un sólido de color blanco: mp 225 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,5 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 9$ Hz, 2H); ESIMS m/z 399,2 ($M+H$).

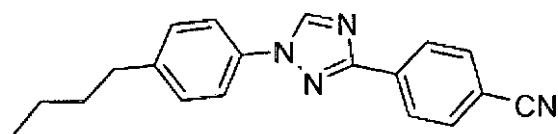
Ejemplo 19: Preparación de 4-[1-(4-pentafluoretiloxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida.



Una solución de ácido 4-[1-(4-pentafluoretiloxi-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoico (1,67 g, 4,2 mmol), difenilfosforil azida (1,26 g, 4,58 mmol) y trietilamina (0,5 g, 5 mmol) en t-BuOH seco (10 mL) se calentó a 75 °C durante 90 min, resultando en la disolución del material de inicio y la subsecuente precipitación del azida. La solución enfriada fue luego vertida en hielo (10 g), y la mezcla resultante se filtró y se secó para suministrar el azida (0,80 g) como un sólido de color blanco: mp 112-115 °C dec;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9$ Hz, 2H); ESIMS m/z 425 (M+H).

Ejemplo 20: Preparación de 4-[1-(4-butilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo.



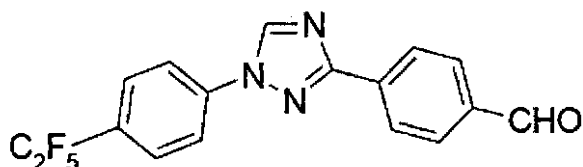
Una solución de 4-n-butil fenil hidrazina (1,0 g, 5 mmol) y 4-cianobenzaldehído (0,8 g, 6,0 mmol) en i-PrOH (15 mL) se calentó en un baño de vapor durante 2 horas y luego se enfrió y diluyó con agua (5 mL). El sólido resultante naranja se filtró y se secó con aire para dar la hidrazona (1,30 g) como un sólido de color amarillo, mp 107 °C. Una solución de esta hidrazona (1,1 g, 4,0 mmol) y NCS (0,67 g, 5 mmol) en i-PrOH (20 mL) fue agitada bajo nitrógeno a

temperatura ambiente durante 2 horas, durante cuyo tiempo el sólido original fue disuelto y se formó un nuevo sólido. La solución naranja resultante fue luego tratada con tetrazola (0,45 g, 6,4 mmol) y trietilamina (960 μ L, 7,0 mmol). La solución naranja resultante se calentó a reflujo durante 2 horas.

La solución fue luego enfriada, fue diluida con agua (25 mL), se extrajo con EtOAc, se secó, se concentró, y se purificó por cromatografía (Biotage, 4:1 hexano:EtOAc) para dar la triazola (0,42 g, 35%) como un sólido de color blancuzco: mp 124 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,70 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H); ESIMS m/z 303,1.

Ejemplo 21: Preparación de 4-[1-(4-pentafluoretil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzaldehído.



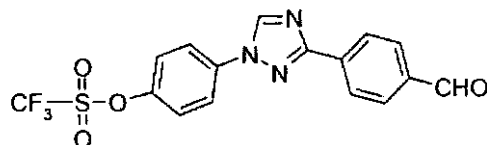
Paso 1. 1-(4-pentafluoretil-fenil)-3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola. Pentafluoretil ioduro (521 mg, 2,12 mmol) fue condensado en un frasco que contiene 1-bromo-4-iodobenceno (300 mg, 1,06 mmol), polvo de cobre(0) (135 mg,

,.12 mmol), y DMSO (5 mL). El frasco fue luego sellado y fue sometido a irradiación por microondas a 150 °C durante 60 minutos. La GC-MS probó que la consumición del material de inicio rindió tanto al intermediario de 1-bromo-4-pentafluoretilbenceno como el 1-iodo-4-pentafluoretilbenceno. La mezcla (1,06 mmol) fue transferida a un frasco de fondo redondo de 250 mL y se agregaron 3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola (169 mg, 1,06 mmol), Cs₂CO₃ (1,38 g, 4,24 mmol), CuI (202 mg, 1,06 mmol), 8-hidroxiquinolina (2 mg, 0,011 mmol), y DMF/H₂O (12 mL; 10:1 solución). La solución fue agitada a reflujo a 160° C durante 6 horas. Sobre la terminación, los contenidos enfriados se derramaron en H₂O y se permitió la precipitación durante 1 hora. El precipitado fue recolectado por filtración al vacío y se secó durante toda la noche en un horno al vacío a 45 ° C. El intermediario crudo de 1-(4-pentafluoretilfenil)-3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola fue utilizado en el paso 2 sin una posterior purificación.

Paso 2. Oxidación del aldehído. El nitrato de amonio cérico (IV) (3,32 g, 4,24 mmol) y el intermediario del Paso 1 fueron combinados en un frasco de fondo redondo con acetonitrilo y agua (20 mL; 1:1). La solución fue agitada a reflujo a 110 °C durante 4 horas, suministrando una mezcla de los intermediarios de 3-(4-nitro-oximatil-fenil)-1-(4-

pentafluoretil-fenil)-1H-[1,2,4]triazola y 4[1-(4-pentafluoretil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzaldehído. El acetonitrilo fue eliminado bajo vacío y los precipitados del intermediario crudo fueron recolectados mediante filtración. El material fue luego combinado con KOH en polvo (178 mg, 3,18 mmol) en dioxano y agua (10 mL; 1:1) y fue agitado a reflujo a 105 °C durante 90 minutos antes que el dioxano fuera eliminado bajo vacío permitiendo la precipitación del intermediario desde el agua. El intermediario 4-[1-(4-pentafluoretil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzaldehído fue recolectado mediante filtración (35 mg, 0,095 mmol, 9 por ciento total del 4-tolil triazola).

Ejemplo 22: Preparación del fenil éster del ácido trifluormetanosulfónico 4-[3-(4-formil-fenil)[1,2,4]triazol-1-il].

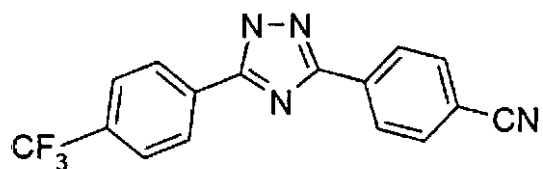


Paso 1. 1-(4-Metoxifenil)-3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola fue preparado acoplando 3-p-tolil-1H-[1,2,4]triazola con 4-iodoanisola bajo las condiciones descriptas en el Paso 1 del ejemplo previo. Este material fue luego demetilado utilizando las condiciones descriptas en Hitchcock y colaboradores Synlett 2006, 2625. El tribromuro de borón (1 M solución en hexanos; 1,67 mL, 1,67 mmol) fue agregado

mediante un goteo a una solución de 1-(4-metoxifenil)-3-p-tolil-1H[1,2,4]triazola (300 mg, 1,28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 ° C bajo N_2 . Después que se completó la adición, el recipiente se calentó a temperatura ambiente antes del reflujo a 40 °C durante 6 horas. Los contenidos enfriados luego se extinguieron con H_2O antes de la remoción de CH_2Cl_2 y se partió entre EtOAc y agua. La capa orgánica fue recolectada, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se concentró, y se purificó vía cromatografía (3:1:1, hexanos:EtOAc:acetona) para suministrar el intermediario de 4-(3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-fenol (219 mg, 0,872 mmol, 68%). El anhídrido trifluórometanosulfónico (0,16 mL, 0,96 mmol) fue agregado mediante un goteo a una solución de fenol y 4-tert-butil-2,6-dimetilpiridina (142 mg, 0,872 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C bajo N_2 . El recipiente se calentó a temperatura ambiente antes que el solvente fuera eliminado bajo presión reducida y el residuo se purificó vía cromatografía (2:2:1, hexanos:EtOAc:acetona) suministrando el intermediario fenil éster del ácido 4-(3-p-tolil-[1,2,4]triazol-1-il)-trifluórometano sulfónico (304 mg, 0,794 mmol, 91%).

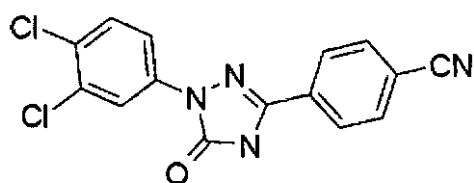
Paso 2. La oxidación del intermediario 4-metil de arriba al aldehído correspondiente se llevo a cabo utilizando nitrato de amonio cérico (IV) bajo las condiciones descriptas en el Paso 2 del ejemplo previo.

Ejemplo 23: Preparación de 4-[5-(4-trifluórmetilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo.



El tereftalonitrilo (115 mg, 0,90 mmol), la hidrazina del ácido 4-trifluórmetilbenzoico (92 mg, 0,450 mmol), K_2CO_3 (31 mg, 0,225 mmol), y n-butil alcohol (~2 mL) fueron combinados en un frasco de reacción de 10 mL de Microondas CEM configurado con barra de agitación magnética y fue sometido a irradiación por microondas a 150 °C durante 30 minutos. Los contenidos fueron luego filtrados y se concentraron hasta secarlos completamente. La cromatografía (3:1 hexanos/EtOAc) suministró el nitrilo 1,2,4-triazola (72 mg, 0,230 mmol, 51%).

Ejemplo 24: Preparación de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo.



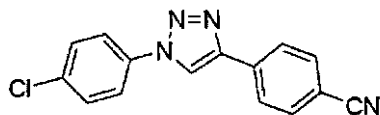
Paso 1. Ácido 4-cianofenil-oxo-acético. Un frasco de fondo redondo equipado con un agitador mecánico y condensador de reflujo fue cargado con p-cianoacetofenona (5 g, 34,44 mol), SeO_2 (9,55 g, 86,1 mmol), y piridina

(~100 mL). La mezcla fue agitada a reflujo durante 6 horas antes que los precipitados fueran removidos mediante filtración y el filtrado fue cargado con un 10 por ciento de HCl (ac) (20 mL). El filtrado se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se extrajeron posteriormente en NaHCO₃ casi saturado. La capa acuosa fue luego cuidadosamente hecha ácida (pH = 1) con HCl conc. Suministrando una pequeña cosecha del producto deseado. El resto del ácido oxo acético se obtuvo extrayendo en EtOAc, secando (MgSO₄), y concentración (1,69 g, 28%).

Paso 2. 4-[1-(3,4-Diclorofenil)-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzonitrilo. Una suspensión de ácido 4-cianofenil-oxo (100 mg, 0,571 mmol), hidrocloruro de (3,4 diclorofenil)hidrazina (122 mg, 0,571 mmol), 12,1 N de HCl (5 µL, 0,057 mmol), y H₂O (~10 mL) en un frasco de reacción de 25 mL fue agitado vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Se obtuvo la hidrazona por filtración al vacío y se colocó en un frasco de fondo redondo de 100 mL con una barra de agitación magnética. El frasco fue luego suplementado con trietilamina (0,08 mL, 0,571 mmol), difenilfosforil azida (157 mg, 0,571 mmol), y tolueno (20 mL) antes de calentar a 110 °C durante 1 hora. En el momento de enfriar los contenidos se extinguieron con 10 por ciento de NaOH (ac) y se hicieron ácidos (pH 1) con HCl conc. Se permitió la precipitación durante 15 minutos antes

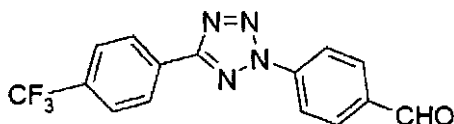
de que se obtuviera el intermediario por filtración al vacío y se secó durante toda la noche en un horno al vacío a 45 ° C (16 mg, 8%).

Ejemplo 25: Preparación de 4-[1-(4-Clorofenil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzonitrilo.



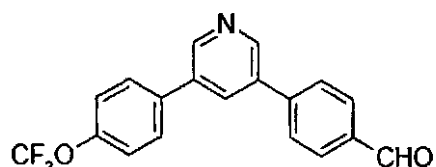
Siguiendo el procedimiento publicado por Feldman y colaboradores (*Org Lett.* 2004, 6, 3897), una suspensión de 4-etinilbenzonitrilo (50 mg, 0,393 mmol), 1-cloro-4-iodobenceno (94 mg, 0,393 mmol), L-prolina (9 mg, 0,079 mmol), ácido ascórbico (7 mg, 0,039 mmol), NaN_3 (31 mg, 0,472 mmol), CuSO_4 (3 mg, 0,020 mmol), y Na_2SO_4 (11 mg, 0,079 mmol) en DMSO (1,5 mL) se calentaron a 65 °C durante 24 horas. Cuando se enfrió, la mezcla fue diluida con H_2O y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El intermediario 4-[1-(4-clorofenil)1H[1,2,3]triazol-4-il]-benzonitrilo (54 mg, 48%) fue luego obtenido al vacío por filtración luego de lavar con volúmenes copiosos de H_2O y un 20 por ciento NH_4OH (~20 mL).

Ejemplo 26: Preparación de 4-[5-(4-trifluórometilfenil)-tetrazol-2-il]-benzaldehído.



Este aldehído fue preparado de 4-trifluor metilbenzaldehído siguiendo la ruta descrita en Roppe y colaboradores *J. Med Chem.* 2004, 47, 4645.

Ejemplo 27: Preparación de 4-[5-(4-trifluórmtoxifenil)-piridin-3-il]-benzaldehído.

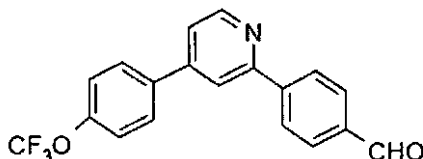


Paso 1. 3,5-Dibromopiridina (4,4 mmol), ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico (5,1 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,04 mmol), 2 M de carbonato de potasio (8,44 mmol) y dioxano (21 mL) fueron combinados en un frasco y se calentó por micro-ondas durante 10 minutos a 150 °C. La mezcla de la reacción fue extraída en éter y se lavó con salmuera. La capa de éter fue secada sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se quitó al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de gel de sílice para producir 3-bromo-5-(4-trifluórmtoxifenil)-piridina (130 mg) como un sólido de color amarillo:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,71 (m, 2H), 8,00 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); EIMS m/z 317 (M^+).

Paso 2. El compuesto fue preparado mediante arilación catalizada de paladio del producto del paso 1 con ácido 4-formilfenil borónico.

Ejemplo 28: Preparación de 4-[4-(4-trifluórometoxifenil)-piridin-2-il]-benzaldehído.



Paso 1. El compuesto fue preparado mediante arilación catalizada de paladio de 2-cloro-4-iodopiridina con ácido 4-trifluórometoxifenil borónico.

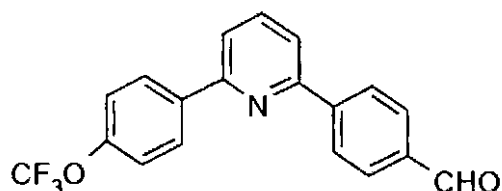
Paso 2. 2-Cloro-4-(4-trifluórometoxifenil)-piridina (0,55 mmol) comenzando de 2-cloro-4-iodopiridina, ácido 4-formilfenil borónico (0,82 mmol), tetraquis(trifenil fosfina)paladio(0) (0,005 mmol), 2 M de carbonato de potasio (0,55 mL) y dioxano (3 mL) fueron combinados en un frasco y se irradió por micro-ondas durante 15 minutos a 150 °C. La mezcla de la reacción fue extraída en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se quitó al vacío. La purificación por una cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos) rindió el producto (120 mg) como un sólido de color blancuzco:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz,

27

2H), 7,96 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,49 (dd, $J = 5,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); EIMS m/z 343 (M^+).

Ejemplo 29: Preparación de 4-[6-(4-trifluórometoxifenil)-piridin-2-il]-benzaldehído.

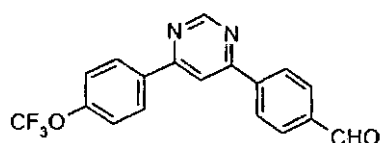


Paso 1. 4-(6-Bromopiridin-2-il)-benzaldehído (0,31 mmol) fue preparado como en Puglisi y colaboradores *Eur. J. Org. Chem* 2003, 8, 1552-1558.

Paso 2. 4-[6-(4-Trifluórometoxifenil)-piridin-2-il]-benzaldehído. 4-(6-Bromopiridin-2-il)-benzaldehído (0,31 mmol), ácido 4-trifluórometoxifenil borónico (0,46 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,003 mmol), 2 M de carbonato de potasio (0,31 mL) y dioxano (2 mL) fueron combinados en un frasco y se irradió por micro-ondas durante 10 min. a 150 °C. La mezcla de la reacción fue extraída en éter y se lavó con salmuera. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de magnesio, se filtró y el solvente se quitó al vacío. La purificación por cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos) rindió el producto (80 mg) como un sólido de color blancuzco: mp 109-112 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,19 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,89 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); EIMS m/z 343 (M^+).

Ejemplo 30: Preparación de 4-[6-(4-trifluórometoxifenil)-pirimidin-4-il]-benzaldehído.



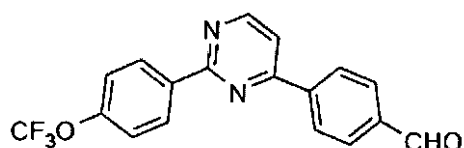
Paso 1. 4-cloro-6-(4-trifluórometoxifenil)-pirimidina fue preparado mediante arilación catalizada de paladio de 4,6-dicloropirimidina y ácido 4-trifluórometoxifenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 9,8$ Hz, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); EIMS m/z 274 (M^+).

Paso 2. El compuesto fue preparado mediante arilación catalizada de paladio del producto de paso 1 con el ácido 4-formilfenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (s, 1H), 9,38 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 31: Preparación de 4-[2-(4-trifluórometoxifenil)-pirimidin-4-il]-benzaldehído.



Paso 1. 4-Cloro-2-(4-trifluórmtoxifenil)-pirimidina.

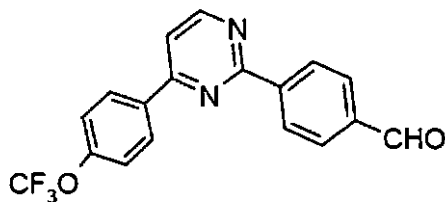
El compuesto del título fue preparado mediante una arilación catalizada de paladio de 2,4-dicloropirimidina y de ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico: mp 70-73 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,68 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 9,2, 0,9$ Hz, 2H); EIMS m/z 274 (M^+).

Paso 2. El compuesto fue preparado mediante una arilación catalizada de paladio del producto del paso 1 con el ácido 4-formilfenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 32: Preparación de 4-[4-(4-trifluórmtoxifenil)-pirimidin-2-il]-benzaldehído.



Paso 1. 4-(4-cloropirimidin-2-il)-benzaldehído. El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de

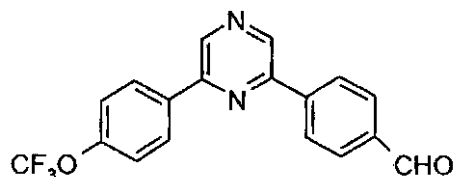
paladio de la 2,4-dicloropirimidina y el ácido 4-formilfenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,74 (m, 1H); EIMS m/z 218 (M^+).

Paso 2. El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de paladio del producto del Paso 1 con el ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,14 (s, 1H), 8,91 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 8,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 33; Preparación de 4-[6-(4-trifluórmtoxifenil)-pirazin-2-il]-benzaldehído.



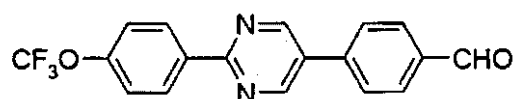
Paso 1. 2-Cloro-6-(4-trifluórmtoxifenil)-pirazina. El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de paladio de 2,6-dicloropirazina y el ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico: mp 58-60 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H); EIMS m/z 274 (M^+).

Paso 2. El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de paladio del producto de paso 1 con el ácido 4-formilfenil borónico:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 8,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 34: Preparación de 4-[2-(4-trifluórometoxifenil)-pirimidin-5-il]-benzaldehído.

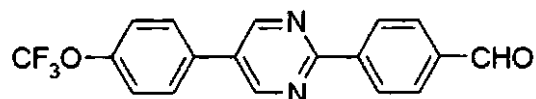


Paso 1. 4-(2-cloropirimidin-5-il)-benzaldehído. El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de paladio de 2,5-dicloropirimidina y el ácido 4-formilfenil borónico.

Paso 2. 4-(2-cloropirimidin-5-il)-benzaldehído (0,92 mmol), ácido 4-trifluórometoxifenil borónico (1,10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,01 mmol), 2 M de carbonato de potasio (0,92 mL) y dioxano (5 mL) fueron combinados en un frasco y fue irradiado mediante microondas durante 10 minutos a 150 °C. Se cargó la capa orgánica desde la mezcla de la reacción, directamente, sobre sílice y se secó in vacuo. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos) suministró el producto (140 mg) como un sólido de color blanco:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,11 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), 8,57 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 35: Preparación de 4-[5-(4-trifluórmtoxifenil)-pirimidin-2-il]-benzaldehído.



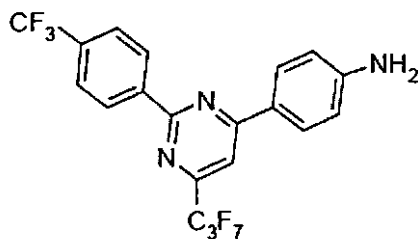
Paso 1. 2-cloro-5-(4-trifluórmtoxifenil)-pirimidina.

El compuesto fue preparado mediante la arilación catalizada de paladio de 2,5-dicloropirimidina con el ácido 4-trifluórmtoxifenil borónico.

Paso 2. 2-cloro-5-(4-trifluórmtoxifenil)-pirimidina (4,22 mmol), ácido 4-formilfenil borónico (5,1 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 mmol), 2 M de carbonato de potasio (4,2 mL) y dioxano (21 mL) fueron combinados en un frasco e irradiados mediante micro-ondas durante 20 minutos a 150 °C. La capa orgánica fue cargada directamente desde la mezcla de la reacción sobre sílice y se secó *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/hexanos) suministró el producto (75 mg) como un sólido de color blanco:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), 8,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); EIMS m/z 344 (M^+).

Ejemplo 36: Preparación de 4-heptafluorpropil-6-(4-nitrofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)-pirimidina.

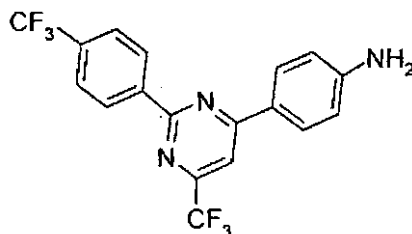


Paso 1. 4-Heptafluorpropil-6-(4-nitrofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)pirimidina. Una solución de 4-heptafluorpropil-2-metilsulfanil-6-(4-nitrofenil)pirimidina (1,20 g, 2,90 mmol; preparada desde 1-(4-nitrofenil-4,4,5,5,6,6,6-heptafluorhexano-1,3-diona de acuerdo con Green y colaboradores WO 200138311 A2), ácido 4-trifluórmetilfenil borónico (0,608 g, 3,2 mmol), trifurilfosfina (114 mg, 0,49 mmol), y cobre (II) 2-tiofenecarboxilato (750 mg, 3,9 mmol) fueron combinados en THF seco (15 mL) y se calentaron a 50 °C. El aducto catalizador tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0) cloroformo (60 mg, cat) fue luego agregado en tres porciones por más de tres horas y se permitió que la solución fuera luego agitada a 50 °C durante toda la noche. La concentración y cromatografía (Biotage, 5:1 hexano/CH₂Cl₂) proporcionaron el compuesto del título (0,60 g, 40%) como un sólido de color amarillo claro: mp 191 20 °C; EIMS m/z 514.0 (M+H).

Paso 2. 4-Heptafluoropropil-6-(4-aminofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)pirimidina. Una solución de 4-heptafluoropropil-2-(4-trifluórmetilfenil)-6-(4-nitro-fenil)-pirimidina (0,18 g, 0,35 mmol), polvo de hierro (0,20 g, 3,5 mmol), sulfato de amonio férrico (0,15 g, 0,3 mmol) en 3:1 de EtOH/agua se calentó en un baño de vapor durante 3 horas. Luego fue enfriada, fue diluida con Et₂O (50 mL), se filtró a través de Celite®, y se concentró para dar una anilina como un sólido de color amarillo:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H).

Ejemplo 37: Preparación de 4-trifluórmetil-6-(4-aminofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)-pirimidina.



Paso 1. 4-Trifluórmetil-6-(4-nitrofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)-pirimidina. Una solución de 4-trifluórmetil-2-metilsulfanil-6-(4-nitrofenil)-pirimidina (1,25 g, 4,0 mmol; se preparó desde 1-(4-nitrofenil-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diona de acuerdo con Green y colaboradores. WO 200138311 A2), ácido 4-trifluórmetilfenil borónico (0,95 g, 5,0 mmol), trifurilfosfina (140 mg, 0,60

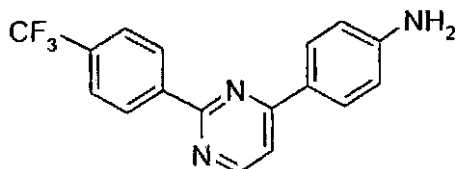
mmol), y cobre (II) 2-tiofenecarboxilato (1,05 g, 5,0 mmol) fueron combinados en THF seco (25 mL) y se calentaron a 52 °C. El catalizador aducto tris(dibencilideneacetona) dipaladio(0)-cloroformo (100 mg) luego se agregó en tres porciones por más de 3 horas, y se permitió que la solución fuera luego agitada a 50 °C durante 12 horas. La concentración y cromatografía (Biotage, 4:1 hexano/CH₂Cl₂) suministraron el compuesto del título (0,67 g, 41%) como un sólido de color amarillo claro: mp 162 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,41 (s, 4H), 8,03 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H); EIMS m/z 414,1 (M+H).

Paso 2. 4-Trifluórmetil-6-(4-aminofenil)-2-(4-trifluórmetilfenil)pirimidina. Una solución de 4-trifluórmetil-2-(4-trifluórmetilfenil)-6-(4-nitrofenil)pirimidina (0,50 g, 1,2 mmol), polvo de hierro (0,50 g, 9 mmol), sulfato de amonio férrico (0,5 g, 1,0 mmol) en 3:1 de EtOH-agua (30 mL) se calentaron en un baño de vapor durante 3 horas. Luego se enfrió, se diluyó con dietil éter (50 mL), se filtró a través de Celite®, y se concentró. La amina cruda se purificó mediante una columna Biotage (4:1:1 Hexanos/EtOAc/CH₂Cl₂) para dar una anilina pura (0,22 g). Este material fue utilizado directamente en la formación del carbamato correspondiente:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8,16 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 4,15 (s, 2H).

Ejemplo 38: Preparación de 4-[2-(4-trifluórometilfenil)-pirimidin-4-il]-fenilamina.



Paso 1. 4-(4-Nitrofenil)-2-(4-trifluórometilfenil)-pirimidina. Al metal de sodio (82,7 mg, 3,60 mmol) disuelto en EtOH absoluto (3 mL) se agregó hidrocloruro de dihidrato de 4-trifluórometilbenzamidina (938 mg, 3,60 mmol) seguido por EtOH (4 mL). Después de 30 minutos, fue agregado 3-dimetilamino-1-(4-nitrofenil)-propenona (498 mg, 2,26 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo por, aproximadamente 66 horas y luego se permitió que se enfriara. La mezcla se concentró hasta un sólido tostado el cual fue triturado bajo bicarbonato de sodio saturado. El sólido fue recolectado y se secó con aire para dar 937 mg. Luego se disolvió en cloroformo/EtOAc y se pasó sobre un gel de sílice, eluyendo con 7:3 de cloroformo/EtOAc para suministrar el compuesto del título (710 mg, 91%): mp 175-176.5 °C;

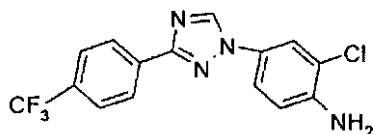
^1H NMR δ 9,01 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 8,43 (s, 4H), 7,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J =$

5,2 Hz, 1H); EIMS m/z 345 (M⁺, 100), 299 (57). Anal. Calcd. durante C₁₇H₁₀F₃N₃O₂: C, 59,13; H, 2,92; N, 12,17, Encontrado: C, 58,82; H, 2,63; N, 11,98.

Paso 2. 4-[2-(4-Trifluórmetilfenil)-pirimidin-4-il]-fenilamina. Una mezcla de 4-(4-nitrofenil)-2-(4-trifluórmetil-fenil)-pirimidina (670 mg, 1,94 mmol) y 10 por ciento de Pd/C (75 mg) en EtOH (30 mL) se ubicó en un batidor Parr a 40 psi de gas de hidrógeno a temperatura ambiente. Después de 7 horas la mezcla se filtró a través de celite® y el EtOH fue eliminado in vacuo. El residuo fue particionado entre EtOAc y NaHCO₃ saturado, y la fase orgánica fue secada (MgSO₄). La concentración dio un sólido el cual fue disuelto en EtOAc y se filtró a través de un tapón de un gel de sílice. La concentración dio el compuesto del título (500 mg, 82%): mp 166-167 °C;

¹H NMR δ 8,75 (d, J = 5,30 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,03 (br s, 2H); MS (API-ES⁺) 316 ([M+H]⁺, 100). Anal. Calcd. durante C₁₇H₁₂F₃N₃: C, 64,76; H, 3,84; N, 13,33. Encontrado: C, 64,37; H, 3,71; N, 13,08.

Ejemplo 39: Preparación de 2-cloro-4-[3-(4-trifluórmetilfenil)-[1,2,4]triazol-1-il]-fenilamina.



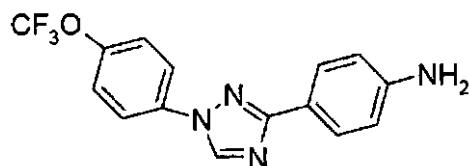
Paso 1. 1-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-(4-trifluórmetil-fenil)-1H-[1,2,4]triazola. Una solución de NBS (180 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL) fue agitada bajo nitrógeno a 0 ° C mientras se agregaba dimetil sulfuro (110 mg, 1,8 mmol) vía una jeringa. La solución, que formó un sólido de color blanco, fue luego enfriada a -20 °C, y se le agregó (N-(3-cloro-4-nitrofenil)-N'-(4trifluórmetil-bencilideno)-hidrazina (200 mg, 0,58 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). Se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante un adicional de 2 horas. La solución resultante de color naranja fue luego diluida con CH_2Cl_2 (25 mL) y se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El sólido resultante de color naranja hidrazonil bromuro (150 mg) fue luego tratado directamente con tetrazola (25 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (50 μL , 0,35 mmol) en EtOH absoluto (5 mL). La solución resultante de color naranja amarronada se calentó a reflujo durante 2 horas. La TLC mostró que el bromuro inicial fue primero convertido en dos intermediarios de color amarillo, los que luego desaparecieron y fueron reemplazados por una mancha única incolora. La solución de color naranja fue luego diluida con agua (10 mL) suministrando un sólido de color amarillo tostado el cual se filtró, se secó con aire, y recristalizó desde tolueno para dar un sólido de color amarillo tostado (60 mg): mp 185 °C.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,60 (s, 1 H), 8,41 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,65 (dd, $J = 8,7, 2$ Hz, 1H); EIMS m/z 368,9. Anal. Calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$: C, 48,86; H, 2,19; N, 15,20, Encontrado: C, 48,39; H, 2,61; N, 14,91,

Paso 2. 2-cloro-4-[3-(4-trifluórometilfenil)-[1,2,4]triazol -1-il]-fenilamina. Una solución de un derivado de nitrofenil (0,75 g, 2,0 mmol) en MeOH (7 mL) y agua (3 mL) fue tratada con polvo de hierro (0,7 g, 12,5 mmol) y sulfato de amonio ferroso (hexahidrato; 0,7 g, 1,8 mmol). La solución se calentó en un baño de vapor durante 3 horas, donde la TLC mostró una completa conversión a un producto más polar, fluorescente. La solución fue enfriada y se filtró, y el filtrado se concentró *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía por medio de un tapón corto de un gel de sílice (7:2:1 hexano/EtOAc/ CH_2Cl_2) dio la amina (0,55 g) como un sólido de color tostado pálido: mp 148 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,5, 2$ Hz, 1H), 6,9 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); EIMS m/z 340,4, 342,3 ($\text{M}+\text{H}$). Anal. Calcd. Para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{N}_4$: C, 53,19; H, 2,98; N, 16,83. Encontrado: C, 52,90 H, 3,10; N, 16,83.

Ejemplo 40: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina.



Paso 1. 1-(4-Trifluórmtoxifenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-[1,2,4]triazola. Una solución de NBS (0,70 g, 3,9 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) fue agitada bajo nitrógeno a 0 °C mientras que se agregaba dimetil sulfuro (0,40 g, 6,5 mmol) vía una jeringa. La solución, que se formó como un sólido de color blanco, fue luego enfriada a -20 °C, y le fue agregado N-(4-nitrobencilidene)-N'-(4-trifluórmtoxifenil)-hidrazina (0,70 g, 2,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se permitió que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó por un adicional de 2 horas. La solución de color naranja resultante fue luego diluida con CH₂Cl₂ (25 mL) y se lavó con agua y salmuera antes de secarla y concentrarla. El sólido de color naranja resultante hidrazonil bromuro (0,9 g) fue luego tratado directamente con tetrazola (154 mg, 2,2 mmol) y trietilamina (280 µL, 0,23 mmol) en EtOH absoluto (5 mL). La solución de color naranja amarronada resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La TLC mostró que el bromuro inicial fue primero convertido en dos intermediarios de color amarillo, los cuales fueron reemplazados por una mancha única incolora. La solución de

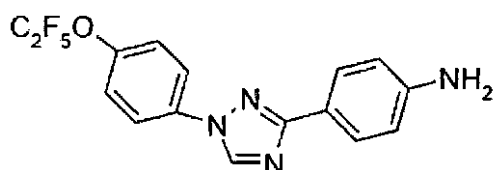
color naranja fue luego concentrada y se purificó mediante cromatografía (2:1:2 hexanos/EtOAc/CH₂Cl₂), suministrando el compuesto del título (0,30 g) como un sólido de color amarillo claro: mp 147 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H); EIMS m/z 350 (M⁺, 100), 299 (57).

Paso 2. 4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina. La reducción catalítica utilizando a un catalizador Pd/C en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno dio la correspondiente anilina como un sólido de color gris claro: mp 160 °C; .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,9 (br s, 2H); EIMS m/z 321,

Ejemplo 41: Preparación de 4-[1-(4-pentafluóretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina.



Paso 1. 1-(4-Pentafluóretiloxifenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-[1,2,4]triazola. Una lechada de 3-(4-nitrofenil)triazola (11,4 g, 60 mmol), 1-iodo-4-pentafluóretoxibenceno (20 g, 60 mmol), carbonato de cesio (39,0 g, 120 mmol), CuI (3,5 g, 18 mmol), 8-hidroxiquinolina (2,0 g, 13,8 mmol) y

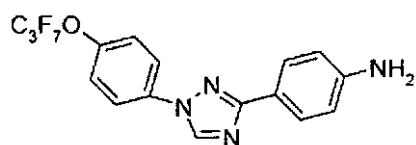
9:1 DMF-H₂O (155 mL) se calentó a 150 °C durante 5 horas y fue luego enfriada. Los contenidos del frasco de fondo redonde fueron vertidos en agua (150 mL) y se extrajeron con Et₂O (2 x 100 mL). La capa orgánica fue secada y se concentró, y el residuo sólido se recrystalizó desde MeOH y agua para dar la nitrotriazola (11,8 g, 49%) como un sólido tostado: mp 170-175 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5 Hz, 2H), 8,35 (d, J = 5 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 5,2 Hz, 8 Hz, 2H); EIMS m/z 400 (M⁺).

Paso 2. 4-[1-(4-Pentafluoretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina. La reducción catalítica utilizando a un catalizador Pd/C en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno suministró la correspondiente anilina como un sólido marrón claro: mp 160 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,9 (br s, 2H); EIMS m/z 371,

Ejemplo 42: Preparación de 4-[1-(4-heptafluorpropiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il] fenilamina.



Paso 1. 1-(4-Heptafluorpropiloxifenil)-3-(4-nitrofenil)-1H-[1,2,4]triazola. Una lechada de 3-(4-nitrofenil) triazola (1,0 g, 5,2 mmol), 1-iodo-4-

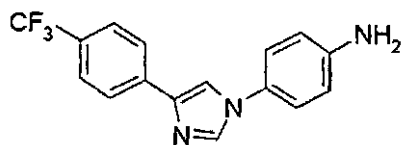
heptafluorpropiloxibenceno (6,1 g, 15,8 mmol), carbonato de cesio (10,0 g, 30,7 mmol), CuI (900 mg, 4,7 mmol), y 8-hidroxiquinolina (500 mg, 3,4 mmol) en 9:1 de DMF-H₂O (40 mL) se calentó a 150 °C durante 12 horas, se enfrió luego y los contenidos fueron vertidos en agua (50 mL) y se concentraron NH₄OH (50 mL). La solución azul se extrajo con éter (100 mL), y la capa orgánica se separó y se filtró para quitar algún material insoluble, entonces se secó y se concentró. El residuo se recristalizó desde MeOH/agua para suministrar la nitrofenil triazola (4,69 g) como un sólido tostado claro: mp 114-116 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (s, 1H), 8,40 (m, 4H), 7,85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8 Hz, 2H); EIMS m/z 450,1 (M⁺).

Paso 2. 4-[1-(4-Heptafluorpropiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina. La reducción catalítica bajo las condiciones descriptas más arriba suministró la anilina como un sólido tostado claro: mp 181-183 °C;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8 Hz, 2H), 6,78 (d, J = 8 Hz, 2H), 3,9 (br s, 2H); EIMS m/z 421,3 (M+1).

Ejemplo 43: Preparación de 4-[4-(4-trifluórometilfenil)-imidazol-1-il]-fenilamina.

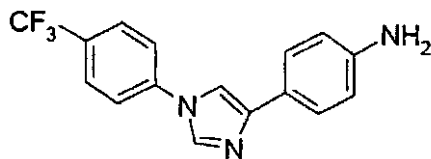


Paso 1. 4-[4-(4-Trifluórometilfenil)-1H-imidazol-1-il]-nitrobencono. 4-Trifluórometilfenil imidazola (1,43 g, 6,7 mmol), 4-flúor nitrobencono (1,2 g, 8,5 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 10,9 mmol) fueron combinados en DMF (15 mL) y se calentaron a 100 °C durante 6 horas. La solución enfriada luego fue vertida en agua (100 mL), y el sólido resultante se filtró y se secó con aire para dar la imidazola del título (1,0 g) como un sólido de color amarillo: mp 197 °C. Anal. Calcd. para $C_{16}H_{10}F_3N_3O_2$: C, 57,66; H, 3,02; N, 12,61, Encontrado: C, 57,69; H, 3,01; N, 12,48.

Paso 2. 4-[4-(4-Trifluórometilfenil)-imidazol-1-il]-fenilamina. La reducción catalítica utilizando un catalizador Pd/C en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno suministró la correspondiente anilina como un sólido de color gris claro: mp 142-143 °C;

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 3,8 (br s, 2H); EIMS m/z 302,0,

Ejemplo 44: Preparación de 4-[1-(4-trifluórometilfenil)-1H-imidazol-4-il]-fenilamina.

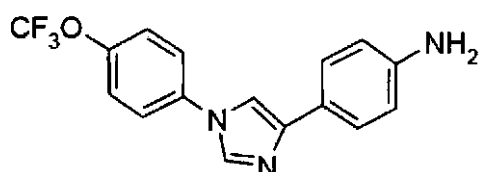


Paso 1. 4-[4-(4-Trifluórmetilfenil)-1H-imidazol-1-il]-nitrobencono. Preparado como en el paso 1 del ejemplo precedente.

Paso 2. 4-[1-(4-Trifluórmetilfenil)-1H-imidazol-4-il]-fenilamina. La reducción catalítica utilizando un catalizador Pd/C en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno suministró la correspondiente anilina como un sólido de color gris claro: mp 191 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 4,5$ Hz, 2H), 3,8 (br s, 2H); EIMS m/z 304,0, Anal. Calcd. durante $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3$: C, 63,36; H, 3,99; N, 13,85. Encontrado: C, 63,14; H, 4,07; N, 13,52.

Ejemplo 45: Preparación de 4-[1-(4-trifluórmetoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-fenilamina.

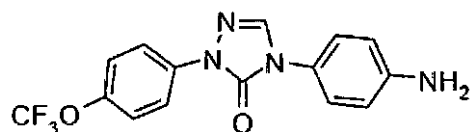


Paso 1. 4-(4-Nitrofenil)-1-(4-trifluórmetoxifenil)-1H-imidazola. Las condiciones descritas por Porretta y colaboradores *Farmaco, Edizione Scientifica* 1985, 40, 404 se utilizaron para convertir 4-trifluórmetoxianilina (5,3 g, 30 mmol) y α -bromo-4-nitroacetofenona (3,7 g, 15 mmol) en una imidazola (2,1 g, 41%).

Paso 2. 4-[1-(4-Trifluórmetoxifenil)-1H-imidazol-4-il]-fenilamina. La reducción catalítica utilizando un catalizador Pd/C en EtOH bajo una atmósfera de hidrógeno suministró la correspondiente anilina como un sólido de color gris claro: mp 167 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,5 (br s, 2H); EIMS m/z 320, Anal. Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$: C, 60,19; H, 3,79; N, 13,16. Encontrado: C, 59,91; H, 3,67; N, 13,03.

Ejemplo 46: Preparación de 4-(4-aminofenil)-2-(4-trifluórmetoxifenil)-2,4-dihidro[1,2,4]triazol-3-ona.



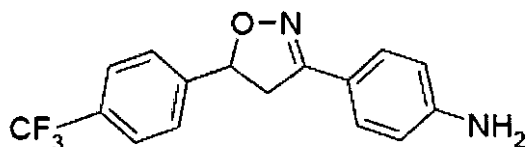
Paso 1. 4-(4-Nitrofenil)-2-(4-trifluórmetoxifenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol-3-ona. El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el procedimiento en Henbach, DE 2724891 A1, 1978, con modificaciones en tres pasos: en la adición de la anilina, se utilizó 4-nitroanilina en vez de 3,5-dicloroanilina y se utilizó THF seco como un solvente en vez de tolueno. En la formación del anillo de triazolinona, se utilizó trifosgeno (0,65 equiv) en vez de fosgeno: mp 136-140 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H); ESIMS m/z 367 ($\text{M}+\text{H}$).

Paso 2. 4-(4-Aminofenil)-2-(4-trifluórometoxifenil)-2,4-dihidro-[1,2,4]triazol3-ona. Se disolvió la nitrofenil triazolinona (0,037 g, 0,10 mmol) en EtOH absoluto (1 mL) bajo N_2 . A este se le agregó dihidrato de cloruro de estaño (II) (0,114 g, 0,51 mmol), y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió luego a 25°C , se vertió en hielo H_2O (25 mL), y la mezcla acuosa se trajo a un pH 9-10 con 1 N de NaOH. La mezcla se extrajo con Et_2O (3 x 25 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_2), se filtraron y se concentraron para dar un sólido marrón oscuro (0,0297 g, 87%) que fue utilizado sin una posterior purificación: mp $115\text{--}120^\circ\text{C}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_2) δ 8,07 (d, $J = 9,7$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,32-7,23 (m, 4H), 6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,85 (br, 2H); ESIMS m/z 336 (M^+).

Ejemplo 47: Preparación de 4-[5-(4-trifluórometilfenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il]-fenilamina.



Paso 1. tert-butil éster del ácido {4-[5-(4-Trifluórometilfenil)-4,5-dihidro-isoxazol-3-il] fenil}

carbámico. A una solución agitada de NCS (57 mg, 0,424 mmol) y piridina (3 μ L) en cloroformo (1,7 mL) se agregó 4-N-t-BOC-aminobenzaldehído oxima (100 mg, 0,424 mmol). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 10 minutos. 4-trifluórometilestireno (78 μ L, 0,53 mmol) luego se agregó y se aumentó la temperatura a 45 °C. A esta solución se agregó mediante un goteo trietilamina (62 μ L, 0,445 mmol) disuelta en cloroformo (0,5 mL). La reacción fue agitada a 45 °C durante 5 horas. La solución enfriada fue diluida con cloroformo (10 mL) y se lavó con agua (2 x 5 mL). La fase orgánica luego se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar la isoxazolina (100 mg, 58%):

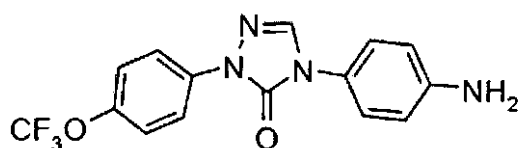
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40-7,83 (m, 8H), 6,60 (br s, 1H), 5,76 (dd, $J = 11,0, 7,7$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 16,5, 11,0$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 16,5, 7,7$ Hz, 1H); EIMS m/z 406 (M^+).

Paso 2. 4-[5-(4-Trifluórometilfenil)-4,5-dihidroisoxazol-3-il]-fenilamina. A una solución agitada de N-BOC isoxazolina (preparada en el paso 1) en CH_2Cl_2 (2,5 mL) se agregó ácido trifluor acético (6,16 mmol, 0,46 mL) y la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo se extrajo en una solución saturada KHCO_3 (5 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo luego con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL).

La fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para suministrar la anilina esperada (68 mg, 90%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,63 (m, 6H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,72 (dd, J = 10,9, 7,6 Hz, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,78 (dd, J = 16,7, 10,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 1H); EIMS m/z 306 (M^+).

Ejemplo 48: Preparación de 4-[3-(4-trifluórmtoxifenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il]-fenilamina.



A una solución agitada de NCS (85 μL , 0,634 mmol) y piridina (4 μL) en cloroformo (2,5 mL) se le agregó p-trifluórmtoxibenzaldehído oxima (130 mg, 0,634 mmol). La reacción se calentó a 50 °C durante 3 horas. Luego se agregó 4-aminoestireno (93 μL , 0,793 mmol) seguido por una solución de trietilamina (93 μL , 0,666 mmol) disuelta en cloroformo (0,5 mL) mediante goteo. La reacción fue agitada a 50 °C durante 3 horas. La solución enfriada fue diluida con cloroformo (15 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución de 2:1 hexano/ EtOAc como eluyente

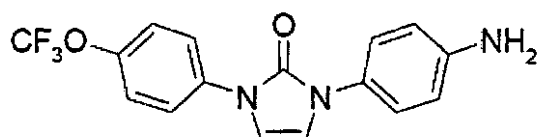
100

(Rf = 0,18) para suministrar 4-[3-(4-trifluórmtoxifenil)-4,5-dihidro-isoxazol-5-il] fenilamina (125 mg; 61%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,65 (dd, J = 10,9, 8,9 Hz, 1H), 3,55-3,75 (br s, 2H), 3,67 (dd, J = 16,8, 10,9 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 16,8, 8,9 Hz, 1H); EIMS m/z 322 (M^+).

Ejemplo 49: Preparación de 1-(4-aminofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona.

Estos compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se describió en Bromidge y colaboradores WO 2003057220 A1 con ligeras modificaciones.



Paso 1. (2,2-dimetoxietil)-(4-trifluórmtoxifenil) amina. A una solución agitada de 4-trifluórmtoxianilina (1 mL, 7,46 mmol) y glioxaldehído dimetil acetal (60 por ciento v/v en agua; 8,95 mmol, 1,6 mL) en EtOH (37 mL) se agregó un 10 por ciento de Pd/C (300 mg). La mezcla fue evacuada y enjuagada con nitrógeno tres veces. Se agregó luego el hidrógeno en un aparato para inflar y la mezcla fue agitada bajo 1 átomo de hidrógeno durante 31 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOH (25 mL). El etanol fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue diluido

101

con CH_2Cl_2 (30 mL). Las capas fueron separadas y la fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar (2,2-dimetoxietil)-(4-trifluórometoxifenil) amina (1,7 g, 86%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,04 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 4,56 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,51 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,42 (s, 6H); EIMS m/z 265 (M^+).

Paso 2. 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-nitrofenil)-1-(4-trifluórometoxifenil)-urea. A una solución agitada de (2,2-dimetoxietil)-(4-trifluórometoxifenil) amina (0,85 g, 3,2 mmol) disuelta en CH_2Cl_2 (32 mL) se agregó p-nitrofenil isocianato (0,58 g, 3,53 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 (30 mL) y salmuera (30 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución de 2:1 hexano/ EtOAc como eluyente ($R_f = 0,32$) para suministrar 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-nitrofenil)-1-(4-trifluórometoxifenil)-urea (0,87 g, 63%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,15 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,50-7,30 (m, 6H), 7,02 (br s, 1H), 4,65 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,41 (s, 6H); EIMS m/z 429 (M^+).

Paso 3. 1-(4-nitrofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona. A una solución agitada de 1-(2,2-dimetoxietil)-3-(4-nitrofenil)-1 (4-trifluórmtoxifenil)-urea (0,23 g, 0,53 mmol) disuelta en tolueno (28 mL) se le agregó HCl concentrado (2 gotas). La mezcla de la reacción fue agitada a reflujo durante 3 horas. La solución enfriada fue diluida con EtOAc (75 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (25 mL) y salmuera (25 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución 2:1 hexano/EtOAc como eluyente (R_f = 0,28) para suministrar 1-(4-nitrofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona (134 mg, 71%):

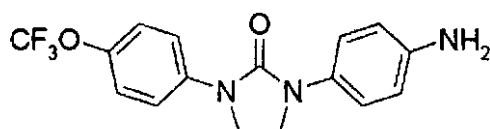
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,35 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,3 Hz, 1H); EIMS m/z 365 (M⁺).

Paso 4. 1-(4-aminofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona. A una solución agitada de 1-(4-nitrofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona (120 mg, 0,33 mmol) en EtOAc (3,5 mL) se le agregó bicloruro de estaño (371 mg, 1,64 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada a reflujo durante 3 horas. La solución fue enfriada, fue vertida sobre hielo (15 mL) y el pH fue ajustado a un pH 7-8 mediante la adición de un 10 por

ciento de NaHCO_3 . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y se lavó con salmuera (10 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para obtener 1-(4-aminofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona (102 mg, 92%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H); EIMS m/z 335 (M^+).

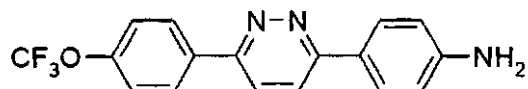
Ejemplo 50: Preparación de 1-(4-aminofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-imidazolidin-2-ona.



A una solución de 1-(4-nitrofenil)-3-(4-trifluórmtoxifenil)-1,3-dihidroimidazol-2-ona (144 mg, 0,395 mmol) en EtOH (40 mL) se le agregó un 10 por ciento de Pd/C (100 mg). La mezcla fue evacuada y enjuagada con nitrógeno tres veces. El recipiente Parr fue presurizado a 45 psi de hidrógeno y batido durante 5 horas. La solución despresurizada se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se lavó con EtOH (25 mL). El etanol fue eliminado bajo presión reducida para suministrar el producto del título (114 mg, 95%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,21 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,61 (br s, 2H); EIMS m/z 307 (M^+).

Ejemplo 51: Preparación de 4-[6-(4-trifluórmtoxifenil)-piridazin-3-il]-fenilamina.



Paso 1. 3-cloro-6-(4-trifluórmtoxifenil)-piridazina.

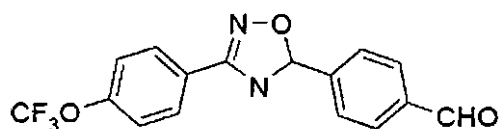
A una solución que contiene 3,6-dicloropiridazina (0,3 g, 2,01 mmol), ácido 4-trifluórmtoxifenil-borónico (0,50 g, 2,42 mmol) y 2 M de K_2CO_3 (2 mL, 4,03 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (11 mL) se le agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol). La mezcla fue irradiada utilizando un micro-ondas CEM Discover a 190 °C durante 30 minutos. La mezcla fue diluida con éter (100 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó luego sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución de 3:1 hexano/EtOAc como eluyente. Se aislaron dos fracciones. La primera fracción ($R_f = 0,63$) mostró ser un producto bis-Suzuki (95 mg, 12%). La segunda fracción aislada ($R_f = 0,34$) fue identificada como 3-cloro-6-(4-trifluórmtoxifenil)-piridazina (174 mg, 32%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H); EIMS m/z 274 (M^+).

Paso 2. 4-[6-(4-trifluórmtoxifenil)-piridazin-3-il]-fenilamina. A una solución que contiene 3-cloro-6-(4-trifluórmtoxifenil)-piridazina (157 mg, 0,57 mmol), ácido 4-aminofenil borónico (118 mg, 0,86 mmol) y 2 M de K_2CO_3 (0,57 mL, 1,14 mmol) disuelta en 1,4-dioxano seco (3,5 mL) se le agregó diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (4 mg, 0,006 mmol). La mezcla fue irradiada utilizando un microondas CEM Discover a 190 °C durante 30 minutos. La mezcla fue diluida con éter (100 mL) y se lavó con salmuera (30 mL). La fase orgánica fue luego secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución de 97:3 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ como eluyente ($R_f = 0,26$) para suministrar el compuesto del título (105 mg, 56%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,30 7,45 (m, 4H), 6,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,96 (br s, 2H); EIMS m/z 331 (M^+).

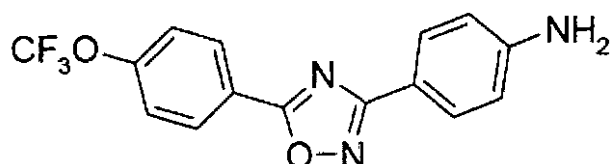
Ejemplo 52: Preparación de 4-[3-(4-trifluórmtoxifenil)-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-benzaldehído.



El compuesto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general de Srivastava y colaboradores J. Heterocicl. Chem.1987, 24, 101 con ligeras modificaciones. A una solución agitada de 4(trifluórometoxi)benzamidoxima (Acros) (300 mg, 1,36 mmol) disuelta en ácido acético (1,4 mL) se le agregó 1,4-tereftaldehído (1,1 g, 8.18 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla fue luego disuelta en CHCl_3 (20 mL) seguido por la adición de heptano (10 mL). Esta solución se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento fue repetido dos veces. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución de 99:1 $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ como eluyente. Dos fracciones fueron aisladas. La primera fracción aislada ($R_f = 0,30$) mostró ser como el material de inicio (20 mg). La segunda fracción aislada ($R_f = 0,17$) mostró ser el compuesto del título (23 mg, 5%):

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10,02 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,64 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 5,18 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H); EIMS m/z 336 (M^+).

Ejemplo 53: Preparación de 4-[5-(4-trifluórometoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina.



Paso 1. tert-butil éster del ácido {4-[5-(4-trifluórmtoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil} carbámico. A una solución agitada de tert-butil-4-(N-hidroxycarbamimidoil)fenilcarbamato (Ace Synthesis) (500 mg, 1,99 mmol) disuelta en ácido acético (2,5 mL) se le agregó 4-trifluórmtoxibenzaldehído (1,7 mL, 11,94 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla fue diluida con CHCl_3 (20 mL) y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con CHCl_3 (20 mL). Luego se agregó heptano (20 mL) a la solución y la solución se concentró bajo presión reducida. Este procedimiento fue repetido dos veces. El residuo se purificó vía cromatografía radial utilizando una solución 3:1 de hexano/EtOAc como eluyente. Dos fracciones fueron aisladas. La primera fracción aislada ($R_f = 0,42$) mostró ser como el compuesto del título (127 mg, 15%):

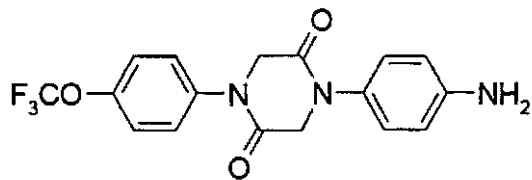
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 1,54 (s, 9H); EIMS 421 (M^+). La segunda fracción aislada ($R_f = 0,11$) mostró ser el 4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazola (96 mg; 11%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,40 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 8,00 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,22-7,31 (m, 3 H), 6,87 (s, 1 H), 1,54 (s, 9 H); EIMS m/z 423 (M^+).

Paso 2. 4-[5-(4-trifluórmtoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenilamina. A una solución agitada de tert-butil éster del ácido {4-[5-(4-trifluórmtoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil} carbámico (198 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (4,7 mL) se le agregó trifluór ácido acético (11,76 mmol, 0,87 mL) y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura durante 3 horas. La solución se concentró y el residuo fue arrojado a una solución (10 mL) saturada de KHCO_3 y se agitó durante 30 minutos. La mezcla luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para suministrar 4[5-(4-trifluórmtoxifenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-fenil-amina (127 mg; 84%):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,40-3,80 (br s, 2H); EIMS m/z 321 (M^+).

Ejemplo 54: Preparación de 1-(4-aminofenil)-4-(4-trifluórmtoxifenil)-piperazina-2,5-diona.



Paso 1. Metil éster del ácido 4-nitrofenilamino acético. A una solución de bromo acetato de etilo (60 g, 0,36 mol) y 4-nitroanilina (5 g, 0,036 mol) en DMF (100 mL) se le agregó NaHCO_3 (60 g, 0,71 mol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (500 mg, cat). La solución se calentó a 90 °C durante 16 horas, y luego fue enfriada y fue vertida sobre agua (300 mL). El sólido resultante de color amarillo se filtró y se secó con aire. La recrystalización desde MeOH suministró el metil éster (5 g) como un sólido de color amarillo claro: mp 179-182 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Paso 2. Metil éster del ácido [(2-cloroacetil)-(4-trifluórmtoxifenil)-amino]-acético. A una suspensión de metil éster del ácido 4-nitrofenilamino acético (3,0 g, 14,2 mmol) en tolueno (30 mL) se le agregó cloroacetil cloruro (3 mL, exceso). La solución se calentó a 80 °C durante 1 hora, donde el sólido fue disuelto. La solución fue luego enfriada y se concentró, y luego el sólido residual fue recrystalizado desde MeOH para dar el éster (3,5 g) como un sólido de color amarillo claro: mp 106-109 °C;

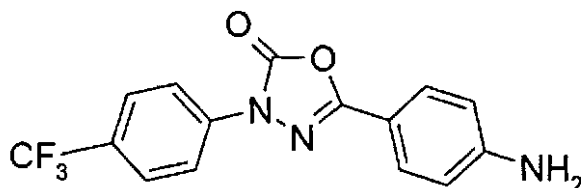
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,65

(d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,79 (s, 3H); MS m/z 286 (M^+).

Paso 3. 1-(4-aminofenil)-4-(4-trifluórmtoxifenil)-piperazina-2,5-diona. El producto del paso 2 (0,6 g, 2,3 mmol) fue combinado con 4-trifluórmtoxianilina (0,81 g, 4,6 mmol) y los materiales fueron calentados a 140 °C durante 90 minutos. El sólido residual fue agitado con CH_2Cl_2 (50 mL) y se filtró para eliminar la sal de hidrocloreuro de anilina, y luego el residuo se concentró y se purificó. La cromatografía (elución con EtOAc-hexanos) suministró la nitrofenil piperazinadiona (0,44 g) como un sólido de color blanco, mp 223-224 °C. La reducción del grupo nitro utilizando a un catalizador Pd/C bajo las condiciones que se describieron más arriba suministró la amina del título como un sólido de color blanco: mp 250 °C dec;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,4 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,75 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,5 (s, 2H), 4,45 (s, 2H); MS m/z 366,2 ($M+H^+$).

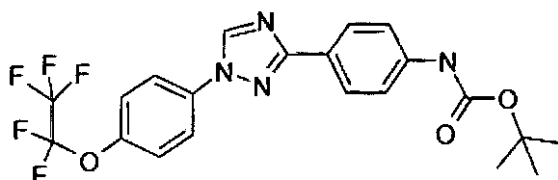
Ejemplo 55: Preparación de 5-(4-aminofenil)-3-(4-trifluórmetilfenil)-3H[1,3,4]oxadiazol-2-ona.



Se preparó 5-(4-Nitrofenil)-3-(4-trifluórmetilfenil) 3H-[1,3,4] oxadiazola-2-ona mediante el tratamiento del correspondiente hidrazida del ácido 4-nitrobenzoico N'-(4-trifluórmetilfenil) con fosgeno, utilizando condiciones que describió Reimlinger y colaboradores en Chem. Ber. 1970, 103, 1934. El grupo nitro fue luego reducido a la amina mediante el tratamiento con hidrógeno y Pd/C en EtOH: mp 160-163 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,1 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,1 (br s, 2H); MS m/z 322.6 (M+H+).

Ejemplo 56: Preparación de tert-butil éster del ácido {4-[1-(4-pentafluoretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]fenil}-carbámico (Compuesto 1)



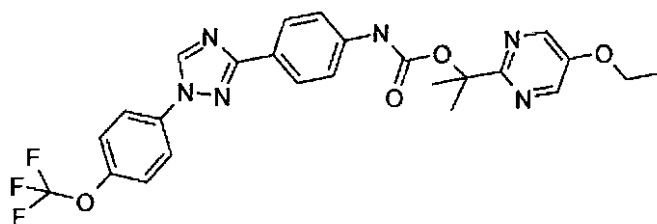
Una solución de 4-[1-(4-pentafluoretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina (1,0 g, 2,7 mmol) en THF seco (8 mL) fue agitado mientras que se le agregó p-nitrofenil cloroformato (0,60 g, 3 mmol en una porción y se permitió que la solución se agitara durante 3 horas. El sólido resultante se filtró y se secó con aire. Una pequeña porción de p-nitrofenilcarbamato (152 mg, 0,28 mmol) fue suspendida en THF seco (3 mL). A esto se le agregó 2-metil-

2-propanol (41 mg, 0,32 mmol) en THF seco (1 mL) seguido por NaH (60 por ciento de dispersión de aceite mineral; 26 mg, 0,67 mmol) en una porción. Se utilizó THF seco adicional (1 mL) para enjuagar las conexiones, etc. La solución se calentó a 60 °C (externa) durante 1,5 horas, en cuyo punto el TLC (3:3:3:1 EtOAc/hexanos/CH₂Cl₂/acetona) no mostró ningún material de inicio. La mezcla fue enfriada y se permitió agitarla a 25 °C durante 20 horas. La mezcla fue enfriada, fue vertida sobre agua helada (50 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados fueron lavados con NaCl acuoso saturado (75 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La RP-HPLC (gradiente medio libre del ácido de agua-acetonitrilo) proporcionó el compuesto del título (31 mg, 23%) como un sólido de color blancuzco: mp 205-209 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 1,54 (s, 9H); ESIMS m/z 471 (M+H), 469 (M-H).

El compuesto 2 en la tabla 1 fue sintetizado como en el Ejemplo 56.

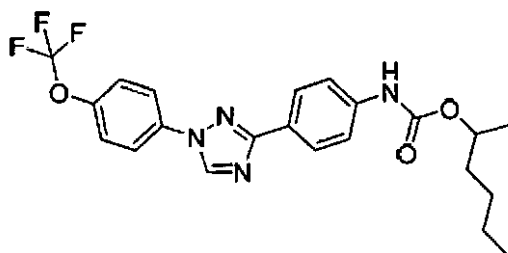
Ejemplo 57: Preparación del ácido {4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil} carbámico -1-metil-etil éster de 1-(5-etoxi-pirimidin-2-il) (Compuesto 3)



4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (204 mg, 0,55 mmol) fue arrojado al tolueno seco (2 mL), y la mezcla se calentó a 110 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1,5 horas. Se observó una evolución de gas durante el calentamiento. La mezcla fue enfriada, y luego se agregó alcohol (106 mg, 0,59 mmol) y NaH (60 por ciento en una dispersión de aceite mineral; 76 mg, 1,9 mmol). La mezcla fue agitada a 25 °C durante 18 horas. La mezcla fue vertida sobre H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo de color tostado claro. La cromatografía en columna de gel de sílice (3:3:3:1 ciclohexano: EtOAc:CH₂Cl₂:acetona) dio el compuesto del título (97 mg, 34%) como un sólido de color tostado claro: mp 168-171 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,37 (s, 2H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,12 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,87 (s, 6H), 1,44 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ESIMS m/z 529 (M+H), 527 (M-H); HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ calcd. Para C₂₅H₂₃F₃N₆O₄, 528.1727; encontrado, 528.1730,

Los compuestos 4-8 de la tabla 1 fueron sintetizados como en el Ejemplo 57.

Ejemplo 58: Preparación de 1-metil-pentil éster del ácido {4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il-fenil]-carbámico (Compuesto 9)



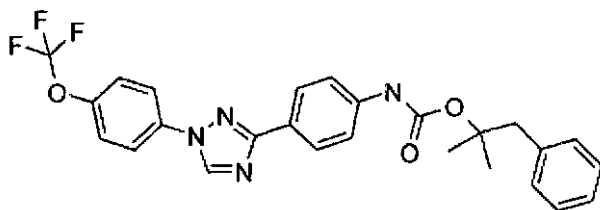
Se suspendió 4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (131 mg, 0,350 mmol) en tolueno seco (1,0 mL). A la lechada resultante se le agregó 2-hexanol (221 μ L, 1,75 mmol) en una porción. La lechada de color blancuzco fue luego calentada a 100 °C (externo). Una vez que el análisis UPLC indicó el completo consumo del material de inicio, la solución de color amarillo claro fue enfriada a 23 °C y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 20 por ciento al 40 por ciento al 75 por ciento de gradiente EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título (134 mg, 85%) como un sólido de color blanco: mp 111-113 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,00-4,83 (m, 1H), 1,76-1,44 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 4H), 1,29

(d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ESIMS m/z 449 (M+H), 447 (M-H); HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ calcd. para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3$, 448.172; encontrado, 448.173.

El compuesto 10 en la tabla 1 fue sintetizado como en el Ejemplo 58.

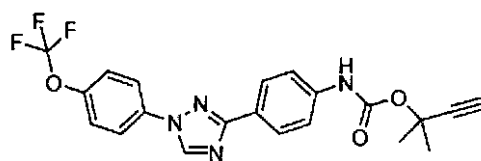
Ejemplo 59: Preparación de 1,1-dimetil-2-fenil-etil éster del ácido {4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-carbámico (Compuesto 11)



Se suspendió 4-[1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (93 mg, 0,248 mmol) en tolueno seco (0,71 mL). A la lechada resultante se agregó 2-metil-1fenil-2-propanol (191 μ L, 1,24 mmol) en una porción. Una lechada de color blancuzco luego se calentó a 100 °C (externa). Una vez que el análisis UPLC indicó el completo consumo del material de inicio, la lechada de color amarillo fue enfriada a 23 °C, se filtró a través de una frita de porosidad media, y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 10 por ciento al 40 por ciento al 75 por ciento de EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el compuesto del título (71 mg, 58%) como un sólido de color blanco: mp 153-155 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,34-7,17 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 3,19 (s, 2H), 1,53 (s, 6H); ESIMS m/z 497 ($M+H$), 495 ($M-H$); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 496.172; encontrado, 496.172.

Ejemplo 60: Preparación de 1,1-dimetil-prop-2-inil-éster del ácido {4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-carbámico (Compuesto 12)



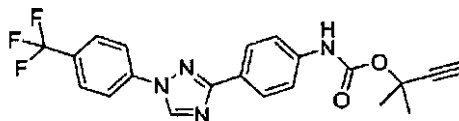
Se agregó 2-Metil-3-butin-2-ol (48 μL , 0,44 mmol) a una solución de trifosgeno (42 mg, 0,14 mmol) y piridina (38 μL , 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 23 °C. Se observó la evolución del gas durante la adición del alcohol, y se observó que se formaba un precipitado. La lechada resultante fue agitada a 23 °C durante 1 hora. Cuando la agitación había cesado, se permitió que el sólido se asentara en el fondo del frasco, y el supernaciente se agregó vía una cánula a la lechada de 4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina (100 mg, 0,312 mmol) y piridina (38 μL , 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 23 °C. Se observó que se formaba un precipitado grueso. En este punto, el análisis TLC indicó

717

que algo del material de inicio permanecía, por lo que una cantidad equivalente de trifosgeno/piridina/alcohol fue combinada como se indicó más arriba, y el supernaciente resultante fue, nuevamente, agregado a la mezcla de anilina. Después de agitar durante otras 3 horas a 23 °C, la mezcla de la reacción fue diluida con un 30 por ciento de EtOAc/hexanos (10 mL), y un precipitado fino de color blanco se filtró en una frita rústica. El filtrado amarillo claro se concentró, y el aceite resultante de color amarillo se purificó mediante una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 10 por ciento al 25 por ciento al 50 por ciento de EtOAc/hexanos gradiente) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 41%) como un sólido de color blanco: mp 164-165 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,77 (s, 6H); ESIMS m/z 431 ($M+H$); HRMS-ESI (m/z): $[M]^+$ calcd durante $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 430,125; encontrado, 430,126.

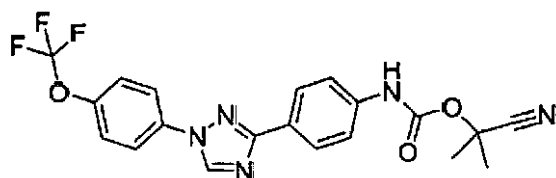
Ejemplo 61: Preparación de 1,1-dimetil-prop-2-inil-éster del ácido {4-[1-(4-trifluórometilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}carbámico (Compuesto 13)



4-[1-(4-trifluórometilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (137 mg, 0,383 mmol) fue suspendido en tolueno seco (1,5 mL). A la lechada resultante se le agregó 2-metil-3-butin-2-ol (187 μ L, 1,91 mmol) seguido por Et₃N (264 μ L, 1,91 mmol). La lechada de color blancuzco fue luego calentada a 100 °C (externa). Una vez que el análisis UPLC indicó la consumición completa del material de inicio, la lechada de color amarillo fue enfriada a 23 °C y fue vertida en un 50 por ciento de EtOAc/hexanos. Una lechada de color blancuzco luego se filtró a través de una frita de porosidad media y se concentró. La cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 10 por ciento al 40 por ciento al 75 por ciento de EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el compuesto del título (20 mg, 13%) como un sólido de color blanco: mp 187-189 °C;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 2,61 (s, 1H), 1,77 (s, 6H); ESIMS m/z 415 (M+H), 413 (M-H); HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ calcd para C₂₁H₁₇F₃N₄O₂, 414.130; encontrado, 414.131.

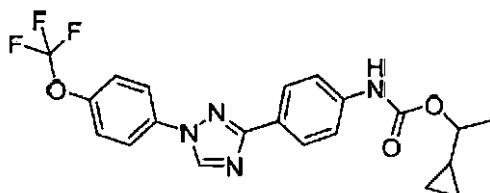
Ejemplo 62: Preparación de dimetil-metil éster del ácido ciano-(4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-carbámico (Compuesto 14)



4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (107 mg, 0,286 mmol) fue suspendido en tolueno seco (1,0 mL). A la lechada resultante se le agregó 2-ciano-2-propanol (78 μ L, 0,858 mmol). La lechada de color blancuzco fue luego calentada a 90 °C (externa). Dentro de los 10 segundos a esta temperatura, se observó una lechada que se volvió una evolución de gas homogénea y vigorosa. Se observó que después de otros 10 minutos a esta temperatura formaba un precipitado. Una vez que el análisis UPLC indicó la consumición completa del material de inicio, la lechada de color amarillo fue enfriada a 23 °C y fue vertida en hexanos. Una lechada de color blancuzco fue luego filtrada a través de una frita de media porosidad y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 20 por ciento al 40 por ciento al 75 por ciento de EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el compuesto del título (7 mg, 6%) como un sólido de color amarillo claro: mp 172-175 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 1,84 (s, 6H); ESIMS m/z 432 ($M+H$), 430 ($M-H$).

Ejemplo 63: Preparación de 1-ciclopropil-etil éster del ácido 4{4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-carbámico (Compuesto 15)

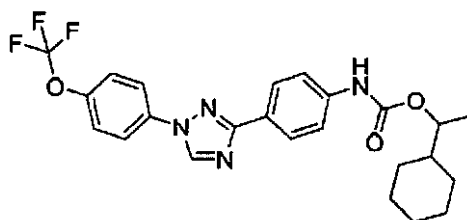


4-[1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (84 mg, 0,225 mmol) fue suspendido en tolueno seco (0,65 mL). A la lechada resultante se le agregó 1-ciclopropiletil alcohol (109 μ L, 1,12 mmol). Una lechada de color blancuzco fue luego calentada a 90 °C (externa). Dentro de los 10 segundos a esta temperatura, se observó la lechada que se volvió una evolución de gas homogénea y vigorosa. Después de 1 hora, la solución de color amarillo ligeramente turbia fue enfriada a 23 °C y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g columna SNAP, eluida con un 10 por ciento al 25 por ciento al 50 por ciento de EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el material de inicio recuperado (20 mg, 24%) como un sólido de color blanco junto con el compuesto del título (67 mg, 69%) como un sólido de color blanco: mp 123-124 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 9,0 , 2H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,34 (dq, J = 12,7,

6,3 Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,14-0,95 (m, 1H), 0,67-0,42 (m, 3H), 0,29 (ddd, $J = 7,6, 6,5, 3,8$ Hz, 1H); ESIMS m/z 433 (M+H), 431 (M-H).

Ejemplo 64: Preparación de 1-ciclohexil-etil éster del ácido 4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}carbámico (Compuesto 16)



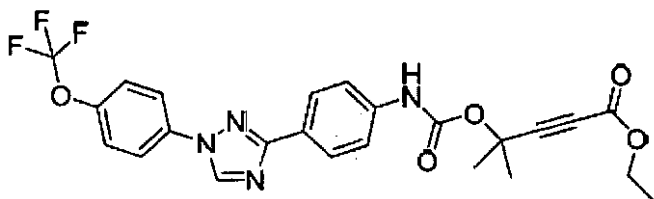
4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (90 mg, 0,241 mmol) fue suspendido en tolueno seco (0,70 mL). A la lechada resultante se le agregó (1-ciclohexil)etil alcohol (166 μ L, 1,20 mmol). La lechada de color blancuzco fue luego calentada a 90 °C (externa). Dentro de los 10 segundos a esta temperatura, se observó una lechada que se volvió una evolución de gas homogénea y vigorosa. Se observó que después de otros 10 minutos a esta temperatura, formaba un precipitado. Una vez que el análisis UPLC indicó la consumición completa del material de inicio, la lechada de color amarillo fue enfriada a 23 °C y fue vertida en un 25 por ciento de EtOAc/hexanos. La lechada de color blancuzco fue luego filtrada a través de una frita de porosidad media y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g Columna SNAP, eluida con un 15 por ciento al 30 por ciento al 50 por

ciento de EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el compuesto del título (98 mg, 86%) como un sólido de color blanco: mp 146-148 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 4,76 (p, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,13-1,61 (m, 4H), 1,49 (tdd, $J = 11,8, 6,1, 3,1$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,22-0,96 (m, 6H); ESIMS m/z 475 ($M+H$), 473 ($M-H$).

Los compuestos 17-22 en la tabla 1 fueron sintetizados como en el Ejemplo 64.

Ejemplo 65: Preparación de etil éster del ácido 4-metil-4-{4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil-carbamoyloxi}-pent-2-inoico (Compuesto 23)

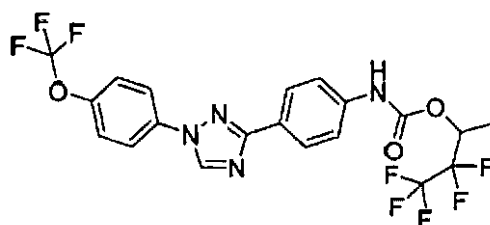


Se disolvió 1,1-dimetilprop-2-inil éster del ácido 4-[1-(4-Trifluórometilfenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil)-carbámico (Compuesto 13; 11981077; 88 mg, 0,20 mmol) en THF seco (2,0 mL) y fue enfriada a -78 °C. Se agregó luego $n\text{-BuLi}$ (164 μL de una solución en hexanos 2,5 M, 0,410 mmol) mediante un goteo. La mezcla fue agitada durante otros 20 minutos a -78 °C, y luego se agregó etil cloroformato (24 μL , 0,25 mmol) en una porción. La mezcla fue agitada

durante otros 30 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y fue luego se calentó a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se extinguió con NH_4Cl acuoso medio saturado y se extrajo con 50 por ciento de EtOAc/hexanos. Las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró. Una cromatografía de gel de sílice (Biotage 10 g Columna SNAP, eluida con un 15 por ciento al 30 por ciento al 50 por ciento al 75 por ciento gradiente de EtOAc/hexanos) seguido por la recristalización desde Et₂O/hexanos proporcionó el compuesto del título (10 mg, 10%) como un sólido de color amarillo: mp $183\text{--}188\text{ }^{\circ}\text{C}$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,40 (app d, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,99 (s, 1H), 3,66 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,70 (s, 6H), 0,98 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ESIMS m/z 503 (M+H).

Ejemplo 66: Preparación de 2,2,3,3,3-pentaflúor-1-metil-propil éster del ácido {4-[1-(4-trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-carbámico (Compuesto 24)



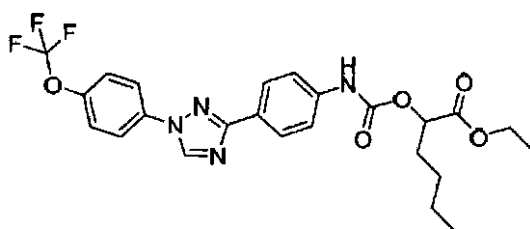
Se suspendió 4-[1-(4-Trifluórmtoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (77 mg, 0,206 mmol) en tolueno seco (0,60 mL). A la lechada resultante se le

agregó 3,3,4,4,4-pentaflúor-2-butanol (120 μ L, 1,03 mmol). La lechada de color blancuzco luego se calentó a 90 °C (externa). Dentro de los 10 segundos a esta temperatura, se observó que la lechada se volvió una evolución de gas homogénea y vigorosa. Se observó que se formaba una pequeña cantidad de precipitado después de 10 minutos a esta temperatura. Una vez que el análisis de UPLC indicó el consumo completo del material de inicio, la lechada amarilla se enfrió a 23 °C y fue vertida en 25 por ciento de EtOAc/hexanos. La lechada de color blancuzco se filtró a través de una frita de porosidad media y se concentró para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 76%) como un sólido de color blancuzco: mp 171-173 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,33 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,10-7,99 (m, 4H), 7,67 7,58 (m, 4H), 5,81-5,23 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,3 Hz, 3H); ESIMS m/z 511 (M+H), 509 (MH); HRMS-ESI (m/z): [M]⁺ calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_8\text{N}_4\text{O}_3$, 510,0933; encontrado 510,0998.

El compuesto 25 en la tabla 1 fue sintetizado como en el Ejemplo 66.

Ejemplo 67: Preparación de etil éster del ácido 2-{4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil-carbamoiloxi}-hexanoico (Compuesto 26)

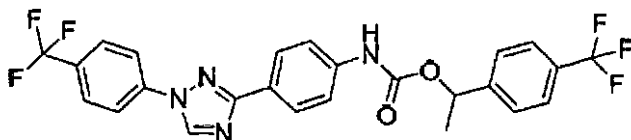


Se suspendió 4-[1-(4-Trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-benzoil azida (90 mg, 0,241 mmol) en tolueno seco (0,70 mL). La lechada de color blancuzco fue luego calentada 90 °C (externa) y se agitó durante 30 minutos. Dentro de los 10 segundos a esta temperatura, se observó que la lechada se volvió una evolución de gas homogénea y vigorosa. La solución suavemente nubosa y amarilla fue enfriada a 23 °C y se agregó etil 2-hidroxipropanoato (52 µL, 1,20 mmol). La mezcla fue agitada a 23 °C durante 15 horas más y luego fue vertida en 25 por ciento de EtOAc/hexanos. La lechada de color blancuzco se filtró por medio de una frita de porosidad media y se concentró. Una cromatografía por gel de sílice (Biotage 10 g Columna SNAP, eluida con a 15 por ciento al 30 por ciento al 50 al 75 por ciento EtOAc/hexanos gradiente) proporcionó el compuesto del título (10 mg, 8%) como un sólido de color blanco: mp 135 - 139 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 9,0, 0,8 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,08 (dd, J = 7,2, 5,4 Hz, 1H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,95-

1,80 (m, 2H), 1,52-1,34 (m, 4H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESIMS 507 (M+H), 505 (M-H).

Ejemplo 68: Preparación de 1-(4-(trifluórmetil)fenil)etil 4-(1-(4-(trifluórmetil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-fenil-carbamato (Compuesto 27)



Se suspendió 4-(1-(4-(trifluórmetil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzoil azida (62,5 mg, 0,174 mmol) en tolueno seco (0,498 mL). A la lechada resultante se agregó 1-(4-(trifluórmetil)fenil)etil alcohol (36,5 mg, 0,192 mmol). La lechada de color blancuzco se calentó a 100 ° C (externa) durante 18 horas y fue luego enfriada a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue directamente aplicada a una columna de gel de sílice, y la elución con un 10 por ciento al 50 por ciento al 100 por ciento EtOAc/hexanos gradiente proporcionó el compuesto del título (57,6 mg, 63%) como un sólido de color blanco: mp 155,5-158,5 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, 1H), 8,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,51 (app t, $J = 8,4$ Hz, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,95 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 1,63 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H); ESIMS 521 (M+H), 519 (M-H).

Ejemplo 69: Preparación de Carbamatos - Método General A

Se suspendió la acil azida en tolueno seco (0,35 M). A la lechada resultante se agregó el alcohol apropiado (1,20 equiv). La lechada se calentó a 100 °C (externa) durante 4-24 horas y fue luego enfriada a temperatura ambiente. El producto fue aislado por filtración al vacío o se purificó por una cromatografía de columna de gel de sílice (después de aplicar el material directamente a la columna) eluyendo con gradiente de EtOAc/hexanos. En algunos casos fue necesario una posterior purificación para recristalización. Los solventes típicos usados incluyen: cloroformo-d, dietil éter/hexanos, y mezclas de dietil éter/diclorometano/hexanos.

Los compuestos 28-121 en la tabla 1 fueron sintetizados como en el Ejemplo 69.

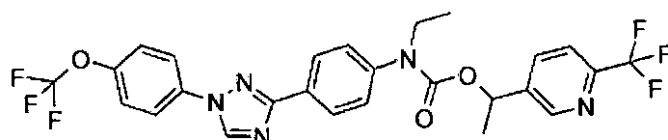
Ejemplo 70: Preparación de Carbamatos - Método General B

Se suspendió la acil azida en tolueno seco (0,35 M). A la lechada resultante se agregó el alcohol apropiado (1,20 equiv). La lechada se calentó a 100 °C (externa) durante 4-24 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La trietilamina (1,50 equiv) se agregó y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante un adicional de 1 hora. El producto fue aislado por filtración al vacío o se purificó por cromatografía de columna de gel

de sílice (después de aplicar el material directamente a la columna) eluyendo con gradiente de EtOAc/hexanos.

Los compuestos 122-129 fueron sintetizados como en el Ejemplo 70.

Ejemplo 71: Preparación de 1-(6-(trifluórmetil)piridin-3-il)etil 4-(1-(4-(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamato (Compuesto 130)



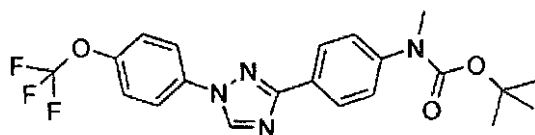
Se disolvió 1-(6-(trifluórmetil)piridin-3-il)etil 4-(1-(4-(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamato (54 mg, 0,10 mmol) en DMF anhidro (0,5 mL) bajo N₂ y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH (60 por ciento suspensión en aceite mineral; 4,4 mg, 0,11 mmol), y la mezcla fue agitada durante 10 minutos a 0 °C. Se agregó iodoetano (9 µL, 0,11 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El NaH (4 mg) y el iodoetano adicionales (5 µL) fueron agregados a temperatura ambiente para promover la consumición completa del material de inicio. La mezcla se extinguió con NH₄Cl acuoso y se extrajo con 80 por ciento EtOAc/hexanos (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró. El producto crudo se aplicó a un columna de gel de sílice, y la elución con un 15 por ciento al 40 por ciento al 80 por ciento de gradiente

EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (52,1 mg, 91%) como un aceite amarillo: IR 3111, 2983, 2936, 1707, 1519, 1340, 1268, 1155 cm^{-1} ;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s, $J = 10,6$ Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,73-7,58 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,95 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H);

HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_3$, 565,1549; encontrado, 565,1568.

Ejemplo 72: Preparación de tert-butil metil(4-(1-(4-(trifluórometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) carbamato (Compuesto 131)



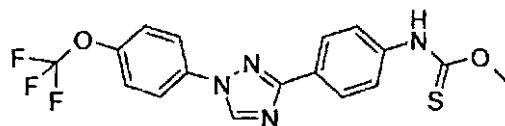
Se disolvió tert-butil (4-(1-(4-(trifluórometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil) carbamato (120 mg, 0,286 mmol) en DMF anhidro (2,0 mL) bajo N_2 y se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH (60 por ciento en aceite mineral; 15 mg, 0,372 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se agregó yodometano (23 μL , 0,372 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se extinguió con NH_4Cl acuoso y se extrajo con un 80 por ciento EtOAc/hexanos (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

130

salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. El producto crudo se aplicó a una columna de gel de sílice, y la elución con un 15 por ciento al 40 por ciento al 80 por ciento gradiente EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (108,0 mg, 87%) como un sólido de color blanco: mp 125-128 °C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$, 434.156; encontrado, 434.157.

Ejemplo 73: Preparación de O-metil 4-(1-(4-(trifluórometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)Fenil-carbamotioato (Compuesto 132)



Paso 1. Se disolvió 4-(1-(4-(Trifluórometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina en THF (2,5 mL) para dar una solución tostada. Se agregó luego fenil clorotionoformato (0,205 mg, 1,19 mmol). Un sólido se precipitó inmediatamente y el agitado se volvió difícil. Se agregó THF adicional (2,5 mL) para facilitar el agitado. Se agregó una porción adicional de fenil clorotionoformato (0,205 mg, 1,19 mmol) seguido por trietilamina (0,38 mL, 2,80 mmol). La reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado acuoso y se

extrajo con un 50 por ciento EtOAc/hexanos. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró. La purificación vía una cromatografía de gel de sílice (15 por ciento al 30 por ciento al 50 por ciento al 80 por ciento de gradiente EtOAc/hexanos) suministró N,N-bis(tionofenoxi)-4-(1-(4(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina (0,472 g, 80%) como un sólido de color amarillo: mp 142-144 °C;

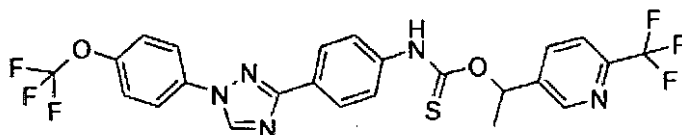
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,58 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,49-7,34 (m, 6H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,26 - 7,13 (m, 4H); HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$, 592,085; encontrado, 592,0861,

Paso 2. A una solución del producto del Paso 1 en MeOH (2,5 mL) y THF (2,5 mL) se le agregó NaOH (2,5 mL de una solución acuosa a 1 M). Un precipitado espeso de color amarillo se formó inmediatamente. El THF adicional, MeOH, y 1 M de NaOH (2,5 mL cada uno) fueron agregados y se obtuvo una solución clara amarilla. La mezcla luego fue vertida en NaHCO_3 acuoso y se extrajo con un 50 por ciento EtOAc/hexanos (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron para dar a un sólido de color amarillo. El sólido fue triturado con un 20 por ciento EtOAc/hexanos

para dar el compuesto del título (137 mg, 51%) como un sólido de color blanco. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía de gel de sílice (eluyendo con un 15 por ciento al 40 por ciento al 80 por ciento gradiente de EtOAc/hexanos) para suministrar el producto adicional (57,6 mg, 0,126 mmol, 22%): mp 192-194 °C;

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,32 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,14-7,95 (m, 4H), 7,90-7,65 (br, 1H), 7,62 (app dd, $J = 9,0, 0,7$ Hz, 2H), 7,60-7,40 (br, 1H), 4,01 (br s, 3H); HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$, 394.071; encontrado, 394.0712.

Ejemplo 74: Preparación de O-1-(6-(trifluórmetil)piridin-3-il)etil 4-(1-(4(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamotioato (Compuesto 133)



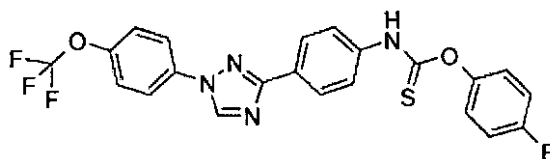
Bajo una atmósfera de N_2 , se agregó tiofosgeno (0,56 mmol) mediante un goteo al diclorometano enfriado en un baño de hielo. A esta solución se agregó una solución fría 0,2 mM (0,13 mmol) de K_2CO_3 . La reacción fue agitada durante 10 minutos. Se disolvió 4-(1-(4(Trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)anilina en diclorometano y se agregó mediante un goteo a la mezcla de más arriba. Se permitió que la reacción se agitara durante otros 10 minutos. Una solución fría 0,6 mM (0,92 mmol) de

KOH se agregó luego. Después de 30 min, la mezcla de la reacción fue diluida con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 y se concentró. El isotiocianato crudo fue utilizado sin una posterior purificación en el próximo paso. A una lechada de NaH (9,2 mg de una suspensión al 60 por ciento en aceite mineral, 0,229 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C se le agregó 1-(6-(trifluórmethyl)piridina-3-il)etanol (43,7 mg, 0,229 mmol) en PhCH_3 (0,4 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min, y luego se agregó el isotiocianato desde arriba (75,6 mg, 0,209 mmol) en THF (1 mL) vía una cánula. Después del agitado durante 20 min. la mezcla se extinguió por adición de una solución acuosa de NH_4Cl solución y se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron. El producto crudo fue aplicado a una columna de gel de sílice, y la elución con un 15 por ciento al 40 por ciento al 65 por ciento de gradiente de EtOAc/hexanos proporcionó el compuesto del título (88,2 mg, 77%) como un sólido de color blancuzco: mp 186.5-188 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,91-7,83 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,49-7,29

(m, 4H), 6,68 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H), 1,76 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); HRMS-FAB (m/z) $[M+H]^+$ calcd para $C_{24}H_{17}F_6N_5O_2S$, 553.101; encontrado, 553.1006.

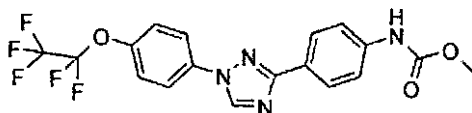
Ejemplo 75: Preparación de O-4-flúorfenil 4-(1-(4-(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil-carbamotioato (Compuesto 134)



En un frasco de fondo redondo de 25 mL se agregaron 4-(1-(4-(trifluórmetoxi)fenil)-1H-1,2,4 triazol-3-il)anilina (200 mg, 0,624 mmol), O-4-flúorfenil carbonocloridotioato (238 mg, 1,249 mmol), y trietilamina (0,348 mL, 2,498 mmol) en THF (5 mL). La solución fue agitada bajo condiciones de ambiente durante 2 horas antes que el solvente fuera eliminado bajo presión reducida. El producto crudo se agregó a una columna de gel de sílice y se diluyó con gradiente de EtOAc/hexanos para suministrar el compuesto del título (50 mg, 0,105 mmol, 17%) como un sólido de color amarillo: mp 164-169 °C;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,19-8,04 (m, 6H), 7,97 (br s, 1H), 7,66-7,57 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,33-7,19 (m, 4H); ESIMS m/z 475 ($M+1$).

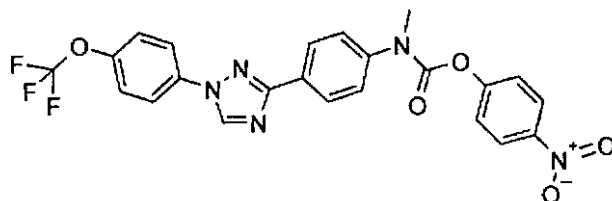
Ejemplo 76: Preparación de metil 4-(1-(4-(perflúoretoksi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamato (Compuesto 135)



Se hizo una lechada del 4-nitrofenil 4-(1-(4-(perflúoretoksi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenilcarbamato (1,90 g, 3,55 mmol) en MeOH (15 mL) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -10 °C. Se agregó metóxido sódico (1,33 mL de una solución al 30 por ciento en MeOH, 7,10 mmol) mediante un goteo durante más de 10 minutos. La lechada resultante de color amarillo brillante se calentó a temperatura ambiente y fue vertida en agua hielo (150 mL). Después de agitar vigorosamente 10 min., la mezcla se filtró en un embudo Büchner. El sólido tostado fue enjuagado con agua y se secó en aire. La recristalización desde MeOH/agua proporcionó el compuesto del título (0,989 g, 65%) como un sólido tostado: mp 183-184.5 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 3,80 (s, 3H); HRMS-FAB (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_4\text{O}_3$, 428.0908; encontrado, 428.0903.

Ejemplo 77: Preparación de 4-nitrofenil éster del ácido metil-{4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-carbámico (Compuesto 136)



Una suspensión de 4-[1-(4-trifluóretiloxifenil)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenilamina (1,2 g, 3,7 mmol) en EtOH (4 mL) fue tratada con 1H-benzotriazola (0,48 g, 4,0 mmol) y formaldehído (0,5 mL al 37 por ciento acuoso, 6 mmol), y la solución se calentó a 40 °C durante 10 min. Al enfriarse se formó un sólido, que fue recolectado mediante filtración. Se obtuvo el 1,33 g del aducto de triazola como un sólido de color amarillo tostado, mp 185-187 °C. Este material (1,2 g, 2,66 mmol) fue disuelto en THF (20 mL) y fue tratado con NaBH₄ (0,11 g, 2,9 mmol). La solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. Luego se calentó a reflujo durante 1 hora. Luego de enfriar, la solución fue vertida en agua (30 mL) y se extrajo con éter. El secado y la concentración, seguida por un cromatografía de gel de sílice (75:25 Hexanos:EtOAc) suministró el metil-{4-[1-(4-trifluórometoxifenil)-1H-[1,2,4] triazol-3-il]-fenil}-amina (0,76 g, 86%) como un sólido de color blanco, mp 121-123 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,51 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 6,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,96 (s, 1H), 2,91 (s, 3H); EIMS m/z 499 (M^+). Una porción de esta amina (0,11 g, 0,33 mmol) fue disuelta en THF seco (2 mL) y fue tratada con 4-nitrofenil cloroformato (0,069 g, 0,34 mmol). El sólido que se formó durante 10 minutos fue recolectado mediante filtración y se secó con aire para dar un sólido de color blancuzco (0,10 g): mp 145-147 °C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,59 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 8$ Hz, 4H), 7,8 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,50-7,3 (m, 6 H) 3,55 (s, 3H); EIMS m/z 499 (M^+).

Los compuestos fueron probados contra el gusano de la remolacha y el gusano del maíz utilizando los procedimientos descriptos en los siguientes ejemplos y que se reportan en la tabla 2.

En cada caso de la Tabla 2, la escala de valor asignado es como sigue a continuación:

Porcentaje de Control (o Mortalidad)	Valor asignando
80-100	A
Menos de 80	B
No probada	C

Ejemplo 78: Prueba del Insecticida para el gusano de la remolacha (*Spodoptera exigua*)

Los bio-ensayos con el gusano de la remolacha (BAW; *Spodoptera exigua*: Lepidoptera) fueron conducidos utilizando un ensayo de bandeja de dieta de 128 fuentes. De tres a cinco larvas BAW de segundo estadio se colocaron en cada fuente (3 mL) de la bandeja de la dieta que había sido previamente llenada con 1 mL de dieta artificial a la que se aplicó 50 µg /cm² del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de 90:10 mezcla de acetona/agua) (a cada una de las ocho fuentes) y luego se permitió que seicara. Las bandejas fueron cubiertas con una cobertura auto adhesiva y mantenida a 25 °C, 14:10 luz obscura durante seis días. Fue registrado el porcentaje de mortalidad para las larvas en cada fuente; la actividad en las ocho fuentes fue luego promediada. Los resultados para ambos bioensayos se indican en la tabla 2.

Ejemplo 79: Pruebas de Insecticidas para el gusano del maíz (*Helicoverpa zea*)

Los bio-ensayos con el gusano de maíz (CEW; *Helicoverpa zea*: Lepidóptero) fueron conducidos utilizando un ensayo de bandeja de dieta de 128 fuentes. De tres a cinco larvas BAW de segundo estadio se colocaron en cada fuente (3 mL) de la bandeja de la dieta que había sido previamente llenada con 1 mL de dieta artificial a la que se le aplicó 50 µg/cm² del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de 90:10 mezcla de acetona/agua) (a cada una de las

ocho fuentes) y luego se permitió que secara. Las bandejas fueron cubiertas con una cobertura auto adhesiva y mantenidas a 25 °C, 14:10 luz obscura durante seis días. Fue registrado el porcentaje de mortalidad para las larvas en cada fuente; la actividad en las ocho fuentes fue luego promediada. Los resultados para ambos bioensayos se indican en la tabla 2.

Los compuestos fueron también probados contra el áfido del durazno verde, (*Myzus persicae*) utilizando a procedimiento descrito en el siguiente ejemplo e informado en la tabla 2.

En cada caso de Tabla 2, la escala de valor asignado fue como sigue a continuación:

Porcentaje de Control (o Mortalidad)	Valor asignado
80-100	A
Menos de 80	B
No probada	C

Ejemplo 80: Prueba de Insecticida para el áfido del durazno verde, (*Myzus persicae*) en un ensayo de atomización en el follaje.

Se utilizaron almácigos de repollo de 3 pulgadas que crecían en pots, con 2-3 pequeñas hojas auténticas (3-5 cm) como substrato para la prueba. Los almácigos fueron infestados con 20-50 áfidos del durazno verde (adultos sin

alas y ninfas) un día antes de la aplicación del producto químico. Fueron utilizados cuatro pots Con almácigos individuales para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) fueron disueltos en 2 mL de un solvente de acetona/metanol (1:1), formando soluciones de stock de 1000 ppm. Las soluciones de stock fueron diluidas 5X con un 0,025 por ciento de Tween 20 en H₂O para obtener la solución a 200 ppm. Un atomizador Devilbiss fue utilizado para atomizar una solución a ambos lados de las hojas de repollo hasta escurrirlas. Las plantas de referencia (control del solvente) fueron atomizadas solo con el diluyente. Las plantas tratadas fueron mantenidas en un alojamiento durante tres días a, aproximadamente, 25 °C y a un 40 por ciento de humedad relativa (RH) antes de la evaluación. La evaluación fue realizada con un microscopio mediante el conteo de la cantidad de áfidos vivos por planta. La actividad insecticida fue medida utilizando la fórmula Abbott de corrección y está presentada en la tabla 2:

$$\text{Porcentaje Corregido de Control} = 100 * (X - Y) / X$$

donde X = al No. de áfidos vivos en el solvente de las plantas controladas

Y = al No. de áfidos vivos en las plantas tratadas

Ácidos y Derivados de Sales y Solvatos

Los compuestos revelados en la presente invención están en forma de sales de adición de ácidos plaguicidamente aceptables.

A modo de ejemplo no limitativo, una función de amina puede formar sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanosulfónico, e hidroxietanosulfónico.

Adicionalmente, a modo de ejemplo no limitativo, una función de ácido puede formar sales que incluyen aquellas derivadas de metales álcali o alcalinotérreos y aquellas derivadas de amoníaco y aminas. Los ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio, magnesio y amonio.

Las sales se prepararon contactando la forma de una base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Las formas de base libre pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución de base acuosa diluida, tal como NaOH acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y un bicarbonato sódico. Como un ejemplo, en muchos casos, un pesticida es modificado a una forma más soluble de agua, por ejemplo, la sal de dimetil amina del ácido 2,4-diclorofenoxi acético es una forma más soluble en

agua del ácido 2,4-diclorofenoxi acético, un herbicida bien conocido.

Los compuestos revelados en esta invención pueden también formar complejos estables con las moléculas de solvente que permanecen intactas luego que las moléculas no complejas de solvente son quitadas de los compuestos. Estos complejos son, a menudo, referidos como "solvatos".

Estereoisómeros

Ciertos compuestos revelados en este documento pueden existir en forma de uno o más estereoisómeros. Varios estereoisómeros incluyen los isómeros geométricos, los diasterómeros y los enantiómeros. Por ende, los compuestos revelados en esta invención incluyen las mezclas racémicas, los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas. Aquellas personas expertas en la técnica van a apreciar que unos estereoisómeros pueden ser más activos que otros. Los estereoisómeros individuales y las mezclas ópticamente activas pueden obtenerse por los procedimientos sintéticos selectivos, por procedimientos sintéticos convencionales utilizando los materiales de inicio resueltos, o por los procedimientos de resolución convencionales.

Plagas

En una o más realizaciones adicionales, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para el control de las plagas.

En una realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Filo Nematodos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Filo Artrópodos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Subfilo quelicerados**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de la **Clase de Arácnidos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Filo Miriápodos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Clase de Sínfilos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Subfilo Hexápodos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser utilizada para controlar las plagas de **Clase de Insectos**.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Coleópteros (escarabajos)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Acanthoscelides* Spp. (gorgojos), *Acanthoscelides obtectus* (gorgojo de frijol común), *Agrilus planipennis* (taladrador del fresno), *Agriotes* Spp. (Gusanos de elatérico), *Anoplophora glabripennis* (escarabajo asiático cuernos largos), *Anthonomus grandis* (gorgojo), *Áfidoius* spp., *Apion* spp. (gorgojos), *Apogonia* spp. (larvas), *Ataenius spretulus* (ataenius negro del césped), *Atomaria linearis* (escarabajo pigmeo de la acelga), *Aulacophore* spp., *Bothynoderes punctiventris* (gorgojo de la raíz de remolacha), *Bruchus* spp. (gorgojos), *Bruchus pisorum* (gorgojo de la pera), *Cacoesia* spp., *Callosobruchus maculatus* (gorgojo del guisante sureño), *Carpophilus hemipteras* (escarabajo de la fruta seca), *Cassida vittata*, *Cerosterna* spp, *Cerotoma* spp. (escarabajo de la batata roja), *Cerotoma trifurcata* (escarabajo de la hoja de frijol), *Ceutorhynchus* spp. (gorgojos), *Ceutorhynchus assimilis* (gorgojo del repollo), *Ceutorhynchus napi* (curculio del repollo), *Chaetocnema* spp. (escarabajo de la batata), *Colaspis* spp. (escarabajos del

suelo), *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmosus*,
Conotrachelus nenuphar (curculio del ciruelo), *Cotinus nitidis* (escarabajo Verde de Junio), *Crioceris asparagi* (escarabajo del espárrago), *Cryptolestes ferrugineus* (escarabajo del grano mohoso), *Cryptolestes pusillus* (escarabajo de grano chato), *Cryptolestes turcicus* (escarabajo turco del grano), *Ctenicera* spp. (gusanos), *Curculio* spp. (gorgojos), *Cyclocephala* spp. (larva), *Cylindrocpturus adpersus* (gorgojo del tallo del girasol), *Deporaus marginatus* (gorgojo del corte de hoja del mango), *Dermestes lardarius* (dermesto), *Dermestes maculates* (escarabajo escondido), *Diabrotica* spp. (escarabajo de la batata), *Epilachna varivestis* (escarabajo del frijol mejicano), *Faustinus cubae*, *Hylobius pales* (gorgojo pálido), *Hypera* spp. (gorgojos), *Hypera postica* (gorgojo de la alfalfa), *Hyperdoes* spp. (gorgojo Hyperodes), *Hypothenemus hampei* (escarabajo de la semilla del café), *Ips* spp. (talladores), *Lasioderma serricorne* (escarabajo cigarrillo), *Leptinotarsa decemlineata* (escarabajo de la batata roja), *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus oryzophilus* (gorgojo del agua del arroz), *Lyctus* spp. (escarabajos de la madera/escarabajos del aserrín), *Maecolaspis joliveti*, *Megascelis* spp., *Melanotus communis*, *Meligethes* spp., *Meligethes aeneus* (escarabajo de la flor), *Melolontha melolontha* (abejorro Europeo común),

Oberea brevis, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros* (escarabajo de la palmera), *Oryzaephilus mercator* (escarabajo de granos mercantil), *Oryzaephilus surinamensis* (escarabajo de dientes sierra de los granos), *Otiorhynchus* spp. (gorgojos), *Oulema melanopus* (escarabajo de las hojas de cereal), *Oulema oryzae*, *Pantomorus* spp. (gorgojos), *Phyllophaga* spp. (escarabajo de mayo/Junio), *Phyllophaga cuyabana*, *Phyllotreta* spp. (escarabajo de la batata), *Phynchites* spp., *Popillia japonica* (escarabajo japonés), *Prostephanus truncates* (gusano grande taladrador de granos), *Rhizopertha dominica* (escarabajo celidonia menor), *Rhizotrogus* spp. (Escarabajo europeo), *Rhynchophorus* spp. (gorgojos), *Scolytus* spp. (escarabajos de la madera), *Shenophorus* spp. (chinche), *Sitona lineatus* (gorgojo de las hojas de la arveja), *Sitophilus* spp. (gorgojos de los granos), *Sitophilus granaries* (gorgojo del granero), *Sitophilus oryzae* (gorgojo del arroz), *Stegobium paniceum* (escarabajo de la droguería), *Tribolium* spp. (escarabajo de la harina), *Tribolium castaneum* (escarabajo de la harina roja), *Tribolium confusum* (escarabajo de la harina confuso), *Trogoderma variabile* (escarabajo de los depósitos), y *Zabrus tenebioides*.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Dermaptera** (tijeretas).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar las **Dictiópteros (cucarachas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no es limitada a *Blattella germanica* (cucaracha alemana), *Blatta orientalis* (cucaracha oriental), *Parcoblatta pennylvanica*, *Periplaneta americana* (cucaracha Americana), *Periplaneta australoasiae* (cucaracha Australiana), *Periplaneta brunnea* (cucaracha marrón), *Periplaneta fuliginosa* (cucaracha marrón ahumada), *Pyncoselus suninamensis* (cucaracha de Surinam), y la *Supella longipalpa* (cucaracha a rayas marrones).

En otra realización, la invención revela en este documento que puede ser usada para controlar las **Dípteros (moscas verdaderas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Aedes* spp. (mosquitos), *Agromyza frontella* (larva minera manchada de la alfalfa), *Agromyza* spp. (larvas de la mosca minera de las hojas), *Anastrepha* spp. (mosca de la fruta), *Anastrepha suspensa* (mosca de la fruta Caribeña), *Anopheles* spp. (mosquitos), *Batrocera* spp. (mosca de las frutas), *Batrocera cucurbitae* (mosca del melón), *Batrocera dorsalis* (mosca de la fruta oriental), *Ceratitis* spp. (mosca de las frutas), *Ceratitis capitata* (mosca de las frutas Mediterránea), *Crysops* spp. (moscas del venado), *Cochliomyia* spp. (larva del moscardón), *Contarinia* spp. (jején irritante), *Culex* spp.

(mosquitos), *Dasineura* spp. (jején irritante), *Dasineura brassicae* (jején irritante de la col), *Delia* spp., *Delia platura* (gusano de la mazorca), *Drosophila* spp. (moscas del vinagre), *Fannia* spp. (moscas de la basura), *Fannia canicularis* (moscas pequeñas del hogar), *Fannia scalaris* (moscas de la letrinas), *Gasterophilus intestinalis* (mosca del burro), *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans* (moscas de cuerno), *Hylemyia* spp. (gusano de las raíces), *Hypoderma lineatum* (tábano común del ganado), *Liriomyza* spp. (larva de la mosca minera), *Liriomyza brassica* (larva de la mosca serpentina), *Melophagus ovinus* (párasito de las ovejas), *Musca* spp. (mosca muscid), *Musca autumnalis* (mosca otoñal), *Musca domestica* (mosca doméstica), *Oestrus ovis* (larva de la mosca de las ovejas), *Oscinella frit* (mosca de los pastos), *Pegomyia betae* (mosca minera de la remolacha), *Phorbia* spp., *Psila rosae* (mosca oxidada de la zanahoria), *Rhagoletis cerasi* (mosca de la cereza), *Rhagoletis pomonella* (gusano de la manzana), *Sitodiplosis mosellana* (mosquito de la flor de azahar), *Stomoxys calcitrans* (mosca estable), *Tabanus* spp. (tábano), y *Tipula* spp. (típula).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Hemípteros (chinchas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Acrosternum hilare* (chinche apestosa verde), *Blissus leucopterus* (chinche), *Calocoris*

norvegicus (mirida de la papa), *Cimex hemipterus* (chinche tropical de la cama), *Cimex lectularius* (chinche de la cama), *Dagbertus fasciatus*, *Dichelops furcatus*, *Dysdercus suturellus* (manchador del algodón), *Edessa meditabunda*, *Eurygaster maura* (chinche del cereal), *Euschistus heros*, *Euschistus servus* (chinche apestosa marrón), *Helopeltis antonii*, *Helopeltis theivora* (chinche de la planta de té), *Lagynotomus* spp. (chinches apestosas), *Leptocorisa oratorius*, *Leptocorisa varicornis*, *Lygus* spp. (chinches de las plantas), *Lygus hesperus* (chinches de las plantas manchadas occidentales), *Maconellicoccus hirsutus*, *Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula* (chinche apestosa verde sureña), *Phytocoris* spp. (chinches de las plantas), *Phytocoris californicus*, *Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildingi*, *Poecillocapsus lineatus* (chinches de las plantas de cuatro rayas), *Psallus vaccinicola*, *Pseudacysta perseae*, *Scaptocoris castanea*, y *Triatoma* spp. (chinches chupasangre/chinches besadoras).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Homópteros (áfidos, chinches, moscas blancas, insectos chupadores)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Acrythosiphon pisum* (áfido de la arveja), *Adelges* spp. (áfido chupador), *Aleurodes proletella* (mosca blanca de la col), *Aleurodicus disperses*, *Aleurothrixus*

floccosus (mosca blanca lanuda), *Aluacaspis* spp., *Amrasca bigutella bigutella*, *Aphrophora* spp. (insectos chupadores), *Aonidiella aurantii* (escamas rojas de California), *Aphis* spp. (áfidos), *Aphis gossypii* (áfido del algodón), *Aphis pomi* (áfido de la manzana), *Aulacorthum solani* (áfido dedal), *Bemisia* spp. (mosca blanca), *Bemisia argentifolii*, *Bemisia tabaci* (mosca blanca de la batata), *Brachycolus noxius* (áfido ruso), *Brachycorynella asparagi* (áfido del espárrago), *Brevennia rehi*, *Brevicoryne brassicae* (áfido de la col), *Ceroplastes* spp. (chinches), *Ceroplastes rubens* (insecto secretador de cera), *Chionaspis* spp. (chinches), *Crysomphalus* spp. (chinches), *Coccus* spp. (chinches), *Dysaphis plantaginea* (áfido rosado de la manzana), *Empoasca* spp. (chupadores), *Eriosoma lanigerum* (áfido lanudo de la manzana), *Icerya purchasi* (chinche algodonero), *Idioscopus nitidulus* (mango chupador), *Laodelphax striatellus* (pequeño chupador de plantas marrón), *Lepidosaphes* spp., *Macrosiphum* spp., *Macrosiphum euphorbiae* (áfido de la papa), *Macrosiphum granarium* (áfido inglés de los granos), *Macrosiphum rosae* (áfido rosa), *Macrosteles quadrilineatus* (aster chupador), *Mahanarva frimbiolata*, *Metopolophium dirhodum* (áfido rosa de los granos), *Mictis longicornis*, *Myzus persicae* (áfido del durazno verde), *Nephotettix* spp. (chupadores), *Nephotettix cinctipes* (chupador verde), *Nilaparvata lugens* (chupador marrón), *Parlatoria pergandii*

(chinche de la paja), *Parlatoria ziziphi* (chinche ébano), *Peregrinus maidis* (delfacid del maíz), *Philaenus* spp. (insecto escupidor), *Phylloxera vitifoliae* (parásito de la vid), *Physokermes piceae* (chinche de los brotes del abeto), *Planococcus* spp. (chinche de la harina), *Pseudococcus* spp. (chinche de la harina), *Pseudococcus brevipes* (chinche de la harina de ananá), *Quadraspidiotus perniciosus* (San Jose chinche), *Rhapalosiphum* spp. (áfidos), *Rhapalosiphum maida* (áfido de la chala), *Rhapalosiphum padi* (áfido cerezo silvestre de la avena), *Saissetia* spp. (chinchas), *Saissetia oleae* (chinche negra), *Schizaphis graminum* (áfido verde), *Sitobion avenae* (áfido inglés de los granos), *Sogatella furcifera* (chupador dorsiblanco), *Therioaphis* spp. (áfidos), *Toumeyella* spp. (chinchas), *Toxoptera* spp. (áfidos), *Trialeurodes* spp. (mosca blanca), *Trialeurodes vaporariorum* (mosca blanca de invernadero), *Trialeurodes abutiloneus* (mosca blanca de alas con bandas), *Unaspis* spp. (chinchas), *Unaspis yanonensis* (chinche punta de flecha), y *Zulia entreriana*.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los Himenópteros (hormigas, avispa, y abejas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Acromyrmex* spp., *Athalia rosae*, *Atta* spp. (hormigas corta hojas), *Camponotus* spp. (hormigas carpinteras), *Diprion* spp. (mosca

de sierra), *Formica* spp. (hormigas), *Iridomyrmex humilis* (hormiga Argentina), *Monomorium* spp., *Monomorium minimum* (hormiga negra pequeña), *Monomorium pharaonis* (hormiga faraón), *Neodiprion* spp. (mosca de sierra), *Pogonomyrmex* spp. (hormigas cosechadoras), *Polistes* spp. (avispa papel), *Solenopsis* spp. (hormigas fuego), *Tapinoma sessile* (hormiga olorosa del hogar), *Tetranomorium* spp. (hormigas del pavimento), *Vespula* spp. (chaqueta amarilla), y *Xylocopa* spp. (abejas carpinteras).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los Isópteros (termitas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Coptotermes* spp., *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchii*, *Coptotermes formosanus* (termita subterránea Formoseña), *Cornitermes* spp. (termitas narigonas), *Cryptotermes* spp. (termitas de la madera seca), *Heterotermes* spp. (termita subterránea del desierto), *Heterotermes aureus*, *Kalotermes* spp. (termitas de la madera seca), *Incistitermes* spp. (termitas de la madera seca), *Macrotermes* spp. (termitas de los hongos), *Marginitermes* spp. (termitas de la madera seca), *Microcerotermes* spp. (termitas cosechadoras), *Microtermes obesi*, *Procornitermes* spp., *Reticulitermes* spp. (termitas subterráneas), *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes* (termitas subterráneas orientales),

Reticulitermes hageni, *Reticulitermes hesperus* (termitas subterráneas occidentales), *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, *Reticulitermes virginicus*, *Schedorhinotermes* spp., y *Zootermopsis* spp. (termitas de la madera podrida).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los Lepidópteros (polillas y mariposas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Achoea janata*, *Adoxophyes* spp., *Adoxophyes orana*, *Agrotis* spp. (larva de la mariposa nocturna), *Agrotis ipsilon* (larva de la mariposa nocturna negra), *Alabama argillacea* (gusano de la hoja del algodón), *Amorbia cuneana*, *Amyelosis transitella* (gusano de la naranja con ombligo), *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella* (taladrador de la rama del durazno), *Anomis sabulifera* (oruga del yute), *Anticarsia gemmatalis* (oruga terciopelo), *Archips argyrospila* (larva enrolladora del árbol frutal), *Archips rosana* (larva enrolladora rosa), *Argyrotaenia* spp. (polilla tortricida), *Argyrotaenia citrana* (polilla de la naranja), *Autographa gamma*, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara* (dobladora de la hoja de arroz), *Bucculatrix thurberiella* (perforadora de la hoja del algodón), *Caloptilia* spp. (minero de las hojas), *Capua reticulana*, *Carposina niponensis* (polilla de la hoja del durazno), *Chilo* spp., *Chlumetia transversa* (taladrador

del mango), *Choristoneura rosaceana* (larva enrolladora de bandas oblicuas), *Crysodeixis* spp., *Cnaphalocerus medinalis* (larva enrolladora del pasto), *Colias* spp., *Conpomorpha cramerella*, *Cossus cossus* (polilla carpintera), *Crambus* spp. (gusano del césped), *Cydia funebrana* (polilla del ciruelo), *Cydia molesta* (polilla de la fruta oriental), *Cydia nignicana* (polilla de la arveja), *Cydia pomonella* (polilla de la manzana verde), *Darna diducta*, *Diaphania* spp. (taladradores de tallo), *Diatraea* spp. (taladradores de tallo), *Diatraea saccharalis* (taladradores de la caña de azúcar), *Diatraea graniosella* (taladradores del maíz del sudoeste), *Earias* spp. (larva comedora de maíz), *Earias insulata* (larva comedora Egipcia), *Earias vitella* (larva comedora nortea rústica), *Ecdytopopha aurantianum*, *Elasmopalpus lignosellus* (taladrador de la paja de trigo pequeño), *Epiphysias postruttana* (polilla marrón claro de la manzana), *Ephestia* spp. (polillas de la harina), *Ephestia cautella* (polilla de la almendra), *Ephestia elutella* (polilla del tabaco), *Ephestia kuehniella* (polilla Mediterránea de la harina), *Epimeces* spp., *Epinotia aporema*, *Erionota thrax* (mariposa de la banana), *Eupoecilia ambiguella* (polilla del viñedo), *Euxoa auxiliaris* (), *Feltia* spp. (larva de la polilla), *Gortyna* spp. (taladrador de tallos), *Grapholita molesta* (polilla de la fruta oriental), *Hedylepta indicata* (formador de redes de la hoja

del frijol), *Helicoverpa* spp. (polillas nocturnas), *Helicoverpa armigera* (gusano bellotero del algodón), *Helicoverpa zea* (gusano bellotero del algodón/gusano del maíz), *Heliothis* spp. (polillas nocturna), *Heliothis virescens* (larva de la polilla del tabaco), *Hellula undalis* (gusano de la col), *Indarbela* spp. (taladrador de raíces), *Keiferia lycopersicella* (oxiuro del tomate), *Leucinodes orbonalis* (taladrador de la berenjena), *Leucoptera malifoliella*, *Lithocolletis* spp., *Lobesia botrana* (polilla del pomelo), *Loxagrotis* spp. (polillas nocturna), *Loxagrotis albicosta* (larva de la falena del frijol occidental), *Lymantria dispar* (polilla gitana), *Lyonetia clerkella* (minero de la hoja del manzano), *Mahasena corbetti* (polilla de la palma), *Malacosoma* spp. (oruga tent), *Mamestra brassicae* (gusano de polilla de la col), *Maruca testulalis* (taladrador de la vaina del frijol), *Metisa plana* (polilla en capullo), *Mythimna unipuncta* (gusano de polilla verdadero), *Neoleucinodes elegantalis* (taladrador pequeño del tomate), *Nymphula depunctalis* (gusano del arroz), *Operophtera brumata* (polilla invernal), *Ostrinia nubilalis* (taladrador del maíz Europeo), *Oxydia vesulia*, *Pandemis cerasana* (polilla común de la grosella tortrix), *Pandemis heparana* (polilla común marrón de la manzana tortrix), *Papilio demodocus*, *Pectinophora gossypiella* (oruga rosa), *Peridroma* spp.

(larva de la falena), *Peridroma saucia* (oruga jaspeada), *Perileuoptera coffeella* (minero blanco de las hojas de café), *Phthorimaea operculella* (polilla de la papa), *Phyllocnistis citrella*, *Phyllonorycter* spp. (mineros de las hojas), *Pieris rapae* (larva de la col importada), *Plathypena scabra*, *Plodia interpunctella* (polilla de la harina de maíz), *Plutella xylostella* (polilla con forma de diamante), *Polycrosis viteana* (polilla de las uvas), *Prays endocarpa*, *Prays oleae* (polilla del olivo), *Pseudaletia* spp. (polillas nocturna), *Pseudaletia unipunctata* (oruga), *Pseudoplusia includens* (larva de polilla de la soja), *Rachiplusia* nu, *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia* spp. (taladrador de tallos), *Sesamia inferens* (taladrador rosa del tallo del arroz), *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella* (polilla de granos Angoumois), *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera* spp. (orugas), *Spodoptera exigua* (orugas de la remolacha), *Spodoptera fugiperda* (orugas de otoño), *Spodoptera oridania* (orugas sureñas), *Synanthedon* spp. (taladrador de raíces), *Thecla basilides*, *Thermisia gemmatalis*, *Tineola bisselliella* (polilla de la ropa), *Trichoplusia ni* (gusano de la col), *Tuta absoluta*, *Yponomeuta* spp., *Zeuzera coffeae* (taldrador roja de las ramas), y *Zeuzera pyrina* (polilla leopardo).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **Malófagos** (piojo

mascador). Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Bovicola ovis* (piojo mordedor de las ovejas), *Menacanthus stramineus* (piojo del cuerpo de las gallinas), y *Menopon gallinae* (piojo del cuerpo de las gallinas comunes).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los Ortópteros (saltamontes, langostas y grillos)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Anabrus simplex* (grillo Mormón), *Gryllotalpidae* (grillos topos), *Locusta migratoria*, *Melanoplus* spp. (saltamontes), *Microcentrum retinerve* (cigarra de ala angular), *Pterophylla* spp. (cigarras), *chistocerca gregaria*, *Scudderia furcata* (cigarra de arbustos de cola tenedor), y *Valanga nigricorni*.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los ftirápteros (piojos chupadores)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Haematopinus* spp. (piojo del ganado y de los cerdos), *Linognathus ovillus* (piojos de la oveja), *Pediculus humanus capitis* (piojos del pelo humano), *Pediculus humanus humanus* (piojos del pelo humano), y *Pthirus pubis* (ladillas).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los Sifonápteros**

(**pulgas**). Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero o está limitada a, *Ctenocephaluros canis* (pulga del perro), *Ctenocephaluros felis* (pulga del gato), y *Pulex irritans* (pulga humana).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Tisanópteros (pulgones)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Frankliniella fusca* (pulgón del tabaco), *Frankliniella occidentalis* (pulgón de las flores occidental), *Frankliniella shultzei*, *Frankliniella williamsi* (pulgón del maíz), *Heliothrips haemorrhaidalis* (pulgón de invernadero), *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Scirtothrips citri* (pulgón de los cítricos), *Scirtothrips dorsalis* (pulgón amarillo del te), *Taeniothrips rhopalantennalis*, *Thrips* spp.

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Tisanuros (insecto con cola de cerdas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Lepisma* spp. (pez de plata) y *Thermobia* spp. ("firebrat").

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Acarinos (ácaro y garrapatas)**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Acarapsis woodi* (ácaro traqueal de las abejas), *Acarus* spp. (ácaros de la comida),

Acarus siro (ácaro de los granos), *Aceria mangiferae* (ácaro de los brotes del mango), *Aculops* spp., *Aculops lycopersici* (ácaro rojizo del tomate), *Aculops pelekasi*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali* (ácaro marrón rojizo de la manzana), *Amblyomma americanum* (garrapata estrella solitaria), *Boophilus* spp. (garrapatas), *Brevipalpus obovatus* (ácaro del ligustro), *Brevipalpus phoenicis* (ácaro rojo y negro chato), *Demodex* spp. (ácaros del mango), *Dermacentor* spp. (garrapatas duras), *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), *Dermatophagoides pteronyssinus* (ácaro del caballo), *Eotetranychus* spp., *Eotetranychus carpini* (ácaro araña amarillo), *Epitimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp. (garrapatas), *Metatetranychus* spp., *Notoedres cati*, *Oligonychus* spp., *Oligonychus coffee*, *Oligonychus ilicus* (ácaro rojo sureño), *Panonychus* spp., *Panonychus citri* (ácaro rojo del citrus), *Panonychus ulmi* (ácaro rojo europeo), *Phyllocoptruta oleivora* (ácaro roya del citrus), *Polyphagotarsonemus latus* (ácaro ancho), *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón del perro), *Rhizoglyphus* spp. (ácaros del bulbo), *Sarcoptes scabiei* (ácaro picador), *Tegolophus perseae*, *Tetranychus* spp., *Tetranychus urticae* (ácaro araña de dos manchas), y *Varroa destructor* (ácaro de la miel).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar los **Nematodos**

(nematodos). Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Aphelenchoides* spp. (nematodos de los brotes, hojas y madera de los pinos), *Belonolaimus* spp. (nematodos picadores), *Criconemella* spp. (nematodos anillo), *Dirofilaria immitis* (parásito del corazón del perro), *Ditylenchus* spp. (nematodos de los brotes y bulbos), *Heterodera* spp. (nematodos quiste), *Heterodera zea* (nematodo del maíz), *Hirschmanniella* spp. (nematodos de la raíz), *Hoplolaimus* spp. (nematodos lanza), *Meloidogyne* spp. (nematodos de los nudos de la raíz), *Meloidogyne incognita* (nematodos de los nudos de la raíz), *Onchocerca volvulus* (gusano cola de gancho), *Pratylenchus* spp. (nematodos de las heridas), *Radopholus* spp. (nematodos de madriguera), y *Rotylenchus reniformis* (nematodo en forma de riñón).

En otra realización, la invención revelada en este documento puede ser usada para controlar **los sínfilos**. Una lista incompleta de estas plagas incluye, pero no está limitada a, *Scutigerella immaculata*.

Para mayor información, consúltese el "HANDBOOK OF PEST CONTROL - THE BEHAVIOR, LIFE HISTORY, AND CONTROL OF HOUSEHOLD PESTS" (Manual de control de plagas, comportamiento, historia de vida y control de las plagas hogareñas) de Arnold Mallis, 9ª Edición, derecho de autor 2004, de GIE Media Inc.

MEZCLAS

La invención revelada en este documento, también puede ser utilizada con varios insecticidas, tanto por razones de economía como de sinergia. Tales insecticidas incluyen, pero no están limitados a insecticidas antibióticos, insecticidas de lactona macrocíclicos, (por ejemplo, insecticidas avermectin, insecticidas milbemicin, e insecticidas espinosina), insecticidas arsenicales, insecticidas botánicos, insecticidas carbamato (por ejemplo, insecticidas benzofuranil metilcarbamato, insecticidas dimetilcarbamato, insecticidas oxima carbamato, e insecticidas fenil metilcarbamato), insecticidas diamida, insecticidas disecantes, insecticidas dinitrofenol, insecticidas de flúor, insecticidas formamidina, insecticidas fumigantes, insecticidas inorgánicos, reguladores del crecimiento de los insectos (por ejemplo, inhibidores de la síntesis de la quitina, imitadores de la hormona juvenil, hormonas juveniles, agonistas de la hormona de liberación, hormona de liberación, inhibidores de liberación, precocenos, y otros reguladores del crecimiento de los insectos no clasificados), insecticidas análogos de nereistoxina, insecticidas nicotinoides (por ejemplo, insecticidas nitroguanidina, insecticidas de nitrometileno, e insecticidas de piridilmetilamina), insecticidas de organocloro, insecticidas de organofosforo, insecticidas de

oxadiazina, insecticidas de oxadiazolona, insecticidas de ftalimida, insecticidas de pirazola, insecticidas de piretroides, insecticidas de pirimidinamina, insecticidas de pirrola, insecticidas de ácido tetrámico, insecticidas de ácido tetrónico, insecticidas de tiazola, insecticidas de tiazolidina, insecticidas de tiourea, insecticidas de urea, así como también, otros insecticidas no clasificados.

Algunos de los insecticidas particulares que pueden ser utilizados beneficiosamente en combinación con la invención revelada en este documento, incluyen, pero no están limitadas a los siguientes: 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloropropeno, abamectina, acefato, acetamiprid, acetión, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrin, aletrin, alosamidin, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-endosulfan, amiditió, aminocarb, amiton, amitraz, anabasina, atidatió, azadiractin, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, hexafluorsilicato de bario, bartrin, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifentrina, bioaletrin, bioetanometrin, biopermetrin, bioresmetrin, bistriflurón, borax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromociclen, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezin, butacarb, butatiofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, cadusafos, arsenato de calcio, polisulfuro de calcio, canfeclor, carbanolato,

carbaril, carbofuran, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotión, carbosulfan, cartap, clorantraniliprol, clorbiciclen, clordano, clordecona, clordimeform, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos, clorfluazurón, clormefos, cloroform, cloropicrin, clorfoxim, clorprazofos, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clortiofos, cromafenozida, cinerin I, cinerin II, cismetrin, cloetocarb, closantel, clotianidin, acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre, cumafos, cumitoato, crotamitón, crotoxifos, cruformato, criolito, cianofenfos, cianofos, ciantoato, ciantraniliprol, ciclettrin, cicloprotrin, ciflutrin, cihalotrin, cipermetrina, cifenotrin, ciromazina, citioato, DDT, decarbofuran, deltametrin, demefión, demefión-O, demefión-S, demeton, demeton-metilo, demeton-O, demeton-O-metilo, demeton-S, demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfón, diafentiuron, dialifos, tierra diatomácea, diazinon, dicapton, diclofention, diclorvos, dicresil, dicrotofos, diciclanil, dieledrin, diflubenzuron, dilor, dimeflutrin, dimefox, dimetan, dimetoato, dimetrin, dimetilvinfos, dimetilan, dinex, dinoprop, dinosam, dinotefuran, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxatién, disulfoton, diticrofos, d-limoneno, DNOC, doramectina, ecdisterona, emamectin, EMPC, empentrin, endosulfan, endotion, endrin, EPN, epofenonano,

eprinomectin, esfenvalerato, etafos, etiofencarb, eti3n, etiprol, etoato-metilo, etoprofos, formiato de etilo, etil-DDD, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, 3xido de etileno, etofenprox, etrimfos, EXD, famfur, fenamifos, fenazaflor, fenclorfos, fenetacarb, fenflutrin, fenitroti3n, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrin, fenpropatrin, fensulfoti3n, fenti3n, fenti3n-etilo, fenvalerato, fipronil, flonicamid, flubendiamida, flucofuron, flucicloخورon, flucitrinato, flufenerim, flufenoxur3n, flufenprox, fluvalinato, fonofos, formetanato, formoti3n, formparanato, fosmetilan, fospirato, fostietan, furatiocarb, furetrin, gamma-cihalotrin, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEOD, heptaclor, heptenofos, heterofos, hexaflumuron, HHDN, hidrametilnon, cianuro de hidr3geno, hidropreno, hiquincarb, imidacloprid, imiprotrin, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofos, isobenzan, isocarbofos, isodrin, isofenfos, isoprocab, isoprotiolano, isotioato, isoxati3n, ivermectina, jasmolin I, jasmolin II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, kelevan, kinopreno, lambda-cihalotrin, arsenato de plomo, lepimectin, leptofos, lindano, lirimfos, lufenuron, litidati3n, malati3n, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfon, menazon, mefosfolan, cloruro de mercurio, mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos,

metidación, metiocarb, metocrotofos, metomil, metopreno, metoxiclor, metoxifenoazida, bromuro de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrín, metolcarb, metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbemectina, milbemycin oxima, mipafox, mirex, monocrotofos, morfotión, moxidectin, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiazina, nitrilacarb, novaluron, noviflumuron, ometoato, oxamil, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, para-diclorobenceno, paratión, paration-metilo, penfluron, pentaclorofenol, permetrin, fenkapton, fenotrin, fentoato, forato, fosadona, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidon, fosfino, foxim, foxim-metilo, pirimetafos, pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, arsenito de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT, praletrin, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofos, profenofos, proflutrín, promacilo, promecarb, propafos, propetamfos, propoxur, protidación, protiofos, protoato, protrifenbuto, piraclofos, pirafluprol, pirazofos, piresmetrin, piretrin I, piretrin II, piridaben, piridalil, piridafentión, pirifluquinazon, pirimidifen, pirimitato, piriprol, piriproxifen, cuasia, quinalfos, quinalfos-metilo, quinotión, rafoxanida, resmetrin, rotenona, riania, sabadilla, schradan, selamectin, silafluofen, gel de sílice, arsenito de sodio, fluoruro de sodio,

hexafluorsilicato de sodio, tiocianato de sodio, sofamida, espinetoram, espinosad, espiromesifen, espirotetramat, sulcofuron, sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos, teflubenzurón, teflutrín, temefos, TEPP, teraletrin, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetrametrín, teta-cipermetrin, tiacloprid, tiamethoxam, ticrofos, tiocarboxima, tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiometón, tiosultap, turingiensin, tolfenpirad, tralometrin, transflutrín, transpermetrin, triaratenó, triazamato, triazofos, triclorfon, triclormetafos-3, tricloronat, trifenofos, triflumuron, trimetacarb, tripreno, vamidotión, vaniliprol, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrin, zolaprofos y alfa-ecdisona.

Adicionalmente cualquier combinación de los insecticidas nombrados más arriba puede ser utilizada.

La invención revelada en este documento también puede ser utilizada, por razones de economía y sinergia, con los acaricidas, algicidas, anti-alimentadores, avicidas, bactericidas, repelentes de pájaros, quicio-esterilizantes, fungicidas, safener herbicida, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamíferos, interruptor del apareo, molusquicidas, activadores de plantas, reguladores del crecimiento de las plantas,

rodenticidas, sinergistas, defoliantes, disecadores, desinfectantes, semi-químicos y virucidas (estas categorías no necesariamente son mutuamente exclusivas).

Para mayor información, consultar el "**COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES**" (Compendio de denominaciones comunes de plaguicidas) ubicado en <http://www.alanwood.net/pesticides/index.html>. Incluso, consúltese el "**THE PESTICIDE MANUAL**" (El manual plaguicida) 14ª Edición, editado por C D S Tomlin, derecho de autor 2006 por el British Crop Production Council.

Mezclas sinérgicas

La invención revelada en este documento se puede utilizar con los compuestos tales como los mencionados bajo el encabezamiento de "Mezclas" para formar las mezclas sinérgicas, donde el modo de acción de esos compuestos en las mezclas son iguales, similares o diferentes.

Los ejemplos de los modos de acción incluyen, pero en forma no están limitados a: inhibidor de acetilcolinesterasa; modulador de los canales de sodio; inhibidor de la biosíntesis de quitina; antagonista del canal de cloruro con compuerta GABA; agonista del canal de cloro de compuerta de glutamato y GABA; agonista del receptor acetilcolina; inhibidor de MET I; inhibidor de ATPasa estimulada con Mg; receptor de acetilcolina nicotínico; interruptor de la membrana del intestino medio;

interruptor de la fosforilación oxidante, y receptor de rianodina (RyRs).

Adicionalmente, los siguientes compuestos son conocidos como sinergistas y pueden ser usados con la invención revelada en este documento: butóxido de piperonilo, piprotal, propil isoma, sesamex, sesamolin y sulfóxido.

Formulaciones

Un plaguicida raramente es adecuado para la aplicación en su forma pura. Generalmente, es necesario agregar otras sustancias de manera que el plaguicida se pueda utilizar en la concentración requerida y en forma adecuada, a los efectos de permitir la facilidad de aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento y máxima actividad plaguicida. Por lo tanto, los plaguicidas se formulan, por ejemplo, en cebos, emulsiones concentradas, polvos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos de semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsiones, comprimidos, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o fluibles secos, polvos humectables, y soluciones de volumen ultra bajo.

Para mayor información sobre los tipos de formulación, véase **"Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System"** (Catálogo de tipos de formulaciones plaguicidas y sistema de codificación

internacional), Monografía técnica nro. 2, 5a Edición, de CropLife International (2002).

Los plaguicidas se aplican mayormente en forma de suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de formulaciones concentradas de esos plaguicidas. Esas formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua, o emulsionables son sólidas, generalmente conocidas como polvos humectables, gránulos dispersables en agua, líquidos generalmente conocidos como concentrados emulsionables, o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima del plaguicida, un vehículo, y tensioactivos. La concentración del plaguicida es, generalmente, de alrededor de 10% a alrededor de 90% en peso. El vehículo se elige generalmente entre arcillas de atapulgita, arcillas de montmorilonita, tierras diatomáceas, o silicatos purificados. Los tensioactivos efectivos, que comprenden de alrededor de 0,5% a alrededor de 10% del polvo humectable, se hallan entre ligninas sulfonadas, naftalensulfonatos condensados, naftalensulfonatos, alquilbencensulfonatos, alquil sulfatos, y tensioactivos no iónicos como, por ejemplo, aductos de óxido de etileno de alquilfenoles.

Los concentrados emulsionables de plaguicidas comprenden una concentración conveniente de un plaguicida,

como, por ejemplo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un vehículo que puede ser un solvente miscible en agua o una mezcla de solvente y emulsionante orgánicos inmiscibles en agua.

Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente fracciones de xileno y petróleo, especialmente las porciones naftalénicas y olefínicas de alta ebullición de petróleo como, por ejemplo, nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos se pueden utilizar también, como, por ejemplo, los solventes terpénicos que incluyen derivados de rosin, cetonas alifáticas como, por ejemplo, ciclohexanona, y alcoholes complejos como, por ejemplo, 2-etoxietanol. Los emulsionables adecuados para los concentrados emulsionables se eligen de tensioactivos convencionales aniónicos y no iónicos.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de plaguicidas insolubles en agua dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el rango de aproximadamente 5% hasta aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan triturando finamente el plaguicida y mezclándolo vigorosamente en un vehículo que comprende agua y tensioactivos. Los ingredientes, como, por ejemplo, sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales se pueden agregar también a los efectos de aumentar la densidad y

viscosidad del vehículo acuoso. Con frecuencia, resulta más efectivo triturar y mezclar el plaguicida al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogenizándola en un implemento como, por ejemplo, un molino de arena, un molino de bola, o un homogenizador tipo pistón.

Los plaguicidas se pueden aplicar también en forma de composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicaciones en el suelo. Las composiciones granulares contienen generalmente de aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 10% en peso del plaguicida, dispersado en un vehículo que comprende arcilla o una sustancia similar. Esas composiciones se preparan generalmente disolviendo el plaguicida en un solvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granulado que se ha preformado hasta alcanzar un tamaño de partícula adecuado, en el rango de aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 mm. Estas composiciones se pueden formular incluso con la preparación de una masa o pasta del vehículo y el compuesto y su tritutación y secado para obtener el tamaño de partícula granular deseado.

Los polvos que contienen un plaguicida se preparan mezclando íntimamente el plaguicida en polvo con un vehículo agrícola polvoriento adecuado, como, por ejemplo, arcilla caolín, roca volcánica triturada, y similares. Los polvos pueden contener en forma adecuada alrededor de 1%

hasta aproximadamente 10% del plaguicida. Se pueden aplicar como envoltura de semillas o como una aplicación foliar con una máquina sopladora de polvo.

Resulta igualmente práctico aplicar un plaguicida en forma de solución en un solvente orgánico adecuado, generalmente aceite de petróleo, como, por ejemplo, los aceites de atomización, que se utilizan ampliamente en la química agrícola.

Los plaguicidas también se pueden aplicar en forma de composición en aerosol. En estas composiciones, el plaguicida se disuelve o dispersa en un vehículo, que consiste en una mezcla propulsora que genera presión. La composición en aerosol se envasa en un recipiente del cual se administra la mezcla a través de una válvula atomizadora.

Los cebos plaguicidas se forman cuando el plaguicida se mezcla con un alimento, un atrayente o ambos. Cuando las plagas ingieren el cebo, también consumen el plaguicida. Los cebos pueden tomar forma de gránulos, geles, polvos fluibles, líquidos, o sólidos. Se pueden utilizar en los refugios de las plagas.

Los fumigantes son plaguicidas que poseen una presión de vapor relativamente alta y, por ende, pueden existir en forma de gas en concentraciones suficientes para matar las plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del

fumigante es proporcional a su concentración y el tiempo de exposición. Se caracterizan por tener una buena capacidad de difusión y actúan penetrando en el sistema respiratorio de la plaga o por absorción a través de la cutícula de la plaga. Los fumigantes se aplican a las plagas del producto almacenado de control bajo láminas a prueba de gas, en sales selladas contra el gas, edificios o en cámaras especiales.

Los plaguicidas se pueden micro-encapsular mediante la suspensión de las partículas o gotitas plaguicidas en polímeros de plástico de diversos tipos. Al alternar la química del polímero o al cambiar los factores en el proceso, se pueden formar micro-cápsulas de diversos tamaños, diversas solubilidades, diversos grosores de pared, y grados de capacidad de penetración. Estos factores rigen la velocidad a la que se libera el ingrediente activo en el interior, lo cual a su vez afecta el rendimiento residual, la velocidad de acción y el olor del producto.

Los concentrados de solución de aceite se preparan disolviendo el plaguicida en un solvente que mantendrá el plaguicida en solución. Las soluciones de aceite de un plaguicida generalmente proporcionan un derribamiento y una matanza más rápidos de las plagas que otras formulaciones debido a que los mismos solventes poseen acción plaguicida y la disolución del recubrimiento ceroso del integumento

aumenta la velocidad de absorción del plaguicida. Otras ventajas de las soluciones de aceite incluyen una mejor estabilidad de almacenamiento, mejor penetración de las hendiduras, y mejor adhesión a las superficies grasosas.

Otra realización es una emulsión de aceite en agua, donde la emulsión comprende glóbulos oleosos, cada uno de los cuales se encuentra provisto de un recubrimiento de cristal líquido lamelar y se encuentran dispersados en una fase acuosa, donde cada glóbulo oleoso comprende por lo menos un compuesto que es agrícolamente activo y se encuentra recubierto individualmente con una capa monolamelar u oligolamelar que comprende: (1) por lo menos un agente superficie-activo lipófilo no iónico, (2) por lo menos un agente superficie-activo hidrófilo no iónico y (3) al menos un agente superficie-activo iónico, donde los glóbulos poseen un diámetro medio de partícula inferior a 800 nanómetros. Mayor información sobre la realización se encuentra descripta en la publicación de patente de invención estadounidense 20070027034, publicada el 1° de febrero de 2007, correspondiente a la solicitud de patente de invención con número de acta 11/495.228. Por facilitar el uso, la presente realización se mencionará como "OIWE".

Para mayor información, consúltese **"Insect Pest Management"** (Manejo de las plagas de insectos), 2ª Edición, de D. Dent, derecho de autor CAB International (2000).

Adicionalmente, para una información más detallada, consúltese el "**Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests**" (Manual del control de plagas, comportamiento, historia de vida y control de las plagas hogareñas) de Arnold Mallis, 9ª Edición, derecho de autor 2004, de GIE Media Inc.

Otros componentes de la formulación

Generalmente, la invención revelada en este documento cuando se usa en una formulación puede contener también otros componentes. Estos componentes incluyen, pero en forma no taxativa (se trata de una lista no exhaustiva y no mutuamente exclusiva) humectantes, difusores, adhesivos, penetrantes, tampones, agentes de secuestro, agentes de reducción de deriva, agentes de compatibilidad, agentes anti-espuma, agentes de limpieza y emulsionantes. Algunos componentes se encuentran descriptos a continuación.

Un agente humectante es una sustancia que al agregarse a un líquido aumenta la difusión o el poder de penetración del líquido, ya que reduce la tensión entre interfases entre el líquido y la superficie sobre la que se esparce. Los agentes humectantes se utilizan para dos funciones principales en las formulaciones agroquímicas: durante el procesamiento y la fabricación a fin de aumentar la velocidad de humectación de los polvos en agua para preparar concentrados para líquidos solubles o concentrados

en suspensión; y durante la mezcla de un producto con agua en un tanque de atomización para reducir el tiempo de humectación de los polvos humectables y mejorar la penetración del agua en los gránulos dispersables en agua. Los ejemplos de agentes humectantes utilizados en las formulaciones del polvo humectable, el concentrado en suspensión, y gránulos dispersables en agua son: laurilsulfato de sodio; sulfosuccinato de dioctil de sodio; etoxilatos de alquilfenol; y etoxilatos de alcohol alifático.

Un agente dispersante es una sustancia que se adsorbe sobre la superficie de las partículas y contribuye a conservar el estado de dispersión de las partículas y evita que se reaglomeren. Los agentes dispersantes se agregan a formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y suspensión durante la fabricación y asegurar que las partículas se redispersen en agua en un tanque de atomización. Se utilizan ampliamente en polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua. Los tensioactivos que se utilizan como agentes dispersantes poseen la capacidad de adsorberse fuertemente sobre una superficie de partícula y proveer una barrera cargada o estérica a la reaglomeración de partículas. Los tensioactivos utilizados con mayor frecuencia son aniónicos, no iónicos o mezclas de estos dos tipos. Para

las formulaciones de polvo humectable, los agentes dispersantes más comunes son lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados en suspensión, se obtienen una muy buena adsorción y estabilización con el uso de polielectrolitos, como, por ejemplo, condensados de formaldehído de naftalensulfonato de sodio. También, se utilizan tristirilfenol etoxilato fosfato ésteres. No iónicos como, por ejemplo, condensados de óxido de alquilariletileno y copolímeros de bloques de EO-PO se combinan a veces con aniónicos y agentes dispersantes para los concentrados en suspensión. En los años recientes, se han desarrollado nuevos tipos de tensioactivos poliméricos de muy alto peso molecular como agentes dispersantes. Ellos poseen "estructuras principales" hidrófobas muy largas y una gran cantidad de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un tensioactivo "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden proporcionar una muy buena estabilidad a largo plazo para los concentrados en suspensión debido a que las estructuras principales hidrófobas poseen muchos puntos de anclaje sobre las superficies de las partículas. Los ejemplos de agentes dispersantes utilizados en las formulaciones químicas son: lignosulfonatos de sodio; condensados de formaldehído de naftalensulfonato de sodio; tristirilfenol etoxilato fosfato ésteres; etoxilatos de alcohol alifático;

etoxilatos de alquilo; copolímeros en bloque de EO-PO; y copolímeros de injerto.

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

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

A veces, se utilizan tensioactivos, ya sean solos o con otros aditivos como, por ejemplo, aceites minerales o vegetales como adyuvantes para mezclas de tanques de atomización a fin de mejorar el rendimiento biológico del plaguicida sobre el objetivo. Los tipos de tensioactivos utilizados para el bio-incremento dependen generalmente de la naturaleza y el modo de acción del plaguicida. Sin embargo, son con frecuencia no iónicos como, por ejemplo, etoxilatos de alquilo; etoxilatos de alcohol alifático lineales; y etoxilatos de aminas alifáticas.

Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material agregado al plaguicida para proporcionar un producto de la fuerza requerida. Los vehículos son, generalmente, materiales con altas capacidades de absorción, mientras que los diluyentes son generalmente materiales con baja capacidad de absorción. Los vehículos y diluyentes se utilizan en la formulación de polvos, polvos humectables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los solventes orgánicos se utilizan principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en agua, suspoemulsiones, y formulaciones de volumen ultra bajo y, en menor grado, formulaciones granulares. A veces, se utilizan mezclas de solventes. Los primeros grupos principales de solventes son aceites parafínicos alifáticos como, por ejemplo, queroseno y parafinas

refinadas. El segundo grupo principal (y el más común) comprende los solventes aromáticos como, por ejemplo, xileno y fracciones de mayor peso molecular de solventes aromáticos C9 y C10. Los hidrocarburos clorados son útiles como co-solventes para evitar la cristalización de los plaguicidas cuando la formulación se emulsiona en agua. Los alcoholes se utilizan a veces como co-solventes para aumentar el poder de los solventes.

Los espesantes y agentes gelantes se utilizan principalmente en la formulación de concentrados en suspensión, emulsiones y suspoemulsiones a los efectos de modificar la reología o las propiedades de flujo del líquido y evitar la separación y la sedimentación de las partículas o gotas dispersadas. Los agentes espesantes, gelantes, y de anti-sedimentación generalmente quedan comprendidos en dos categorías, a saber macropartículas insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrados en suspensión con el uso de arcillas y silicatos. Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero sin limitación, montmorilonita, bentonita, silicato de aluminio magnesio y atapulgita. Se han utilizado polisacáridos solubles en agua como agentes espesantes-gelificantes. Los tipos de polisacáridos utilizados más comúnmente son los extractos naturales de semillas y algas o son derivados sintéticos de celulosa.

Los ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero en forma no taxativa, goma guar; goma arábica; carragenan; alginatos; metilcelulosa; carboximetilcelulosa de sodio (SCMC); hidroxietilcelulosa (HEC). Otros tipos de agentes de anti-sedimentación se basan en almidones modificados, poliacrilatos, alcohol de polivinilo y óxido de polietileno. Otro buen agente anti-sedimentación es la goma de xantan.

Los microorganismos pueden causar el deterioro de los productos formulados. Por lo tanto, se utilizan agentes conservantes para eliminar o reducir su efecto. Los ejemplos de estos agentes incluyen, pero en forma no taxativa: ácido propiónico y su sal de sodio; ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; sal de sodio del ácido *p*-hidroxibenzoico; *p*-hidroxibenzoato de metilo; y 1,2-bencisotiazolin-3-ona (BIT).

La presencia de tensioactivos que disminuyen la tensión interfacial causan, a menudo, que las formulaciones basadas en agua formen espuma durante las operaciones de mezcla en la producción y aplicación a través de un tanque de atomización. A los efectos de reducir la tendencia al espumado, con frecuencia se agregan agentes anti-espuma, ya sea durante la etapa de producción o antes de llenar las botellas. Generalmente, existen dos tipos de agentes anti-

espuma, como, por ejemplo, siliconas y no siliconas. Las siliconas son generalmente emulsiones acuosas de dimetil polisiloxano, mientras que los agentes anti-espuma que no son de silicona consisten en aceites insolubles en agua, como, por ejemplo, octanol y nonanol, o sílice. En ambos casos, la función del agente anti-espuma consiste en desplazar el tensioactivo de la interfase aire-agua.

Para mayor información, véase **"Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations"** (Química y tecnología de las formulaciones agroquímicas), editado por D.A. Knowles, derecho de autor 1998 de Kluwer Academic Publishers. También, véase **"Insecticides in Agriculture and Environment - Retrospects and Prospects"** (Insecticidas en la agricultura y el medio ambiente, retrospectivas y perspectivas) de A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, derecho de autor 1998 de Springer-Verlag.

Aplicaciones

La cantidad real de pesticida a ser aplicado al lugar de las plagas es, generalmente, no crítica y puede ser fácilmente determinada por las personas expertas en la técnica. Por lo general las concentraciones desde, aproximadamente, 0,01 gramos del pesticida por hectárea hasta, aproximadamente, 5000 gramos de pesticida por hectárea se espera que brinden un buen control.

La zona en la que se aplica el pesticida puede ser cualquier área habitada (o puede estar inhabitada, o atravesada) por una plaga, por ejemplo: en los lugares donde crecen los cultivos, árboles de nuez, viñedos, plantas ornamentales; en los lugares donde residen animales domésticos; las superficies internas o externas de los edificios y el suelo que rodea los edificios. El control de las plagas generalmente significa que las poblaciones de plagas, la actividad de las plagas o ambas, se reducen en una zona. Ello puede suceder cuando las poblaciones de las plagas se repelen de una zona; cuando las plagas son incapacitadas en una zona o alrededor de esa zona; o cuando las plagas son exterminadas, total o parcialmente, en una zona o alrededor de una zona. Por supuesto, se puede producir una combinación de estos resultados. Generalmente, las poblaciones de las plagas, la actividad o ambas se reducen convenientemente en más del cincuenta por ciento, con preferencia más del 90 por ciento. Generalmente, los cebos se colocan en la tierra donde, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con el cebo. Los cebos pueden también aplicarse a una superficie de un edificio (superficie horizontal, vertical, o inclinada) donde, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas pueden tomar contacto con el cebo.

Debido a la capacidad única de los huevos de algunas plagas para resistir ciertos plaguicidas, pueden ser deseables controlar las larvas recién nacidas.

El movimiento sistémico de plaguicidas en los vegetales se puede utilizar para controlar plagas en una porción del vegetal mediante la aplicación del plaguicida a una porción diferente de la planta. Por ejemplo, el control de los insectos que se alimentan del follaje se puede lograr por medio de un riego por goteo o aplicación en los surcos, o mediante el tratamiento de las semillas de una planta antes del sembrado. El tratamiento de las semillas se puede aplicar a todo tipo de semillas, que incluyen aquellas de las cuales germinarán plantas genéticamente modificadas para que expresen rasgos especiales. Los ejemplos representativos incluyen aquellos que expresan proteínas tóxicas para las plagas de invertebrados, como, por ejemplo, *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, aquellas que expresan resistencia a herbicidas, como, por ejemplo, la semilla "Roundup Ready", o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, aumento de la nutrición, resistencia a la sequía, o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, estos tratamientos de las semillas de la invención revelada en este documento pueden incrementar adicionalmente la capacidad de un vegetal para

soportar mejor las condiciones de crecimiento estresantes. Ello resulta en una planta más saludable, más vigorosa, que puede conducir a mayores rendimientos en el momento de la cosecha.

Debería ser con facilidad evidente que la invención se pueden utilizar en, sobre o alrededor de los vegetales modificados genéticamente para que expresen rasgos especiales, como, por ejemplo, *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, o aquellas que expresan resistencia a herbicidas, o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, aumento de la nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso.

La invención revelada en este documento se puede utilizar, ventajosamente, para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo del mantenimiento de animales. Los compuestos se aplican en una forma conocida, tal como por la administración oral, en la forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, gránulos, aplicaciones dérmicas en la forma de, por ejemplo, desinfectación, pulverización, derrame, por puntos, y sacudidas y por la administración parenteral en la forma de, por ejemplo, una inyección.

La invención revelada en este documento puede también ser empleada, ventajosamente, para mantener el ganado, por

ejemplo, vacuno, ovejas, cerdos, gallinas y gansos. Las formulaciones adecuadas se administran en forma oral a los animales en la bebida o la alimentación. Las dosis y las formulaciones que son adecuadas dependen de las especies.

Antes de que se pueda utilizar un plaguicida o venderse en el comercio, ese plaguicida se somete a procesos de evaluación prolongados por parte de diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Las autoridades reguladoras especifican voluminosos requisitos de datos y se deben dirigir a través de la generación y presentación de datos por parte del registrante del producto o por un tercero en representación del registrante del producto. Estas autoridades gubernamentales revisan entonces esos datos y si se concluye en una determinación de seguridad, se provee al usuario potencial o al vendedor la aprobación para el registro del producto. Posteriormente, en esa localidad en la que se otorga y apoya el registro del producto, el usuario o el vendedor puede utilizar o vender ese plaguicida.

Los encabezados en este documento se utilizan sólo por conveniencia y no deben utilizarse para interpretar ninguna de sus partes.

Tabla 1

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
2			551.1 (M-H)	108–124	8.55 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.17 (dd, J = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.79–3.62 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.28 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H)
4			459 (M-H)	151–155	8.54 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.55–7.48 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77–6.73 (m, 1H), 2.18–1.06 (m, 10H), 1.00–0.93 (m, 3H)
5			449 (M-H)	136–138	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)
6			447 (M-H)	161–164	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 1.84–1.77 (m, 2H), 1.51 (s, 6H), 1.46–1.32 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
7		3334, 1758, 1740, 1725, 1616, 1517	590 (M+H), 588 (M-H)		8.60 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 6H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)
8			473 (M-H)	170–173	8.54 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.80 (br, 1H), 1.78 (s, 6H)

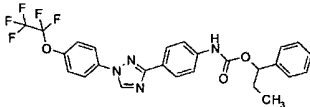
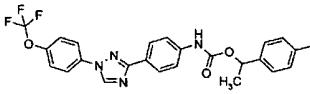
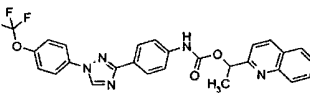
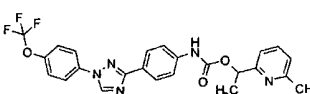
172

187

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
10			457 (M+H)	203–207	8.55 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.17–4.92 (m, 1H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H)
17			479 (M+H)	88–90	8.55 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.41–5.21 (m, 1H), 4.16 (qd, <i>J</i> = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, <i>J</i> = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 2.57 (dd, <i>J</i> = 15.4, 5.6 Hz, 1H), 1.39 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
18			495 (M+H), 493 (M-H)	72–75	8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 5.5, 3.9 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.54 (s, 6H)
19			433 (M+H), 431 (M-H)	163–165	8.53 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 5.23 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 5.13 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H)
20			479 (M+H), 477 (M-H)	151–154	8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
21			483 (M+H)	174–177	8.52 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.54–7.32 (m, 8H), 7.31–7.18 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 1.85 (s, 6H)
22			513 (M+H), 511 (M-H)	131–133	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.17–5.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.96 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 2.77 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
25			421 (M+H), 419 (M-H)	177–179	8.54 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 1.53 (s, 9H)
28			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₇ F ₆ N ₃ O ₂ , 521.129; found, 521.1286	164.5–167.0	8.78 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (m, 3H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.99 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
29			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₂ , 530.118; found, 530.1175	177.5–179.5	8.64 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.75–7.64 (m, 4H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 2.77 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)

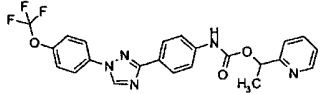
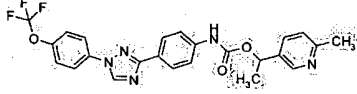
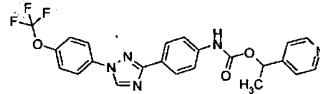
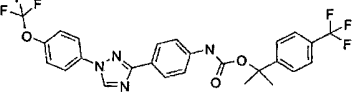
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
30			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₂ , 466.162; found, 466.1619	152– 154	8.69 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 4H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.01 (dq, <i>J</i> = 22.1, 7.4 Hz, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
31			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ , 462.130; found, 462.1305	170– 173	8.63 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.32 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 2.73 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)
32			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₈ ClF ₃ N ₄ O ₃ , 504.0988; found, 504.1002	181– 184	8.55 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 1.61 (s, 6H)
33			588 ([M+H] ⁺), 586 ([M-H] ⁻)	173– 175	8.78 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.99 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)

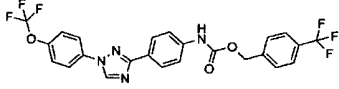
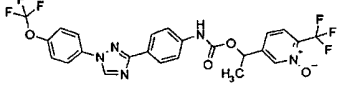
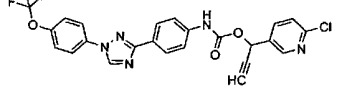
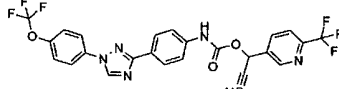
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
34		(thin film) 3230, 3114, 3063, 2974, 2941, 1719, 1615, 1516, 1445, 1416, 1315, 1225, 1137, 1092, 1051, 985, 843	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 532.153; found, 532.1539		8.89 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.7 Hz, 6H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
35			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₈ F ₃ I ₁ N ₄ O ₃ , 594.0376; found, 594.0411	139– 142.5	8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.84 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
36			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₃ , 519.1518; found, 519.1527	157.5– 159	8.53 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (app d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 3H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.12 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
37			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₂₁ F ₃ N ₅ O ₃ , 484.1591; found, 484.1589	152.5– 155	8.54 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.91 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)

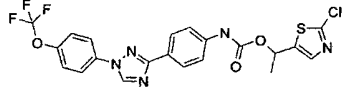
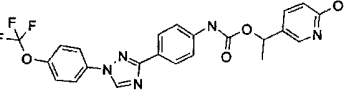
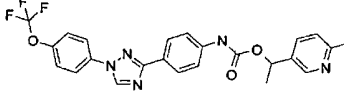
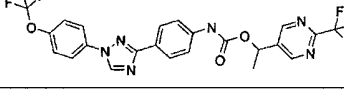
141

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
38			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ , 510.1879; found, 510.1889	149– 151	8.52 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.91 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H)
39		(thin film) 3317, 1723, 1518, 1263, 1224, 1071	HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₈ BrF ₃ N ₄ O ₃ , 546.0514; found, 546.0513		8.53 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.53–7.42 (m, 4H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.87 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
40			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₈ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ , 524.2035; found, 524.2058	189– 190.5	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.43–7.31 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 5.92 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H)
41			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₇ F ₆ N ₅ O ₃ , 537.124; found, 537.1235	154– 156	8.78 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.99 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)

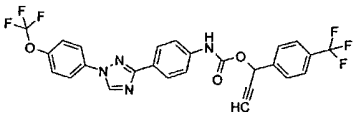
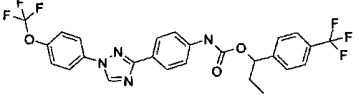
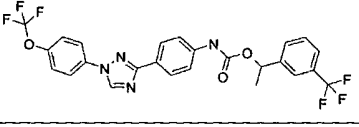
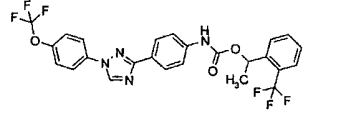
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
42			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₃ , 536.128; found, 536.1284	128–131	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.11 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 4H), 5.90 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.57 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
43		(thin film) 3318, 1734, 1519, 1327, 1265, 1220	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₃₀ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₃ , 598.144; found, 598.1445		8.54 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.55–7.47 (m, 4H), 7.42–7.30 (m, 7H), 6.95 (s, 1H), 6.94 (s, 1H)
44			493 ([M+H] ⁺), 491 ([M-H] ⁻)	132–134.5	8.53 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.53–7.43 (m, 4H), 7.41–7.32 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 5.90 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
45			494 ([M+H] ⁺), 492 ([M-H] ⁻)	186.5–187.5	8.54 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55–7.43 (m, 4H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.92 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)

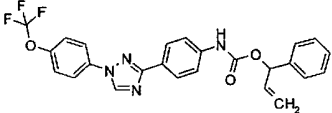
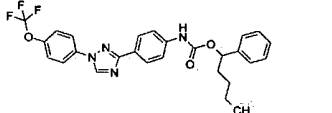
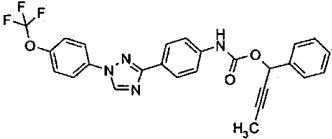
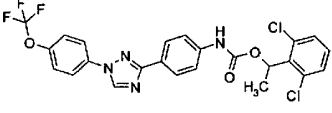
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
46			470 ([M+H] ⁺), 468 ([M-H] ⁻)	143– 145	8.61 (ddd, <i>J</i> = 4.8, 1.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.69 (td, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41–7.32 (m, 3H), 7.22 (ddd, <i>J</i> = 7.5, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.95 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
47			484 ([M+H] ⁺), 482 ([M-H] ⁻)	55–75	8.93 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (app t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.98 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
48		(thin film) 3243, 1731, 1607, 1548, 1518, 1445, 1416, 1313, 1228	470 ([M+H] ⁺), 468 ([M-H] ⁻)		(400 MHz, CD ₃ OD) 9.03 (s, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.45 (ddd, <i>J</i> = 9.6, 6.8, 1.0 Hz, 4H), 5.86 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
49			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₃ , 550.144; found, 550.146	168.5– 171	8.51 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.39–7.31 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 1.84 (s, 6H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
50			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ , 522.1127; found, 522.1139	166.5– 168	8.53 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.57–7.45 (m, 4H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 5.27 (s, 2H)
51			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₇ F ₆ N ₅ O ₄ , 553.1185; found, 553.1191	199– 202.5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.16 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10–7.95 (m, 5H), 7.68–7.50 (m, 5H), 5.86 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
52			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₅ ClF ₆ N ₅ O ₃ , 513.0816; found, 513.0832	156.5– 158	(300 MHz, acetone- <i>d</i> ₆) 9.18 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.13–8.06 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.63–7.52 (m, 3H), 6.63 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)
53			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₅ ClF ₆ N ₅ O ₃ , 547.1079; found, 547.1098	177– 179	(300 MHz, acetone- <i>d</i> ₆) 9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.10 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.63–7.52 (m, 2H), 6.74 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
54		(thin film) 3248, 3111, 3062, 1728, 1608, 1518, 1445, 1417, 1262, 1223, 1053	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₁ H ₁₅ ClF ₃ N ₅ O ₃ S, 509.054; found, 509.0531		8.54 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.09 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
55		(thin film) 3307, 3119, 2986, 2950, 1725, 1611, 1517, 1495, 1445, 1416, 1257, 1215	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ , 499.147; found, 499.1463		8.53 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.42-7.32 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.89 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
56		(thin film) 3259, 3117, 3062, 2986, 1729, 1597, 1518, 1445, 1417, 1263, 1225	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₃ H ₁₇ ClF ₃ N ₅ O ₃ , 503.097; found, 503.0970		8.54 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 8.9, 0.6 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.91 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
57			539 ([M+H] ⁺), 537 ([M-H] ⁻)	185– 187	8.94 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.01 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
58		(thin film) 3295, 3120, 3066, 3036, 2934, 2894, 1728, 1597, 1518, 1493, 1445, 1263, 1223	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ , 498.152; found, 498.1511		8.54 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.99 (dd, <i>J</i> = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 3.80 (dd, <i>J</i> = 10.9, 8.0 Hz, 1H), 3.63 (dd, <i>J</i> = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H)
59			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ , 468.140; found, 468.141	136- 138	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45-7.34 (m, 6H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.92 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
60			469 ([M+H] ⁺)	122.5- 125.0	8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.92 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
61			469 ([M+H] ⁺)	123.5- 125.0	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 6H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.92 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.62 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
62		(thin film) 3320, 3120, 2973, 2938, 1722, 1596, 1518, 1490, 1445, 1416, 1314, 1263, 1222, 1051, 732	562 ([M+H] ⁺)		8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.58-7.40 (m, 4H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.8 Hz, 2H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.62 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.11-1.73 (m, 2H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)

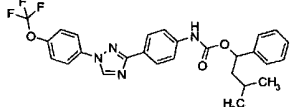
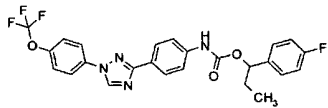
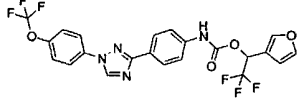
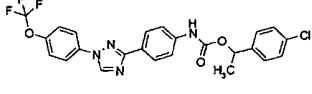
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
66		(thin film) 3250, 3117, 3061, 2126, 1735, 1610, 1549, 1519, 1492, 1445, 1417, 1328, 1263, 1220, 1068, 1050, 848	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ , 546.113; found, 546.1125		8.55 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.75-7.64 (m, 4H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H)
67			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₀ F ₆ N ₄ O ₃ , 550.144; found, 550.1440	161.5– 163.0	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.43-7.27 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.71 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.11-1.73 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
68			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₃ , 536.128; found, 536.1282	118– 119.5	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.96 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
69			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₈ F ₆ N ₄ O ₃ , 536.128; found, 536.1282	171.5– 173.5	8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.67 (app t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44-7.32 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.27 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)

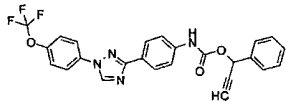
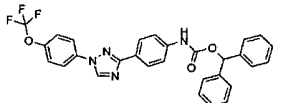
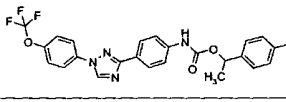
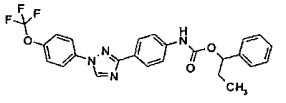
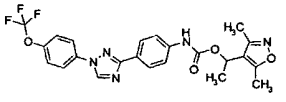
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
70			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₃ O ₃ , 480.141; found, 480.1411	118–121	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.46–7.30 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.09 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 10.4, 5.9 Hz, 1H), 5.38 (dt, <i>J</i> = 17.2, 1.3 Hz, 1H), 5.31 (dt, <i>J</i> = 10.5, 1.2 Hz, 1H)
71			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₃ , 510.188; found, 510.1884	146.5–148.5	8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.41–7.33 (m, 6H), 7.32–7.27 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 7.5, 6.5 Hz, 1H), 2.09–1.91 (m, 1H), 1.91–1.71 (m, 1H), 1.59–1.02 (m, 4H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
72		(thin film) 3317, 3123, 3066, 3036, 2246, 1731, 1598, 1518, 1492, 1445, 1416, 1263, 1217, 1039, 986, 909, 850, 732	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ , 492.141; found, 492.1413		8.53 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.44–7.32 (m, 5H), 6.91 (s, 1H), 6.49 (q, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 1.93 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H)
73			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₃ H ₁₇ Cl ₂ F ₃ N ₃ O ₃ , 536.063; found, 536.0634	196–198	8.69 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.7 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.56 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)

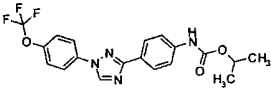
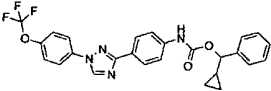
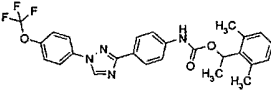
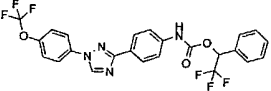
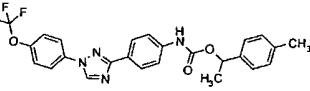
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
74		(thin film) 3251, 3111, 3064, 2962, 2874, 1724, 1607, 1518, 1493, 1445, 1416, 1313, 1262, 1225, 1179, 1107, 1058	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 496.172; found, 496.1727		8.98 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.26 (m, 6H), 7.26-7.20 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 7.4, 6.5 Hz, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.46-1.19 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
75			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ S, 546.118; found, 546.1187	131- 135	8.56 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.95 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
76			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ S, 474.097; found, 474.0976	158- 160	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.67-7.56 (m, 4H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 5.1, 3.5 Hz, 1H), 6.11 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
77			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ S, 474.097; found, 474.0979	135- 137	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.96 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 5.93 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)

186

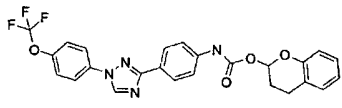
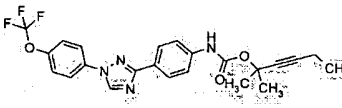
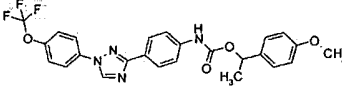
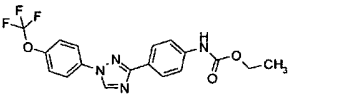
901

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
78		(thin film) 3251, 3064, 2960, 1724, 1608, 1518, 1493, 1445, 1416, 1313, 1262, 1224, 1179, 1056, 849	HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₃ O ₃ , 510.1883; found, 510.187		8.93 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44–7.32 (m, 6H), 7.30 (ddd, <i>J</i> = 6.7, 3.8, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.83 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 2.03–1.80 (m, 1H), 1.75–1.52 (m, 2H), 0.98 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H)
79			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₀ F ₄ N ₃ O ₃ , 500.147; found, 500.1475	123– 126	8.88 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.43–7.30 (m, 4H), 7.04 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.64 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 2.07–1.91 (m, 1H), 1.91–1.75 (m, 1H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
80			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₄ F ₆ N ₃ O ₄ , 512.092; found, 512.0919	97–99	8.71 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.81 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.22 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H)
81			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ Cl, 502.102; found, 502.1020	144– 147	8.58 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (app s, 4H), 6.80 (s, 1H), 5.87 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
82			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ , 478.125; found, 478.1256	142– 144	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.19 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 10.4, 8.9 Hz, 4H), 7.68-7.56 (m, 6H), 7.51-7.29 (m, 3H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H)
83			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 530.157; found, 530.1564	158– 160	8.99 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.47-7.30 (m, 12H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 1H)
84			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₈ F ₄ N ₄ O ₃ , 486.131; found, 486.1318	142– 144	8.56 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5.4 Hz, 4H), 7.05 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.89 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
85			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 482.156; found, 482.1568	127– 131	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.42-7.15 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.07-1.75 (m, 2H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)
86			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₃ H ₂₀ F ₃ N ₅ O ₄ , 487.146; found, 487.1468		8.55 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.82 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
87			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₁₉ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ , 406.125; found, 406.1252	193– 195	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.23–4.88 (m, 1H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H)
88			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 494.156; found, 494.1567		8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.46–7.28 (m, 7H), 6.82 (s, 1H), 5.21 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 1.45–1.29 (m, 1H), 0.76–0.56 (m, 3H), 0.51–0.38 (m, 1H)
89			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 496.172; found, 496.1726	181– 183	8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.34 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 6H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H)
90			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₆ F ₆ N ₄ O ₃ , 522.112; found, 522.1128		8.55 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.58–7.46 (m, 4H), 7.48–7.34 (m, 5H), 7.11 (s, 1H), 6.17 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H)
91			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 482.156; found, 482.156	160– 162	8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
92			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 482.156; found, 482.157	94–97	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.30–7.17 (m, 3H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.88 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
93			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 482.156; found, 482.157	147– 149	8.53 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.45–7.39 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.27–7.11 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 6.13 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
94			525 ([M+H] ⁺)	>150	(3:2 mixture of diastereomers) 8.52 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.59–7.43 (m, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.98–6.89 (m, 2H), 6.82–6.63 (m, 2H), 6.39 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 0.6H), 6.25 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 0.4H), 3.76–3.62 (m, 0.6H), 3.09 (dd, <i>J</i> = 16.4, 5.9 Hz, 0.4H), 2.67 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1.2H), 2.33–2.20 (m, 0.8H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1.5H), 1.08 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1.5H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
95			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₄ , 496.135; found, 496.136	171–173	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.1, 0.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 15.8, 7.8 Hz, 2H), 6.94 (ddd, <i>J</i> = 9.7, 7.6, 1.7 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.62 (t, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 3.03 (ddd, <i>J</i> = 17.4, 12.3, 5.9 Hz, 1H), 2.77 (ddd, <i>J</i> = 17.0, 6.2, 3.1 Hz, 1H), 2.33–1.98 (m, 2H)
96			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 458.156; found, 458.157	158–159	8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 2.23 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H)
97		(thin film) 3317, 3122, 2981, 2933, 2839, 1724, 1615, 1518, 1492, 1445, 1416, 1249, 1225, 1179, 1111, 1064, 986, 847	HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₄ , 498.151; found, 498.151		8.53 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.88 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.61 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
98			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ , 392.109; found, 392.109	182–184	8.55 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.25 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
99			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₃ , 487.183; found, 487.183	130–133	(300 MHz, CDCl ₃ -CD ₃ OD) 8.60 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 3.83 (br, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.65 (s, 6H)
100			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₄ , 526.182; found, 526.183	173–176	8.53 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.12 (s, 2H), 1.50 (s, 6H)
101			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₃ O ₃ , 476.203; found, 476.204	111–115	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.86-4.76 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 4H), 1.47-1.16 (m, 6H), 0.94 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
102			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₂₉ F ₃ N ₃ O ₃ , 476.203; found, 476.204	123–124	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.07-4.81 (m, 1H), 1.96-1.58 (m, 1H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.47-1.17 (m, 8H), 1.29 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H), 0.88 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
103			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₃ O ₃ , 448.172; found, 448.172	165–166	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.71 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (s, 9H)

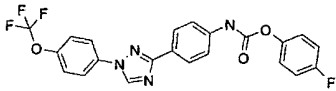
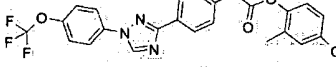
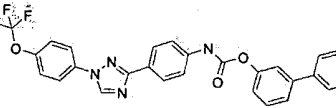
#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
104			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₁₇ H ₁₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 378.093; found, 378.094	171– 173	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)
105			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ , 454.125; found, 454.125	155– 157	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.46–7.32 (m, 7H), 6.89 (s, 1H), 5.22 (s, 2H)
106			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ , 480.140; found, 480.141	196– 197	8.52 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.30–7.24 (m, 2H), 7.24–7.16 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.63–5.58 (m, 1H), 3.35 (dd, <i>J</i> = 17.0, 6.1 Hz, 2H), 3.11 (dd, <i>J</i> = 17.0, 2.3 Hz, 2H)
107			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₃ , 482.156; found, 482.1567	143– 145	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.27 (m, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.16 (h, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 3.02 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 2.83 (dd, <i>J</i> = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H)
108			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 494.156; found, 494.157	197– 201	8.54 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.23 – 7.11 (m, 4H), 6.68 (s, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 3.20 (d, <i>J</i> = 16.5 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
109			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₅ H ₁₉ F ₃ N ₅ O ₃ , 480.140; found 480.1415	187– 190	8.54 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35–7.21 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 6.26 (dd, <i>J</i> = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 3.19–3.10 (m, 1H), 2.92 (ddd, <i>J</i> = 16.1, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 2.62–2.49 (m, 1H), 2.21 (dddd, <i>J</i> = 14.0, 8.3, 4.5, 3.7 Hz, 1H)
110			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₃ H ₁₈ F ₃ N ₅ O ₃ , 469.136; found, 469.1366	147– 150	8.70 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.95 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
111			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₃ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ Cl ₂ , 522.047; found, 522.0480	171– 173	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.43–7.32 (m, 4H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 8.7, 7.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.51 (s, 2H)
112			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ , 479.120; found, 479.1206	134– 136	8.56 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 7.55–7.43 (m, 5H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (s, 1H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ⁱ
113			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₄ O ₃ , 434.156; found, 434.1568	161– 162	9.05 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.80–4.71 (m, 1H), 1.72–1.53 (m, 4H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 6H)
114			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₄ H ₁₄ F ₃ N ₄ O ₃ , 558.094; found, 558.0937	185– 188	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.8 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.18 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H)
115			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₆ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₃ , 604.116; found, 604.1154	212.5– 214.5	10.20 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.10–7.95 (m, 6H), 7.58 (app t, <i>J</i> = 9.2 Hz, 4H), 6.09 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)
116			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₃₀ H ₂₃ F ₃ N ₄ O ₃ , 544.1722; found, 544.1722	174.5– 177.5	8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.64–7.55 (m, 4H), 7.54–7.31 (m, 9H), 6.81 (s, 1H), 5.97 (q, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H)
117			488 ([M+H] ⁺), 486 ([M–H] [–])	153.5– 156	8.54 (s, 1H), 8.46 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.44–7.33 (m, 4H), 6.93 (s, 1H), 5.95 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ⁱ
118			504 ([M+H] ⁺), 502 ([M-H] ⁻)	181– 184.5	8.57 (dd, <i>J</i> = 2.4, 0.5 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.1, 0.8 Hz, 2H), 7.37–7.33 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.93 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
119			500 ([M+H] ⁺), 498 ([M-H] ⁻)	143– 148	8.54 (s, 1H), 8.34 – 8.28 (m, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.93 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
120		(thin film) 3301, 3119, 3061, 2987, 1721, 1596, 1517, 1491, 1439, 1311, 1220, 1163, 1078, 985, 914, 846, 756, 732	504 ([M+H] ⁺), 502 ([M-H] ⁻)		8.54 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.66 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.28–7.24 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.90 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H)
121			HRMS–FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₇ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₃ , 510.188; found, 510.1876.	172–173	8.54 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 0.7 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.31–4.19 (m, 2H), 3.10–2.97 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
122			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₅ F ₃ N ₄ O ₃ , 440.109; found, 440.110	186– 188	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.49 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 3H)
123			HRMS-FAB (<i>m/z</i>) [M+H] ⁺ calcd for C ₂₂ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₃ , 455.121; found, 455.1206	219– 221	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 10.59 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 0.4 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 8.06 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 2H), 7.69-7.59 (m, 4H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07-7.00 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)
124			509 ([M+H] ⁺)	153– 168	8.56 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 4H), 7.21 (s, 1H)
125			509 ([M+H] ⁺)	161– 169	8.56 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 18.0, 8.6 Hz, 3H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 15.7, 7.7 Hz, 4H), 7.20 (s, 1H)
126			509 ([M+H] ⁺)	183– 188	8.56 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 15.2, 8.3 Hz, 4H), 7.13 (s, 1H)

#	Estructura	IR (cm ⁻¹)	MS	mp (°C)	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ) ¹
127			459 ([M+H] ⁺), 457 ([M-H] ⁻)	184–188	8.56 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9.7 Hz, 2H), 7.29 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.24–7.13 (m, 4H)
128			489 ([M+H] ⁺)	179–182.5	8.56 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.22–7.20 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)
129			517 ([M+H] ⁺)	172–180	8.55 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 7.64–7.56 (m, 4H), 7.46 (qd, <i>J</i> = 7.7, 4.5 Hz, 5H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 12.4, 7.8 Hz, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H)

¹ Todos los datos NMR medidos en CDCl₃ a 300 o 400 MHz al menos que se observe de otra manera.

198

213

Tabla 2

Número del compuesto	% Mortalidad CEW 50 µg/cm ²	% Mortalidad BAW 50 µg/cm ²	% Mortalidad GPA 200 ppm
1	A	A	B
2	B	A	B
3	B	A	B
4	B	B	B
5	A	A	B
6	B	A	B
7	B	B	B
8	A	A	B
9	A	A	B
10	B	A	B
11	A	A	B
12	A	A	B
13	A	A	B
14	B	B	C
15	A	A	B
16	B	B	B
17	A	B	B
18	A	A	B
19	A	A	B
20	A	A	B
21	A	A	B
22	A	A	B

23	B	B	B
24	A	A	B
25	A	A	B
26	A	A	C
27	A	A	B
28	A	A	B
29	A	A	B
30	A	A	B
31	A	A	B
32	A	A	B
33	A	A	B
34	A	A	B
35	A	A	B
36	A	A	B
37	A	A	B
38	A	A	B
39	A	A	B
40	A	A	B
41	A	A	B
42	A	A	B
43	A	A	B
44	A	A	B
45	A	A	B
46	A	A	B
47	A	A	B
48	A	A	B

49	A	A	B
50	B	B	B
51	A	A	B
52	A	A	B
53	A	A	B
54	A	A	B
55	A	A	B
56	A	A	B
57	A	A	B
58	A	A	B
59	A	A	B
60	A	A	C
61	A	A	C
62	A	A	C
63	A	A	B
64	A	A	B
65	A	A	B
66	A	A	B
67	A	A	B
68	A	A	B
69	A	A	B
70	A	A	B
71	A	A	B
72	A	A	B
73	A	A	B
74	A	A	B

75	A	A	B
76	A	A	B
77	A	A	B
78	A	A	B
79	A	A	B
80	A	A	B
81	A	A	B
82	A	A	B
83	A	A	B
84	A	A	B
85	A	A	B
86	A	A	B
87	B	A	B
88	A	A	B
89	A	A	B
90	A	A	B
91	A	A	B
92	A	A	B
93	A	A	B
94	A	A	B
95	A	A	B
96	A	A	B
97	A	A	B
98	A	A	B
99	B	B	B
100	B	B	B

101	A	A	B
102	B	B	B
103	B	A	B
104	A	A	B
105	A	A	B
106	A	B	B
107	A	A	B
108	B	B	B
109	A	B	B
110	A	A	B
111	A	B	B
112	A	A	B
113	A	A	B
114	B	A	B
115	B	B	B
116	A	B	B
117	A	A	B
118	A	A	B
119	A	A	B
120	A	A	B
121	A	B	B
122	A	A	B
123	B	B	B
124	A	A	B
125	C	C	B
126	C	C	B

127	C	C	B
128	A	A	B
129	A	A	B
130	A	A	B
131	A	A	B
132	B	A	B
133	A	A	B
134	B	B	B
135	A	A	B
136	B	B	B

alqueno), $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo, fenoxi, fenilo sustituido y fenoxi sustituido,

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

(b) Het es un anillo heterocíclico, saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros, que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre, u oxígeno, y donde Ar₁ y Ar₂ no son orto para cada uno (pero pueden ser meta o para, tal como, para un anillo de cinco miembros son 1,3 y para un anillo de 6 miembros

son tanto 1,3 o 1,4), y donde dicho anillo heterocíclico puede también estar substituido con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, fenoxi, fenilo substituido y fenoxi substituido

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

$C(=O)(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}), C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}),$
 $C(=O)(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo}), C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo}),$
 $C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno}), C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno}), (C_1-C_6$
 $\text{alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo}), (C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo}),$
 $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo}),$ fenilo, y fenoxi;

(c) Ar_2 es

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

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

donde dicho furanilo sustituido, fenilo sustituido, piridazinilo sustituido, piridilo sustituido, pirimidinilo sustituido, y tienilo sustituido, tienen uno o más substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, $S(=O)_n(C_1-C_6 \text{ alquilo}), S(=O)_n(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}),$ $OSO_2(C_1-C_6 \text{ alquilo}),$ $OSO_2(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}),$ $C(=O)H,$ $C(=O)NR_xR_y,$ $(C_1-C_6 \text{ alquilo})NR_xR_y,$ $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo}),$ $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo}),$ $C(=O)(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}),$ $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo}),$ $C(=O)(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo}),$ $C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo}),$ $C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno}),$ $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno}),$ $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6$

alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, fenoxi, fenil substituido y fenoxi substituido (donde tal fenilo substituido y fenoxi substituido tienen uno o más substituyentes independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)H, C(=O)NR_xR_y, (C₁-C₆ alquilo)NR_xR_y, C(=O)(C₁-C₆ alquilo), C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)O(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)O(C₃-C₆ cicloalquilo), C(=O)(C₁-C₆ haloalquilo), C(=O)(C₂-C₆ alquenilo), C(=O)O(C₂-C₆ alquenilo), (C₁-C₆ alquilo)O(C₁-C₆ alquilo), (C₁-C₆ alquilo)S(C₁-C₆ alquilo), C(=O)(C₁-C₆ alquilo)C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y fenoxi;

(d) X₁ es O o S;

(e) X₂ es O o S;

(f) R₄ es H, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆

haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})NR_xR_y$,
 $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6$
 $haloalquilo)$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)(C_3-C_6$
 $cicloalquilo)$, $C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)(C_2-C_6$
 $alqueno)$, $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6$
 $alquilo)$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6$
 $alquilo)C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo, fenoxi,

donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, fenilo, y fenoxi están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO₂, oxo, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ cicloalquilo, C₃-C₆ halocicloalquilo, C₃-C₆ cicloalcoxi, C₃-C₆ halocicloalcoxi, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalcoxi, C₂-C₆ alqueno, C₂-C₆ alquino, S(=O)_n(C₁-C₆ alquilo), S(=O)_n(C₁-C₆ haloalquilo), OSO₂(C₁-C₆ alquilo), OSO₂(C₁-C₆ haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})NR_xR_y$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)O(C_1-C_6 \text{ haloalquilo})$, $C(=O)(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)O(C_3-C_6 \text{ cicloalquilo})$, $C(=O)(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $C(=O)O(C_2-C_6 \text{ alqueno})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $(C_1-C_6 \text{ alquilo})S(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $C(=O)(C_1-C_6 \text{ alquilo})C(=O)O(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, fenilo y fenoxi;

(j) n = 0, 1, ó 2;

(k) R_x y R_y están independientemente seleccionados de H, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinoilo, $S(=O)_n(C_1-C_6$ alquilo), $S(=O)_n(C_1-C_6$ haloalquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ alquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)(C_2-C_6$ alquenoilo), $C(=O)O(C_2-C_6$ alquenoilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $S(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo) $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), fenilo y fenoxi; e

(i) R_1 , R_2 , y R_3 están independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_2-C_6 alquenoilo, C_2-C_6 alquinoilo, $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6$ alquilo) NR_xR_y , $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)(C_2-C_6$ alquenoilo), $C(=O)O(C_2-C_6$ alquenoilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $S(C_1-C_6$ alquilo), $(=O)(C_1-C_6$ alquilo) $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)$ fenilo, fenilo, C_1-C_6

alquilo-fenilo, $C(=O)$ fenoxi, fenoxi, C_1-C_6 alquilo-fenoxi, $C(=O)$ Het-1, Het-1, o C_1-C_6 alquilo-Het-1,

donde Het-1 es un anillo heterocíclico de 5- ó 6-miembros, saturado o insaturado, que contiene uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno, y

donde cada alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxi, haloalcoxi, alqueno, alquino, fenilo, fenoxi, y Het-1, están opcionalmente substituidos con uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , oxo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alqueno, C_2-C_6 alquino, $S(=O)_n(C_1-C_6$ alquilo), $S(=O)_n(C_1-C_6$ haloalquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ alquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6$ alquilo) NR_xR_y , $(C_1-C_6$ alqueno) NR_xR_y , $(C_1-C_6$ alquino) NR_xR_y , $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)(C_2-C_6$ alqueno), $C(=O)O(C_2-C_6$ alqueno), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $S(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo) $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), fenilo, fenoxi, y Het-1,

donde R_1 y R_2 juntas pueden opcionalmente formar un grupo cíclico de 3- a 12-miembros saturados o insaturados que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre, y oxígeno (con la condición de que no haya preferiblemente un enlace C_1-O en tal grupo cíclico) donde dicho grupo cíclico puede tener uno o más substituyentes independientemente seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , oxo, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 haloalquilo, C_3-C_6 cicloalquilo, C_3-C_6 halocicloalquilo, C_3-C_6 cicloalcoxi, C_3-C_6 halocicloalcoxi, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 haloalcoxi, C_2-C_6 alquenilo, C_2-C_6 alquinilo, $S(=O)_n(C_1-C_6$ alquilo), $S(=O)_n(C_1-C_6$ haloalquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ alquilo), $OSO_2(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)H$, $C(=O)NR_xR_y$, $(C_1-C_6$ alquilo) NR_xR_y , $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)O(C_1-C_6$ haloalquilo), $C(=O)(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)O(C_3-C_6$ cicloalquilo), $C(=O)(C_2-C_6$ alquenilo), $C(=O)O(C_2-C_6$ alquenilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $O(C_1-C_6$ alquilo), $(C_1-C_6$ alquilo) $S(C_1-C_6$ alquilo), $C(=O)(C_1-C_6$ alquilo) $C(=O)O(C_1-C_6$ alquilo), fenilo, fenoxi, y Het-1.

2. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde Ar_1 es un fenilo substituido donde dicho fenilo substituido, tiene uno o más substituyentes independientemente seleccionados de C_1-C_6 haloalquilo y C_1-C_6 haloalcoxi.

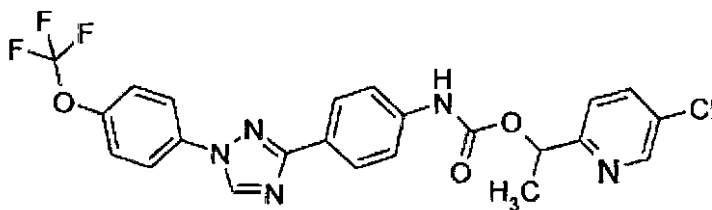
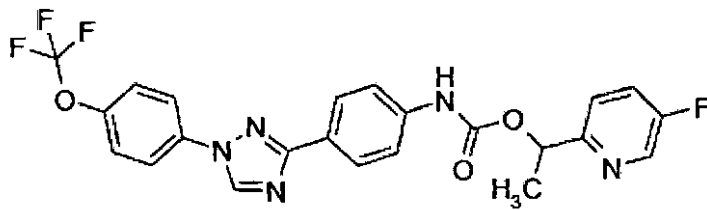
3. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde Het es un triazolilo.

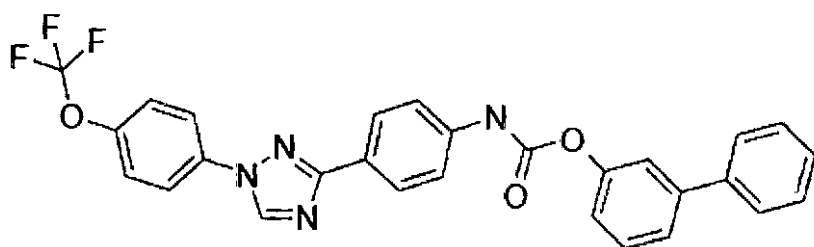
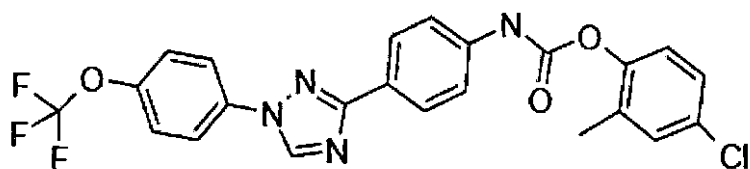
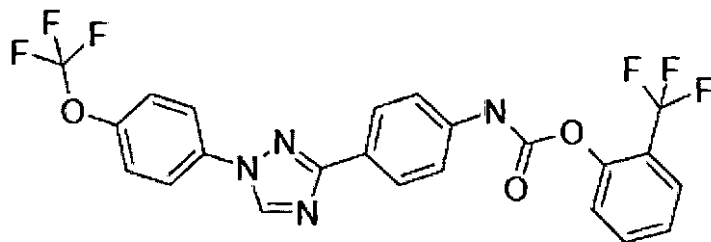
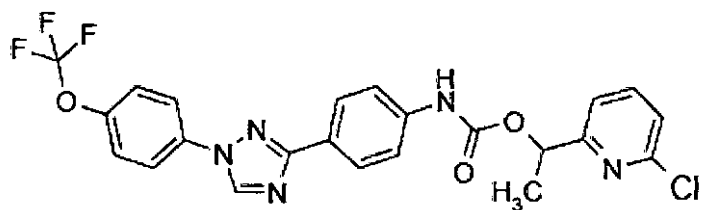
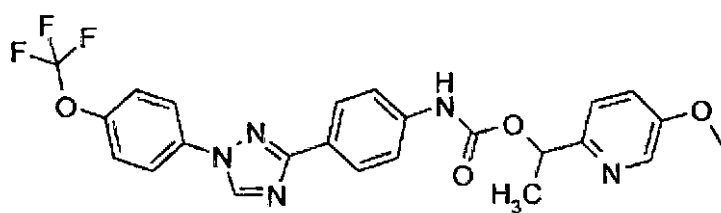
4. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde Ar₂ es un fenilo.

5. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde R₄ es H o C₁-C₆ alquilo.

6. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde R₁, R₂, y R₃ están independientemente seleccionados de H, CN, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ haloalquilo, C₃-C₆ cicloalquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C(=O)O(C₁-C₆ alquilo), fenilo, y Het-1

7. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 que tienen una de las siguientes estructuras:





8. Un proceso para aplicar una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1, dicho proceso que comprende aplicar una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1, a un área para controlar una plaga, en una cantidad suficiente como para controlar tal plaga.

9. Un proceso de acuerdo con la Reivindicación 8 donde dicha plaga es BAW, CEW, o GPA.

10. Una molécula que es una sal de adición de ácido plaguicidamente aceptable, una sal derivada, un solvato, o un derivado de éster, de una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1.

11. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 donde al menos, una H es ^2H o al menos una C es ^{14}C .

12. Una composición que comprende una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 y al menos, otro compuesto que tiene actividad insecticida, herbicida, acaricida, nematocida o fungicida.

13. Una composición que comprende una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 y una semilla.

14. Un proceso que comprende aplicar una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1 a una planta genéticamente modificada, o a una semilla genéticamente modificada, que ha sido modificada genéticamente para expresar uno o más rasgos especializados.

15. Un proceso que comprende, administrar oralmente o aplicar tópicamente una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1, a un animal no humano para controlar los endoparásitos, ectoparásitos o ambos.

Buenos Aires, agosto de 2010, p.p. de DOW AGROSCIENCES LLC.

Daniel de las Carreras

RESUMEN

Se revelan las composiciones plaguicidas y su uso.

233

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 10/44538

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/64 (2010.01) USPC - 514/359 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/359 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/359 ; 514/91 ; 514/92 ; 514/96 ; 548/476 (see keywords below) Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB Google: Scholar/patents: pesticidal composition carbamate triazole diphenyl imidazole antiparasitic insecticide benzyldiene aryl genetically modified plant beet armyworm pesticides parasites		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6,417,187 B2 (HEGDE et al) 09 July 2002 (09.07.2002) Col 1, ln 40-67; Col 2, ln 22-23; Col 4, ln 8-21; Col 39, ln 64-67; Col 40, ln 63-67; Col 41, ln 1-12; Col 41, ln 23-29; Col 16, ln 42-45; Col 39, Table 7	1-15
Y	US 2008/0262057 A1 (TISDELL et al) 23 October 2008 (23.10.2008) para [0008];[0014]-[0021];[0089]-[0116]; [0150]-[0152]	1-15
Y	ELMARAKBY et al. Degradation of [14C]-Carfentrazone-ethyl under Aerobic Aquatic Conditions in Journal of Agricultural Food Chemistry, 2001, Vol 49, pp 5285-5293. pg 5285, abstract; Col 2, para 2; Col 3, para 1, Figure 1	11
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 17 September 2010 (17.09.2010)		Date of mailing of the international search report 23 SEP 2010
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 61/232,142 07/08/2009 US		(51) Int Cl: A01N 043/064 (71) Solicitante(s) DOW AGROSCIENCES LLC (72) Inventor(es) WILLIAM LAMBERT Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07/03/2012 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 05/08/2010 No. de solicitud PCT/US2010/044538		(87) Publicación internacional Fecha: 10/02/2011 N° publicación: WO 2011/017513 A1	
(54) Título: COMPOSICIONES PESTICIDAS			

Resumen:

Se revelan las composiciones plaguicidas y su uso.

235

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 004886	
				Bogotá D.C., Enero 18 de 2012 - 16:03:22	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470934	18/01/2012	15.880.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				\$590.000.00	
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-009990- -00000-0000 Fecha: 2012-01-24 12:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 237					
0020:10975- 841-082-2					
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 Enero 18 de 2012 - 16:03:25					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 000240

Bogotá D.C., Enero 02 de 2012 - 17:19:44

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470831	02/01/2012	63.604.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNIDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES		
		1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	30.000.00
				<u>\$30.000.00</u>

SON: ~~**~~ TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE ***

Responsible:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Fecha: 2012-01-24 12:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Follos: 237

COLL: 10975-841-082-2

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

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

. Enero 2 de 2012 - 17:20:05

237

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 004880

Bogotá D.C., Enero 18 de 2012 - 16:03:22

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427470934	18/01/2012	15.880.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES EN CREACION CORRECCION A SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICA	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-009990- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

1010:10975-841-082-2.

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

Enero 18 de 2012 - 16:03:24



No. 12-009990- -00000-0000

Fecha: 2012-01-24 12:13:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 237

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐