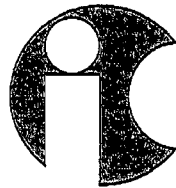




No. 13-040360- -00007-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 231



**Industria y Comercio**  
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD**  
**PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-201559- -00000-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO COMPOSICIONES PESTICIDAS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO INDIANAPOLIS, INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

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

22. BOGOTÁ, D.C., \_\_\_\_\_

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO</div> <div></div> <div>No. 13-040360- -00007-0000</div> <div>Fecha: 2014-09-11 16:59:17    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 851 DIVISIONAL    Folios: 231</div> | <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5</div> <div></div> <div>No. 14-201559- -00000-0000</div> <div>Fecha: 2014-09-11 16:59:17    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI<br/>Act. 411 PRESENTACION    Folios: 231</div> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

DOW AGROSCIENCES LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa    Micro ☐    Pequeña ☐    Mediana ☐    Otra ☐

Documento de identificación:    ☐ C.C.    ☐ C.E.    ☐ NIT    ☐ Otro Número \_\_\_\_\_

|                                               |                                                                             |                   |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución             | Dirección y domicilio del titular                                           | Ciudad            |
| Estado de Delaware, Estados Unidos de América | 9330 Zionsville Road, Indianapolis Indiana 46268, Estados Unidos de América | Indianapolis      |
| Dirección electrónica                         | No. Fax                                                                     | Número telefónico |
| clientes@cavelier.com                         | 2 11 86 50                                                                  | 3 47 36 11        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre  
De Páez Luz Clemencia

Documento de identificación  
C.C. 35.456.344

Tarjeta profesional  
T.P.A. 23.555

|                       |            |                   |
|-----------------------|------------|-------------------|
| Dirección y domicilio | Ciudad     |                   |
| Carrera 4ª No. 72 –35 | Bogotá     |                   |
| Dirección electrónica | No. Fax    | Número telefónico |
| cavelier@cavelier.com | 2 11 86 50 | 3 47 36 11        |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

DIVISION

Expediente : **13.040.360**  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

FUSION

Expediente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
De: \_\_\_\_\_  
A: \_\_\_\_\_

5. Comprobante de pago No. 14-0096714      Fecha: 2014/09/11

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por \$464.000.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por

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

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

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| 7. Firma                     |                               |
| Nombre y apellidos           | Firma                         |
| <b>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</b> | <i>Luiz Clemencia De Paez</i> |
| C.C. 35.456.344 DE Usaquén   | Tarjeta Profesional 23.555    |

mem DVMSDC\ID-AF271456\WPC10975  
COLO-10975-841-242-2  
COLO-10975-841-143-2

**NOTA:** Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **13.040.360**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. **6992** notificado por fijación en lista del 17 de junio de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 28 de febrero de 2013 y la prioridad que allí se reivindica el 31 de agosto de 2010.

**Nota:** La copia básica original se encuentra en el expediente No. **13.040.360**.

COMPOSICIONES PESTICIDASREFERENCIAS CRUZADAS PARA LAS SOLICITUDESRELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos de Norte América 61/378.528 presentada el 31 de agosto de 2010. El contenido completo de esta solicitud provisional se incorpora para referencia en esta solicitud.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención revelada en este documento está relacionada con el campo de los procesos para producir moléculas que son útiles como pesticidas (por ejemplo, los acaricidas, insecticidas, molusquicidas y nematocidas), tales moléculas y los procesos de utilizar tales moléculas para controlar las plagas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las plagas causan millones de muertes humanas en todo el mundo cada año. Además, hay más de diez mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Las pérdidas agrícolas mundiales llegan a billones de dólares Estadounidenses cada año.

Las termitas causan daños a todo tipo de estructuras públicas y privadas. Las pérdidas de los daños causados por las termitas a través de todo el mundo llegan a billones de dólares de los Estados Unidos de Norte América cada año.

Las plagas de los alimentos almacenados comen y adulteran los alimentos almacenados. Las pérdidas mundiales de los alimentos almacenados llegan a billones de dólares de los Estados Unidos de Norte América cada año, pero lo más importante, priva a las personas de los alimentos necesarios.

Hay una gran necesidad de nuevos plaguicidas. Algunas plagas están desarrollando resistencia a los plaguicidas de uso corriente. Cientos de especies de plagas son resistentes a uno o más pesticidas. El desarrollo de la resistencia a algunas de los plaguicidas más antiguos, como el DDT, los carbamatos, y los organofosfatos, es bien conocido. Pero la resistencia se ha desarrollado incluso a algunas de los pesticidas más nuevos.

Por lo tanto, por muchas razones, incluyendo las razones anteriores, existe una necesidad de nuevos plaguicidas.

#### DEFINICIONES

Los ejemplos dados en las definiciones son por lo general no exhaustivos y no deben interpretarse como una limitación de la invención descrita en este documento. Se entiende que un sustituyente debe cumplir con las reglas de enlace químico y las restricciones de compatibilidad estéricas en relación con la molécula en particular a la que se une.

"Grupo Acaricida" se define bajo el título "ACARICIDAS".

"Grupo AI" se define después del lugar en este documento donde se define el "Grupo de los Herbicidas".

"Alquenilo" significa un sustituyente no saturado de por lo menos una unión doble de carbono-carbono) acíclico ramificado o no ramificado que consiste de carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alqueniloxi" significa un alquenilo que además consiste en un enlace carbono-oxígeno único, por ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi.

"Alcoxi" significa un alquilo que además consiste en un enlace carbono-oxígeno único, por ejemplo, metoxi,

etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, y terc-butoxi.

"Alquilo" significa un sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no, formado por carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo.

"Alquinilo" significa un sustituyente acíclico insaturado (por lo menos un enlace carbono-carbono triple), ramificado o no ramificado formado por carbono e hidrógeno, por ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo y pentinilo.

"Alquiniloxi" significa un alquinilo que además consiste en un enlace carbono-oxígeno único, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi y octiniloxi.

"Arilo" significa un sustituyente cíclico, aromático compuesto de hidrógeno y carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo y bifenilo.

"Cicloalquenilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico insaturado (por lo menos un enlace carbono-carbono doble) formado por carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, norbornenilo, biciclo

[2.2.2] octenilo, tetrahidronaftilo, hexahidronaftilo, y octahidronaftilo.

"Cicloalqueniloxi" significa un cicloalqueno que además consiste en un enlace carbono-oxígeno único, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, norborneniloxi y biciclo [2.2.2] octeniloxi.

"Cicloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado formado por carbono e hidrógeno, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, norbornilo, biciclo [2.2.2] octilo y decahidronaftilo.

"Cicloalcoxi" significa un cicloalquilo que además consiste en un enlace carbono-oxígeno único, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, norborniloxi y biciclo [2.2.2] octiloxi.

"Grupo Fungicida" se define bajo el título "FUNGICIDAS".

"Halo" significa flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalcoxi" significa un alcoxi que además consiste de, desde uno al número máximo posible de, halos, iguales o diferentes, por ejemplo, flúormetoxi, triflúormetoxi, 2,2-diflúorpropoxy, clorometoxi, triclorometoxi, 1,1,2,2-tetraflúoretoxi y pentaflúoretoxi.

"Haloalquilo" significa un alquilo que además consiste en, desde uno al número máximo posible de, halos, iguales o diferentes, por ejemplo, flúormetilo, triflúormetilo, 2,2 diflúorpropilo, clorometilo, triclorometilo, y 1,1,2,2 - tetraflúoretilo.

"Grupo Herbicidas" se define bajo el título "HERBICIDAS".

"Heterociclilo" significa un sustituyente cíclico que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado, donde la estructura cíclica contiene al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, en donde dicho heteroátomo es nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de los heterocíclicos aromáticos incluyen, pero no están limitados a, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo cinnolinilo, furanilo, indazolilo, indolilo, imidazolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo,

triazinilo, y triazolilo. Ejemplos de los heterociclicos totalmente saturados incluyen, pero no están limitados a, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, y tetrahidropiranilo. Ejemplos de los heterociclicos parcialmente insaturados incluyen, pero no están limitados a, 1,2,3,4-tetrahidro-quinolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-isoxazolilo, y 2,3-dihidro-[1,3,4]-oxadiazolilo.

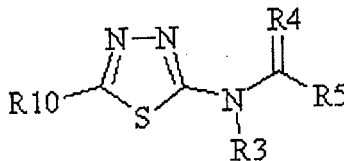
"Grupo Insecticida" se define bajo el encabezamiento de "INSECTICIDAS."

"Grupo Nematicida" se define bajo el encabezamiento de "NEMATICIDAS"

"Grupo Sinérgico" se define bajo el encabezamiento de "MEZCLAS SINÉRGICAS Y SINERGISTAS"

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

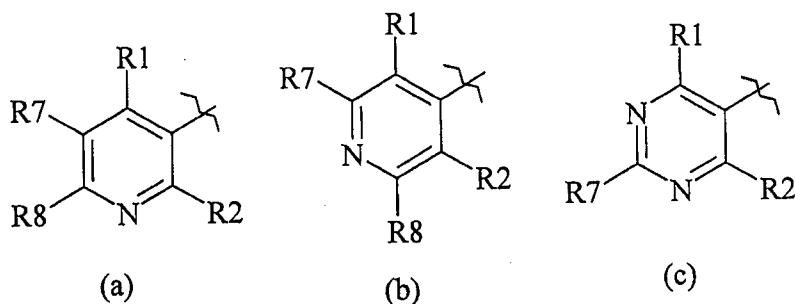
Este documento revela las moléculas que tienen la siguiente fórmula ("Fórmula Uno"):



Fórmula Uno

donde

R10 está seleccionado desde el siguiente grupo:



R1 está seleccionada desde H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenoilo substituido o no substituido, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo substituido o no substituido, OR<sub>9</sub>, C(=X<sub>1</sub>)R<sub>9</sub>, C(=X<sub>1</sub>)OR<sub>9</sub>, C(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>9</sub>)C(=X<sub>1</sub>)R<sub>9</sub>, SR<sub>9</sub>, S(O)<sub>n</sub>OR<sub>9</sub>, o R<sub>9</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>9</sub>,

donde cada R1 mencionada, que está substituida, tiene una o más substituyentes seleccionadas desde F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenoilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenoilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenoilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquenoilo, OR<sub>9</sub>, S(O)<sub>n</sub>OR<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo, (cada una de las cuales que puede

estar substituida, puede opcionalmente ser substituida con R9);

R2 es H, F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo substituido o no substituido, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo substituido o no substituido, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)<sub>2</sub>, N(R9)<sub>2</sub>, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)<sub>n</sub>OR9, o R9S(O)<sub>n</sub>R9,

donde cada R2 mencionada, que está substituida, tiene uno o más substituyentes seleccionados desde F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalqueniloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquenilo, OR9, S(O)<sub>n</sub>OR9, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo, (cada uno de las cuales que puede estar substituida, puede opcionalmente ser substituida con R9);

R3 es H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo substituido o no substituido, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo substituido o no substituido, OR9, C(=X1)R9, C(=X1)OR9, C(=X1)N(R9)<sub>2</sub>, N(R9)<sub>2</sub>, N(R9)C(=X1)R9, SR9, S(O)<sub>n</sub>OR9, R9S(O)<sub>n</sub>R9, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo (donde el alquilo y el arilo pueden independientemente ser substituidos o no substituidos), C(=X2)R9, C(=X1)X2R9, R9X2C(=X1)R9, R9X2R9, C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)OC(=O)(C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> ciclohaloalquilo), o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo)C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), o R9X2C(=X1)X2R9;

donde cada R3 mencionada, que está substituida, tiene uno o más substituyentes seleccionados desde F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalqueniloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-

C<sub>10</sub> cicloalquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquenilo, OR<sub>9</sub>, S(O)<sub>n</sub>OR<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo, (cada uno de las cuales que puede estar substituida, puede opcionalmente ser substituida con R<sub>9</sub>);

R<sub>4</sub> es O, S, NR<sub>9</sub>, o NOR<sub>9</sub>;

R<sub>5</sub> es

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquenilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo(R<sub>6</sub>))S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)(S(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)<sub>2</sub> (cada una independiente de la otra)),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)C(=NO(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo))(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>,

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)N(R<sub>9</sub>)C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)N(R<sub>9</sub>)C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)R<sub>6</sub>,

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)O(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)OSi((C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)<sub>3</sub> cada una independiente de la otra),

(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> haloalquilo),

$(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(=NCN)(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alqueno}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $(C_3-C_{12} \text{ cicloalquilo})(C_1-C_{12} \text{ alquilo})(S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo})R_6,$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_6-C_{20} \text{ arilo}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_nR_6,$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_nC(=O)(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})CN)S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $(C_1-C_{12} \text{ alquilo})N(R_9)_2)S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $N(R_9)(C_1-C_{12} \text{ alquilo})O(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $N(R_9)(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $O(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $O(C_1-C_{12} \text{ alquilo})O(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$   
 $O(C_1-C_{12} \text{ alquilo})S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo}),$  o  
 $S(O)_n(C_1-C_{12} \text{ alquilo});$

$R_6$  es H,  $C_6-C_{20}$  arilo substituido o no substituido  
 $C_1-C_{20}$  heterociclico substituido o no substituido;

$R_7$  es H, F, Cl, Br, I, CN,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alquilo  
 substituido o no substituido,  $C_2-C_6$  alqueno  
 substituido o no substituido,  $C_1-C_6$  alcoxi  
 substituido o no substituido,  $C_2-C_6$  alquenoiloxi  
 substituido o no substituido,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo

substituido o no substituido,  $C_3-C_{10}$  cicloalquenilo substituido o no substituido,  $C_6-C_{20}$  arilo substituido o no substituido,  $C_1-C_{20}$  heterociclilo substituido o no substituido,  $OR_9$ ,  $C(=X1)R_9$ ,  $C(=X1)OR_9$ ,  $C(=X1)N(R_9)_2$ ,  $N(R_9)_2$ ,  $N(R_9)C(=X1)R_9$ ,  $SR_9$ ,  $S(O)_nOR_9$ , o  $R_9S(O)_nR_9$ ,

donde cada  $R_7$  mencionada, que está substituida, tiene uno o más substituyentes seleccionados desde  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $C_2-C_6$  haloalquenilo,  $C_1-C_6$  haloalquiloxi,  $C_2-C_6$  haloalqueniloxi,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  cicloalquenilo,  $C_3-C_{10}$  halocicloalquilo,  $C_3-C_{10}$  halocicloalquenilo,  $OR_9$ ,  $S(O)_nOR_9$ ,  $C_6-C_{20}$  arilo, o  $C_1-C_{20}$  heterociclilo, (cada uno de los cuales que puede ser substituido, puede opcionalmente ser substituido con  $R_9$ );

$R_8$  es  $H$ ,  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$ ,  $CN$ ,  $NO_2$ ,  $C_1-C_6$  alquilo substituido o no substituido,  $C_2-C_6$  alquenilo substituido o no substituido,  $C_1-C_6$  alcoxi substituido o no substituido,  $C_2-C_6$  alqueniloxi substituido o no substituido,  $C_3-C_{10}$  cicloalquilo substituido o no substituido,  $C_3-C_{10}$  cicloalquenilo substituido o no substituido,  $C_6-C_{20}$  arilo substituido o no substituido,  $C_1-C_{20}$  heterociclilo substituido o

no sustituido, OR<sub>9</sub>, C(=X<sub>1</sub>)R<sub>9</sub>, C(=X<sub>1</sub>)OR<sub>9</sub>,  
 C(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>9</sub>)<sub>2</sub>, N(R<sub>9</sub>)C(=X<sub>1</sub>)R<sub>9</sub>, SR<sub>9</sub>, S(O)<sub>n</sub>OR<sub>9</sub>, o  
 R<sub>9</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sub>9</sub>,

donde cada R<sub>8</sub> mencionada, que está substituida, tiene uno o más substituyentes seleccionados desde F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalqueniloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquenilo, OR<sub>9</sub>, S(O)<sub>n</sub>OR<sub>9</sub>, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo, (cada uno de los cuales que puede estar substituido, puede opcionalmente ser substituido con R<sub>9</sub>);

R<sub>9</sub> (cada una independientemente) es H, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo substituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoximsustituido o no substituido, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueniloxi substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo substituido o no substituido, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo substituido o no substituido, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo substituido o no substituido, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo substituido o no substituido, S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo)<sub>2</sub>,

donde cada R9 mencionada, que está substituida, tiene uno o más substituyentes seleccionados desde F, Cl, Br, I, CN, NO<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiloxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalqueniloxi, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cicloalquenilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquilo, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> halocicloalquenilo, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, S(O)<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alquilo, S(O)<sub>n</sub>OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo, o C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heterociclilo;

X1 es (cada una independientemente) O o S;

X2 es (cada una independientemente) O, S, =NR9, o =NOR9; y

n es (cada una independientemente) 0, 1, ó 2.

En otra realización R1 es H o un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo.

En otra realización R2 es H o Cl.

En otra realización R3 es H, un alquilo no substituido, un C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> arilo no substituido, o R9S(O)<sub>n</sub>R9,

En otra realización R3 es H, un C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo no substituido, fenilo, o un (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo).

En otra realización R4 es O o S.

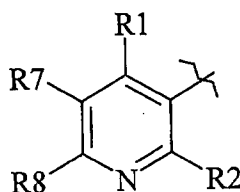
En otra realización R5 es (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo)S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquilo).

En otra realización R6 es H o fenilo.

En otra realización R7 es H, F, Cl, no substituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, o N(R9)<sub>2</sub>,

En otra realización R8 es H o Cl.

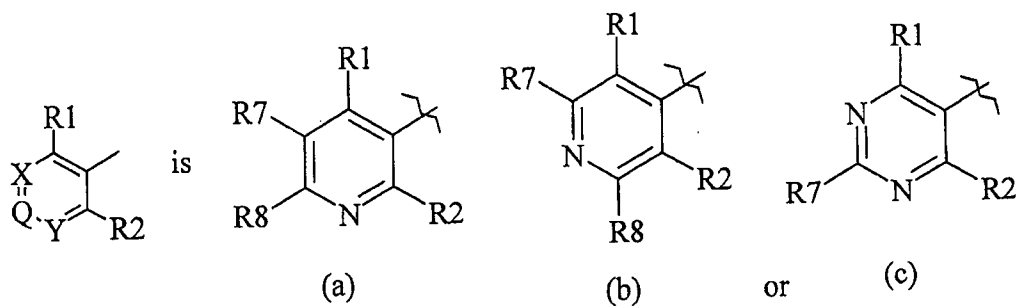
En otra realización R10 es



(a)

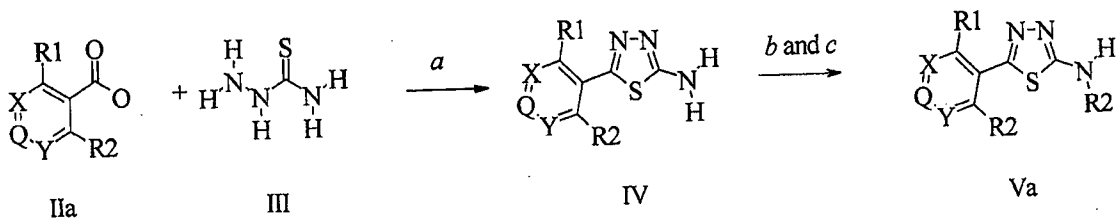
Las moléculas de la Fórmula Uno, por lo general, van a tener una masa molecular de aproximadamente 100 Daltons hasta aproximadamente 1200 Daltons. Sin embargo, se prefiere, por lo general que la masa molecular sea desde aproximadamente 120 Daltons hasta aproximadamente 900 Daltons, y es aún más preferido, por lo general, si la masa molecular es desde aproximadamente 140 Daltons hasta aproximadamente 600 Daltons.

En los siguientes esquemas,



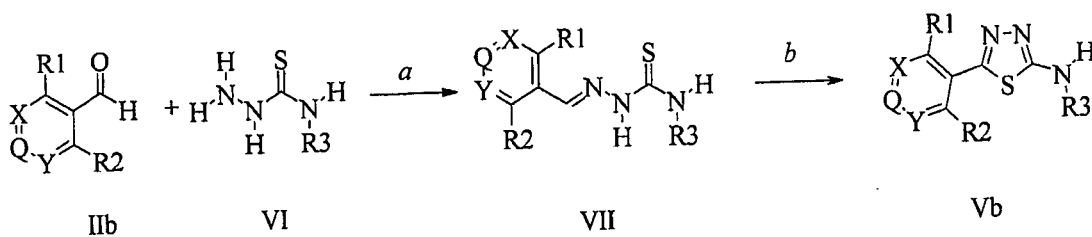
El siguiente esquema muestra los modelos de la generación de 2-amino-1,3,4-tiadiazolas. En la etapa a del Esquema I, el tratamiento del ácido carboxílico apropiado de la fórmula IIa con un tiosemicarbazida de la Fórmula III en un ácido, tal como el ácido sulfúrico, o el ácido polifosfórico suministró las 2-amino-1,3,4-tiadiazolas de la Fórmula IV, que posteriormente se convierte en bromuro a través de un diazonio intermediario en el paso b del Esquema I. La 2-amino-1,3,4-tiadiazola también se puede convertir en el cloruro a través de un intermediario de diazonio y el cobre en ácido clorhídrico. Estas halotiadiazolas se hacen reaccionar con las aminas adecuadas en el paso c para proporcionar las 2-amino-1,3,4-tiadiazolas de la Fórmula Va en el Esquema I.

Esquema I



Sin embargo, otro enfoque de las 2-amino-1,3,4-tiadiazolas se ilustra en el Esquema II. En la etapa a del tratamiento del Esquema II del carboxaldehído apropiado de la Fórmula IIb puede estar condensado con una tiosemicarbazida de la Fórmula VI en un disolvente polar aprótico, tal como el dimetilsulfóxido para dar compuestos de la Fórmula VII. En el paso b los compuestos de la Fórmula VII se utilizan posteriormente ciclizados utilizando un agente oxidante tal como el hexahidrato de cloruro de hierro (III) en un disolvente polar prótico tal como el etanol para dar el 2-amino-1,3,4-tiadiazola de la Fórmula Vb en el Esquema II.

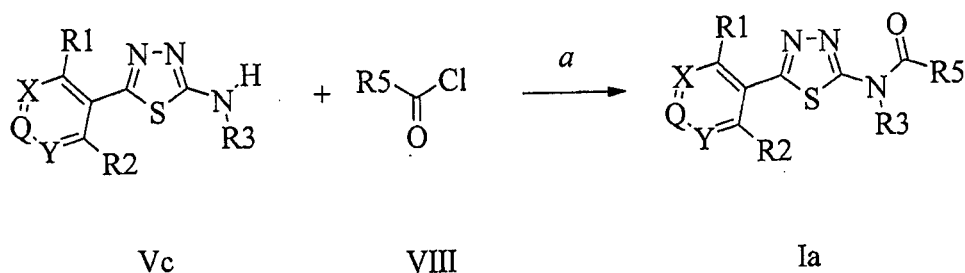
Esquema II



En la etapa a del Esquema III, los compuestos de la fórmula Vc se pueden tratar con cloruro del ácido de la fórmula VIII en presencia de una base tal como N, N-dimetilaminopiridina en un disolvente aprótico polar, tal como dicloroetano para producir los compuestos de la fórmula IA. El cloruro del ácido que se utiliza en la reacción de acilación aquí están

comercialmente disponibles o pueden ser sintetizados por los expertos en la materia.

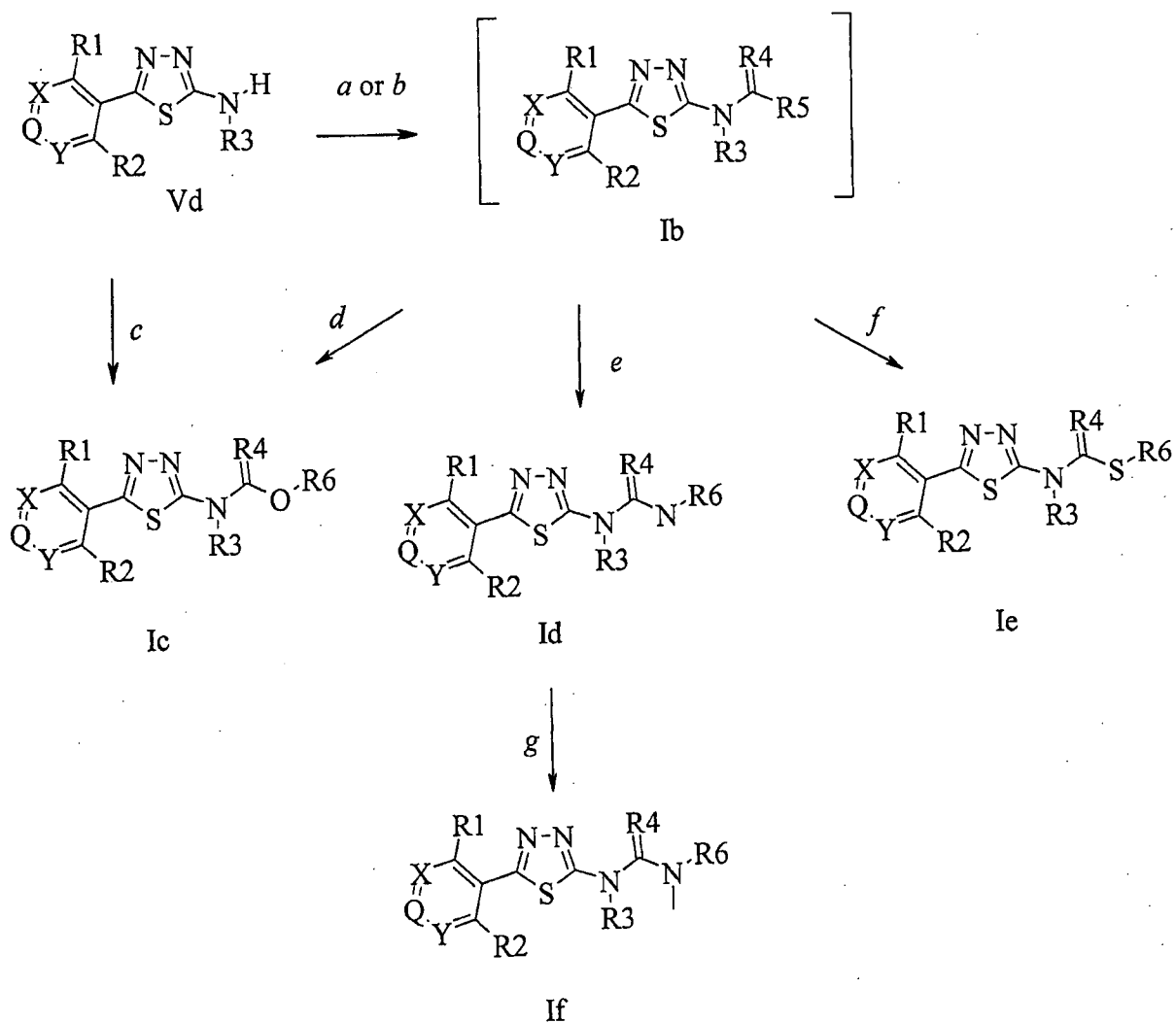
Esquema III



En el paso a y b del Esquema IV, las ureas, tioureas, carbamatos y tiocarbamatos son preparados a partir de las 2-amino-1,3,4-tiadiazolas de la Fórmula Vd. Los compuestos de la fórmula Vd, en donde R1, R2 y R3 son como se definió anteriormente, se permite que reaccionen con fosgeno o tiofosgeno para proporcionar el intermediario cloruro de carbamoilo o el intermediario cloruro de tiocarbamoilo, respectivamente. Alternativamente, los compuestos de la Fórmula Vd pueden ser tratados con un cloroformiato, como el cloroformiato de metilo, y la base, tal como trietilamina, en un disolvente aprótico, tal como el diclorometano, para dar un carbamato de la fórmula Ic como en el paso c. En el paso e del Esquema IV un compuesto de la fórmula Ib se trata con una amina para generar una urea o tiourea de la Fórmula Id, en donde R4 = O o S,

respectivamente. La alquilación del nitrógeno de urea de los compuestos de la Fórmula Id, en donde  $R_4 = O$  con un haluro de alquilo, tal como el yodometano, en presencia de una base tal como el hidruro de sodio y en un disolvente aprótico polar tal como el DMF rinde los compuestos de la Fórmula If donde  $R_4 = O$  como se muestra en el paso g del Esquema IV. En el paso d y f del Esquema IV, el cloruro de carbamoil se trata con un alcohol o tiol para dar el carbamato de la fórmula Ic o un tiocarbamato de la Fórmula Ie, respectivamente.

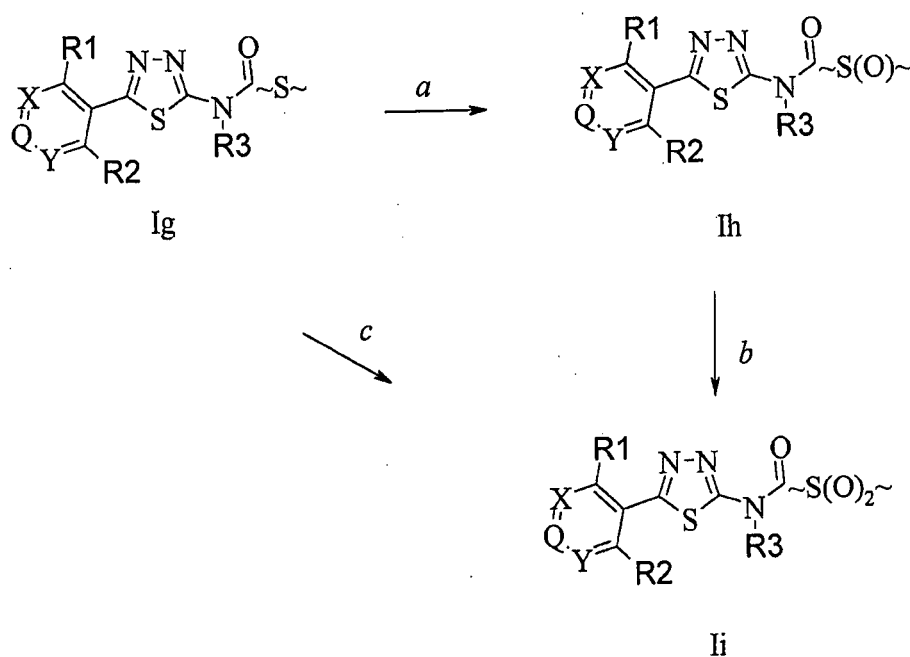
#### Esquema IV



La oxidación del sulfuro a sulfóxido o sulfona se lleva a cabo como en el Esquema V. El sulfuro de la Fórmula Ig, en la que  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son como se definió anteriormente, se trata con un oxidante como el tetrahidrato de perborato de sodio en un solvente polar prótico, tal como el ácido acético glacial para dar el sulfóxido de la fórmula Ih, como en el paso a del Esquema V. El sulfóxido de la fórmula Ih puede ser oxidado además a la sulfona de la fórmula Ii por

el tetrahidrato de perborato de sodio en un disolvente polar prótico tal como el ácido acético glacial, como en la etapa b del Esquema V. Por otra parte, la sulfona de la fórmula Ii se puede generar en un procedimiento de una etapa del sulfuro de la Fórmula Ig mediante el uso de las mencionadas condiciones con  $\geq 2$  equivalentes del perborato de sodio tetrahidratado tal como en el paso c del Esquema V.

Esquema V

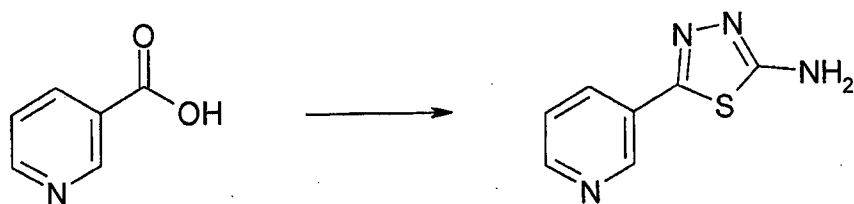


EJEMPLOS

Los ejemplos son para fines ilustrativos y no deben ser considerados como limitantes de la invención revelada en este documento para sólo las realizaciones reveladas en estos ejemplos.

Las materias primas, los reactivos y los disolventes que se obtuvieron de fuentes comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros Sure/Seal<sup>MR</sup> se adquirieron en la Aldrich y se usaron tal como se recibieron. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover Unimelt o un Sistema de Punto de Fusión automatizado OptiMelt de Stanford Research System (Sistema de Investigación) y están sin corregir. Se les da un nombre a las moléculas, se nombran de acuerdo a los programas de nombramiento dentro de ISIS Draw, o ChemDraw o ACD Name Pro (programas de Windows). Si estos programas no tienen la capacidad de dar un nombre a una molécula, la molécula se nombra con las reglas convencionales de los nombres. Datos espectrales de <sup>1</sup>H en RMN están en ppm ( $\delta$ ) y se registraron a 300, 400 o 600 MHz, y los datos espectrales de <sup>13</sup>C en RMN están en ppm ( $\delta$ ) y se registraron a 75, 100 o 150 MHz, a menos que se indique lo contrario.

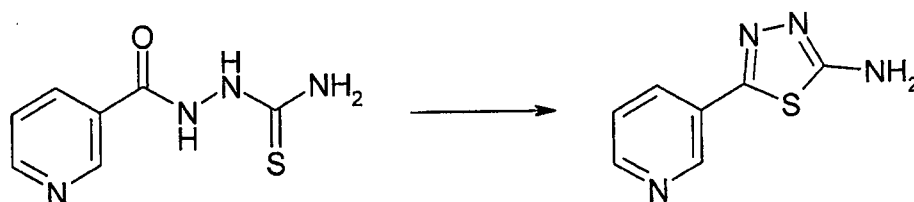
Ejemplo 1: Preparación de 5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina



Se preparó 5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina como lo describe Turner y sus colaboradores *J. Med. Chem.* 1988, 31, 898. Se agregó el ácido nicotínico (30 g, 0,24 mol) en porciones al ácido polifosfórico (60 mL) bajo un agitado mecánico. Después de agitar durante 5 minutos, se agregó tiosemicarbazida (22,2 g, 0,24 mol) en porciones. La mezcla de la reacción se calentó a 90 °C durante 6 horas, se enfrió a una temperatura ambiente por más de 14 horas, y se recalentó hasta los 40° C para fundir la torta de color amarillo sólida. Se agregó agua (50 mL) mediante goteo vía pipeta Pasteur mientras se agitaba. La solución se enfrió hasta 0° C, se agregó NH<sub>4</sub>OH (29 % solución, aproximadamente 250 mL) mediante goteo durante más de 2,5 horas para llevar al pH hasta 14. Se recolectaron los sólidos por filtración, se lavó con agua (150 mL) y se secó in vacuo a 65° C durante 16 horas para suministrar el compuesto del título como un sólido color beige (21,7 g, 50 por ciento): mp 201-211 °C; IR (KBr película fina) 1508 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,95 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,62 (dd,  $J$  = 4,5, 0,9 Hz, 1H), 8,14 (dt,  $J$  = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J$  = 8,1, 1,5 Hz, 1H); ESIMS  $m/z$  179 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

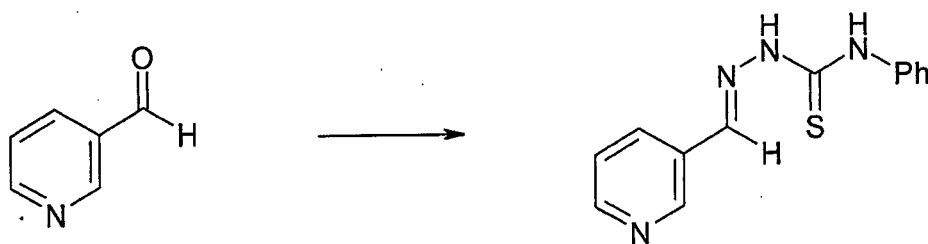
Ejemplo 2: Preparación de 2-amino-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazola



Una mezcla de tiosemicarbazida (1,01 g, 4,34 mmol) en 5 mL de ácido sulfúrico concentrado se calentó a 100° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción se enfrió hasta los 23° C y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 50% se agregó hasta un pH  $\approx$  9. El sólido fue recolectado, se lavó con agua, y se secó con aire para suministrar 620 mg de 2-amino-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazola. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentron hasta secar para suministrar 0,120 g de 2-amino-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazola. Se combinaron los lotes para suministrar (0,738 g, 95 por ciento) de 2-amino-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazola:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,9 (d, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,1 (td, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,5 (m, 1H).

**Ejemplo 3: Preparación de N-Fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina**

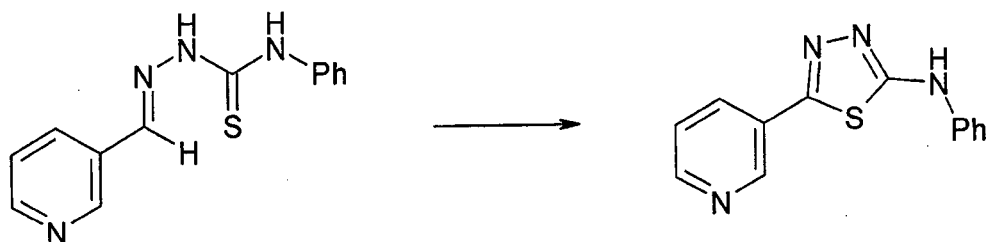


**Preparación de (E)-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetileno)-tiosemicarbazida:**

4-feniltiosemicarbazida (890 mg, 5,3 mmol, 1,0 equiv.) se agregó a una solución agitada de nicotinaldehído (500  $\mu\text{L}$ , 5,3 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2,5 mL) a 23° C. La solución resultante de color amarillo pálido se calentó hasta los 65° C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de la reacción enfriada se concentró bajo vacío. El residuo fue enjuagado con acetato de etilo frío y se filtró al vacío para suministrar el compuesto del título como cristales blancuzcos (1,3 g, 93 por ciento): mp 208-210 °C; IR (KBr película fina) 3442 (w), 3298 (m), 3125 (w), 2940 (w), 2791 (w), 1594 (s), 1532 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,98 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,03 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,59 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz,

1H), 8,38 (dt,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 7,21 (m, 1H); ESIMS  $m/z$  257 ( $[M+H]^+$ ).



Preparación de N-fenil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

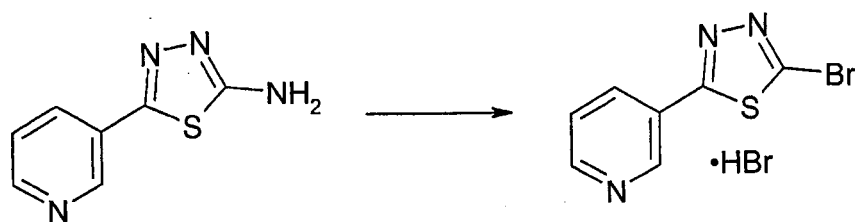
El hidrato de cloruro de hierro (III) en polvo, (5,1 g, 19 mmol, 4,0 equiv.) se agregó a una suspensión agitada de (E)-4-fenil-1-(piridin-3-ilmetilen)tiosemicarbazida (1,2 g, 4,7 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (47 mL) a 23° C. La suspensión resultante marrón oscura se calentó a 95°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción FRÍA se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue diluido con una solución de 1M de hidróxido de sodio (200 mL) y se extrajo con diclorometano (8 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron por gravedad, y se concentraron mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un sólido tostado (300 mg, 25 por ciento): mp 252-255 °C; IR (KBr película fina) 3460 (w), 3260 (w), 3198 (w),

2921 (w), 2851 (w), 2788 (w), 1620 (m), 1566 (m), 1501 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 9,05 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,67 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,56 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,05 (m, 1H); ESIMS  $m/z$  255 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Los precursores  $N$ -metil-5-[4-(trifluórmethyl)piridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina,  $N$ -metil-5-[4-(trifluórmethyl)piridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina,  $N$ -metil-5-pirimidin-5-il-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 5-(6-cloropiridin-3-il)- $N$ -metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 5-(5-fluórpíridin-3-il)- $N$ -metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina, 5-(5-cloropiridin-3-il)- $N$ -metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina,  $N$ -metil-5-(2-metilpirimidin-5-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina,  $N,N$ -dimetil-5-[5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirimidin-2-amina,  $N$ -metil-5-[5-(trifluórmethyl)piridin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-amina,  $N$ -metil-5-piridin-4-il-1,3,4-tiadiazol-2-amina, y  $N$ -metil-5-(5-metilpiridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 3,

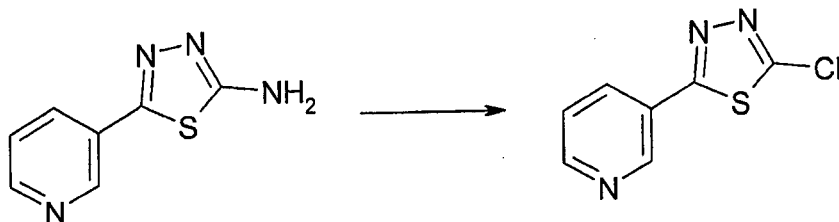
**Ejemplo 4: Preparación de hidrobromuro de 3-(5-bromo-[1,3,4]tiadiazol-2-il)piridinio**



A una solución de ácido hidrobrómico acuosa (48 %, 17 mL) a 5° C en un baño helado se agregó 5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (6 g, 33 mmol) seguido por bromo (12,8 mL, 0,24 mol) a una tasa de manera tal que la mezcla de la reacción se mantuvo a una temperatura por debajo de los 11° C. Una solución de nitrito de sodio (6 g, 85 mmol) en agua (8,5 mL) se agregó a una tasa de manera tal, que la mezcla de la reacción mantuvo una temperatura de aproximadamente 5° C. La mezcla de la reacción se mantuvo a 2° C durante 2 horas, y luego se hizo básica a un pH 8,9 utilizando NaOH diluido en una tasa necesaria como para mantener la temperatura entre los 5° C y los 15° C. Los sólidos resultantes fueron recolectados por filtración, se lavó con agua fría a hielo (200 mL) hasta que el filtrado fue ácido (pH 4), y se secó *in vacuo* a 35° C para suministrar el compuesto del título como un polvo naranja (8,68 g, 80 por ciento): mp 124-129 °C; IR (KBr película fina) 1374, 1026 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,17 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (dd,  $J$  = 4,5, 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dt,  $J$  = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,67 (ddd,  $J$  = 7,2, 4,8, 0,9 Hz, 1H); ESIMS  $m/z$  244 ( $M+2$ ).

**Ejemplo 5: Preparación de 2-cloro-5-(3-piridilo)-[1,3,4]-tiadiazola**

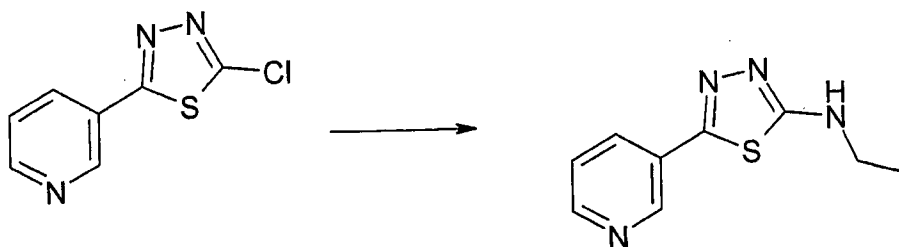


A una mezcla de 5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (5,5 g, 30,9 mmol) y polvo de cobre (0,335 g, 5,27 mmol), en una mezcla de ácido acético glacial (93 mL) y ácido clorhídrico concentrado (19 mL) a 0° C se agregó mediante goteo a una solución de nitrito de sodio (10,67 g, 154,6 mmol) disuelto en agua (13 mL). Se permitió luego que la mezcla de la reacción se calentara a 23° C durante toda la noche. La mezcla de la reacción fue diluida con 300 g de hielo, resultando en una emulsión, y se extrajo con diclorometano (3 x 200 mL). La emulsión se pasó luego por un embudo de vidrio de porosidad media de centelleo que contiene celita. La torta se agitó y se lavó bien con cloroformo. El filtrado se combinó con los extractos orgánicos. La fase orgánica se secó

sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a secar para suministrar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,42 g, 72 por ciento):

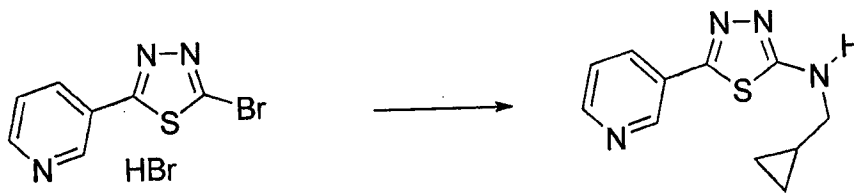
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,08 (br s, 1H), 8,78 (br s, 1H), 8,29 (dt,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H).

**Ejemplo 6:** Preparación de *N*-etil-5-piridin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Se puede preparar *N*-etil-5-piridin-3-il-1,3,4-tiadiazol-2-amina desde 2-cloro-5-(3-piridilo)-[1,3,4]-tiadiazola como lo describe Chapleo y sus colaboradores en *J. Med. Chem.*, 1987, 30(5), 951.

**Ejemplo 6A:** Preparación de *N*-(ciclopropilmetil)-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

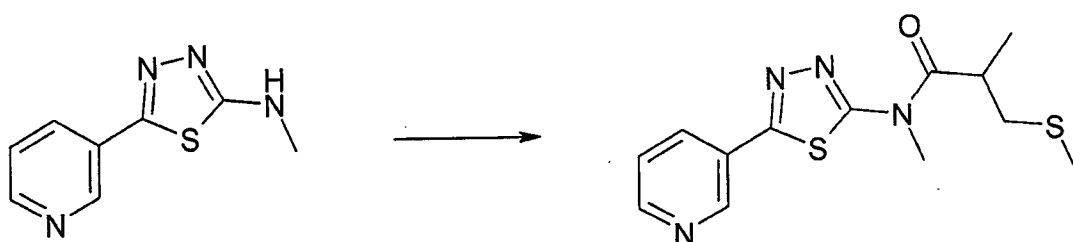


Una suspensión de ciclopropilmetanamina (0,528g, 0,743 mmol), hidrobromuro de 2-bromo-5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazola (0,2 g, 0,619 mmol) y trietilamina

(0,3 ml, 2,16 mmol) en etanol (20 mL) fue calentada a 125° C durante 42 minutos en un recipiente de reacción de micro-ondas, se enfrió a una temperatura ambiente, se concentró bajo una presión reducida y se re-suspendió en 2:1 de bicarbonato de sodio acuoso saturado: acetato de etilo (100 mL). Se agitó la suspensión vigorosamente y los extractos orgánicos se recolectaron y se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (30 mL) antes de secar sobre sulfato de magnesio. La solución se concentró bajo una presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol en acetato de etilo. La fracción de elución más lenta se concentró bajo una presión reducida para suministrar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (38 mg, 26 por ciento): mp 162-165° C; IR (ATR) 1573(s), 1549(s), 1464(m), 1063(m) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,18 (ddd, J = 8,0, 2,2, 1,7 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,0, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,26 - 1,09 (m, 1H), 0,72 - 0,53 (m, 2H), 0,42 - 0,25 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,01, 154,19;

150,61, 147,94, 133,64, 127,47, 123,76, 52,20, 10,76, 3,73; ESIMS  $m/z$  231,8 ( $[M-H]^+$ ).

**Ejemplo 7: Preparación de N-2-dimetil-3-(metiltio)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 28)**

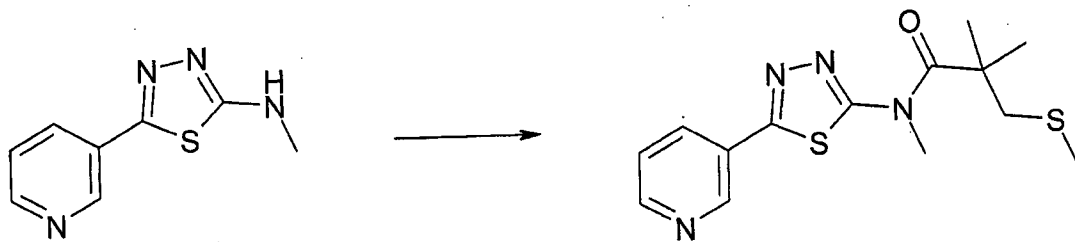


Se agregaron en forma secuencial el cloruro de oxalilo (980  $\mu$ L, 11 mmol, 1,5 equiv.) y N,N-dimetilformamida (29  $\mu$ L, 0,37 mmol, 0,05 equiv.) a una suspensión agitada de ácido 2-metil-3-(metiltio)propanoico (1,0 g, 7,5 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (13 mL) a 23° C. La solución de burbujeo resultante de color amarillo se agitó a 23° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se concentró mediante evaporación rotativa. Una porción del producto resultante, cloruro de 2-metil-3-(metiltio) propanoil (120 mg, 0,79 mmol, 1,5 equiv.), se agregó a una suspensión agitada de N-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100 mg, 0,52 mmol, 1,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (130 mg, 1,1 mmol, 2,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) a 23° C. La solución resultante de color amarillo fue

calentada a 75° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar un semi-sólido de color marrón (70 mg, 44 por ciento): IR (KBr película fina) 2975 (w), 2917 (w), 1667 (m) cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,69 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 8,28 (dt, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 13, 8 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 13, 6 Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 7 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 309 ([M+H]<sup>+</sup>).

**Ejemplo 8:** Preparación de N-2,2-trimetil-3-(metiltio)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 24)



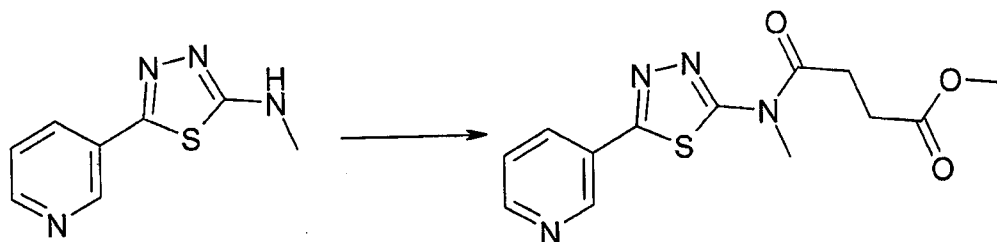
Se agregó secuencialmente cloruro de oxalilo (500  $\mu$ L, 5,8 mmol, 1,5 equiv.) y *N,N*-dimetilformamida (15  $\mu$ L, 0,19 mmol, 0,05 equiv.) a una suspensión agitada de ácido 2,2-dimetil-3-(metiltio)propanoico (570 mg, 3,8 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (13 mL) a 23° C. La solución burbujeante resultante de color amarillo se agitó a 23° C durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró mediante evaporación rotativa. Una porción del producto resultante, cloruro de 2,2-dimetil-3-(metiltio)propanoil (110 mg, 0,66 mmol, 1,3 equiv.), se agregó a una suspensión agitada de *N*-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (100 mg, 0,52 mmol, 1,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (95 mg, 0,78 mmol, 1,5 equiv.) en 1,2-dicloroetano (3,0 mL) a 23 °C. La solución resultante de color amarillo fue calentada a 75° C durante 17 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron por gravedad, y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para

suministrar cristales de color amarillo pálido (140 mg, 82 por ciento): mp 89-91 °C;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,66 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 8,25 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H), 7,40 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,54 (s, 6H); ESIMS  $m/z$  323 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Los compuestos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 19, 24, 29, 30, 31, 34, 35, 44, 47, 49, 53, 57, 58, 60, 62, 64, 66, 67, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 81, 84, 88, 90, 91, 92, 93, 94, y 96 fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 8,

**Ejemplo 9: Preparación de metil 4-(metil-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-4-oxobutanoato**  
(Compuesto 56)

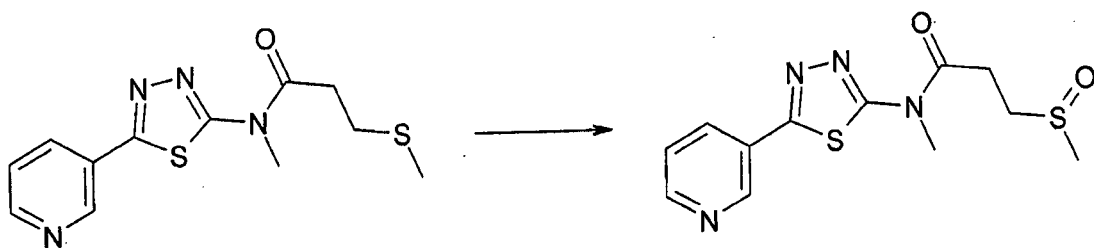


Se agregó secuencialmente ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (69 mg, 0,52 mmol, 2,0 equiv.) y 4-dimetilamino-piridina (64 mg, 0,52 mmol, 2,0 equiv.) a una suspensión agitada de N-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (50 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv.) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)-(200 mg, 1,0 mmol, 4,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (2,6 mL) a 23° C. La solución resultante de color naranja se agitó a 23° C durante 18 horas. La mezcla de la reacción se sometió directamente a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar un polvo de color blancuzco (59 mg, 74 por ciento rendimiento): mp 152-154 °C; IR (KBr película fina) 3032 (w), 2951 (w), 1737 (s), 1667 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,14 (dd, 1H,  $J = 2, 1$  Hz), 8,69 (dd, 1H,  $J = 5, 2$  Hz), 8,28 (m, 1H), 7,42 (ddd, 1H,  $J = 8, 5, 1$  Hz), 3,90 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,03 (dd, 2H,  $J = 8, 6$  Hz), 2,83 (dd, 2H,  $J = 8, 6$  Hz); ESIMS  $m/z$  307 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Los compuestos 38, 59, 61, 63, 65, 68, 69, 97 y 98 fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 9.

**Ejemplo 10: Preparación de N-metil-3-(metilsulfinil)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 18)**

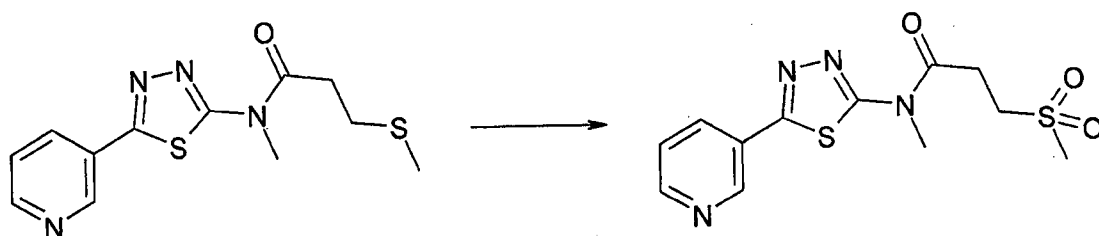


Se agregó tetrahidrato de perborato de sodio (52mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) a una solución agitada de *N*-metil-3-(metiltio)-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético glacial (1,8 mL) a 23 °C. La suspensión resultante se agitó a 23° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con diclorometano (5 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron por gravedad, y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo fue enjuagado con acetato de etilo frío y se filtraron al vacío para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blancuzco (82 mg, 78 por ciento de rendimiento): mp 138-140 °C;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,12 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,71 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,90-3,30 (m, 3H), 2,62 (s, 3H); ESIMS *m/z* 311 ([*M*+H]<sup>+</sup>).

Los compuestos 32, 45, 51, y 77 fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 10.

Ejemplo 11: Preparación de N-metil-3-(metilsulfonil)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 20)

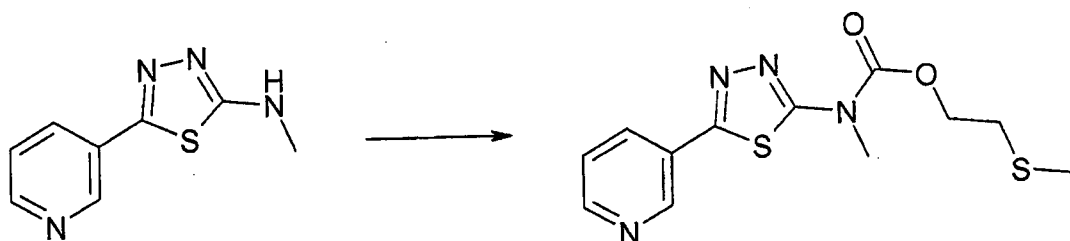


Se agregó tetrahidrato de perborato de sodio (130 mg, 0,84 mmol, 2,4 equiv.) a una solución agitada de N-metil-3-(metiltio)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (100 mg, 0,34 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético glacial (1,8 mL) a 23° C. La suspensión resultante de color amarillo fue calentada a 60° C durante 15 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue enjuagado con acetato de etilo frío y se filtró al vacío para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blancuzco (90 mg, 82 por ciento de rendimiento): mp 199-201 °C;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,73 (dd,  $J$  = 6, 2 Hz, 1H), 8,32 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz,

1H), 7,46 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,59 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,33 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,09 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  327 ( $[M+H]^+$ ).

Los compuestos 33, 36, 37, 40, 43, 46, 52, 76 fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 11.

**Ejemplo 12: Preparación de 2-(Metiltio)etil metil(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato (Compuesto 50)**



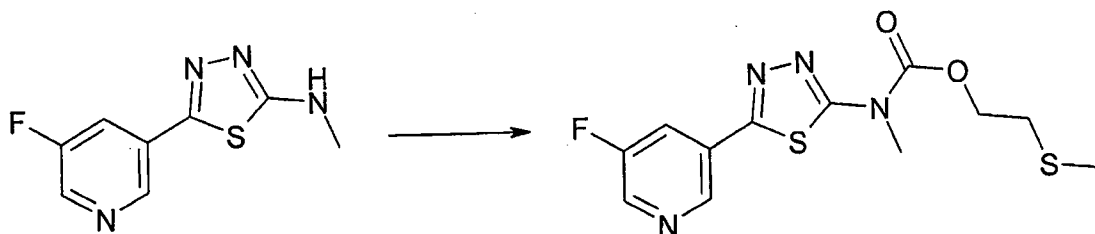
Se agregó 2-metiltioetanol (100  $\mu$ L, 1,2 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada al 20 por ciento de fosgeno en tolueno (1,2 mL, 2,3 mmol, 3,0 equiv.) a 0° C. Se permitió que la solución incolora resultante se calentara a 23° C y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla de la reacción se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo se agregó a una suspensión agitada de N-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (150 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (190 mg, 1,6 mmol, 2,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (7,8 mL) a 23° C. La solución resultante de color amarillo fue calentada a 75° C durante 18 horas. La mezcla de la reacción enfriada

fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blanco (190 mg, 79 por ciento): mp 126-128 °C; IR (KBr película fina) 3044 (w), 2958 (w), 2910 (w), 1700 (s), 1572 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,12 (br s, 1H), 8,70 (d,  $J$  = 5 Hz, 1H), 8,27 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1H), 4,51 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,87 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  311 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Los compuestos 14, 15, y 16 fueron preparados tal como se describe en el Ejemplo 12.

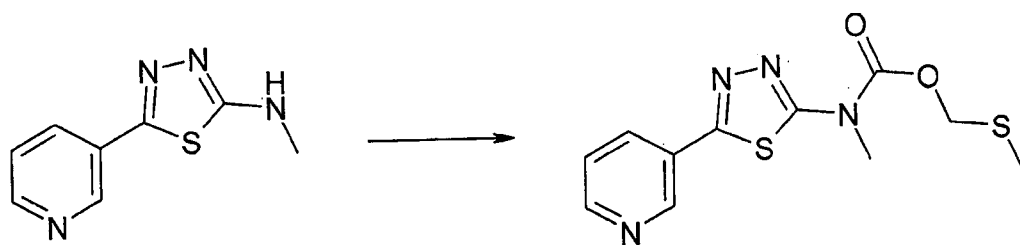
**Ejemplo 13: Preparación del etil éster del ácido [5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metilcarbámico 2-metil-sulfanilo- (Compuesto 78)**



Una solución de fosgeno (20 %, 0,39 mL, 0,8 mmol) en tolueno se pipeteó a una tasa de goteo en una suspensión de metil-[5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (0,15 g, 0,7 mmol) en dicloroetano (10 mL) a 1 °C, se agitó durante 5 minutos y se trató con una solución de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,192 g, 1,6 mmol) en dicloroetano (3 mL). El baño helado se eliminó después de 30 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a 23° C durante 90 minutos, se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 14 horas, se enfrió a 0° C y se hizo reaccionar con 2-metiltio etanol (0,033 g, 0,35 mmol). El baño helado fue eliminado luego de 10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a 23° C durante 1 hora, fue sometida a reflujo durante 1 hora, fue enfriada, y se diluyó con dicloroetano (30 mL). La mezcla de la reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N, 2 X 20 mL), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (40 mL), y salmuera (30 mL), y luego se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y sometió a cromatografía de sílice para suministrar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,125 g, 53 por ciento): mp 104-106 °C;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,90 (br t, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 8,04 (ddd,  $J$  = 9,1, 2,5, 1,0 Hz, 1H), 4,52 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,87 (t,  $J$  = 6,8 Hz, 2H), 2,21 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  329 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

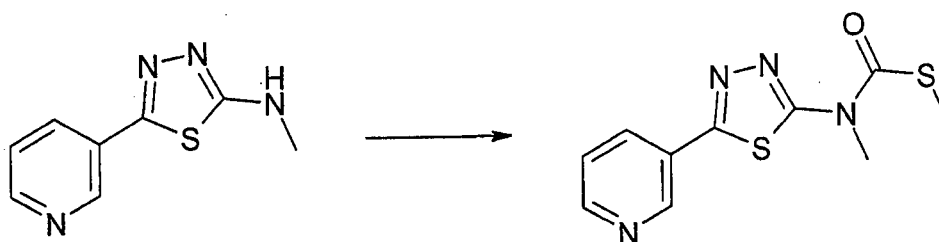
**Ejemplo 14:** Preparación de metiltiometil metil(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamato  
(Compuesto 54).



Se agregó un 37 por ciento de solución acuosa de formaldehído (400  $\mu\text{L}$ , 4,8 mmol, 6,0 equiv.) a una solución agitada de metanotiolato de sodio (170 mg, 2,4 mmol, 3,0 equiv.) en agua (2,0 mL) a 23° C. Se agitó la solución incolora resultante a 23° C durante 2 horas. La mezcla de la reacción se extrajo con dietil éter (3 x 2 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de magnesio) y se filtró por gravedad. Se agregó piridina (320  $\mu\text{L}$ , 3,9 mmol, 5,0 equiv.) y la solución resultante se agregó a una solución agitada al 20 por ciento de fosgeno en tolueno (4,0 mL, 7,8 mmol, 10 equiv.) a 0° C. La mezcla resultante blanca se permitió que se calentara

a 23° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción se filtró por gravedad y se concentró bajo vacío. El residuo se agregó a una suspensión agitada de *N*-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (150 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (290 mg, 2,4 mmol, 3,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (7,8 mL) a 23 °C. La solución resultante de color amarillo fue calentada a 75 °C durante 18 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como una película de color amarillo (27 mg, 12 por ciento): IR (KBr película fina) 2919 (w), 1647 (s), 1570 (w) cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (br s, 1H), 8,64 (br s, 1H), 7,97 (dt, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8, 5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ejemplo 15: Preparación de S-metil metil(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)carbamotioato (Compuesto 55)



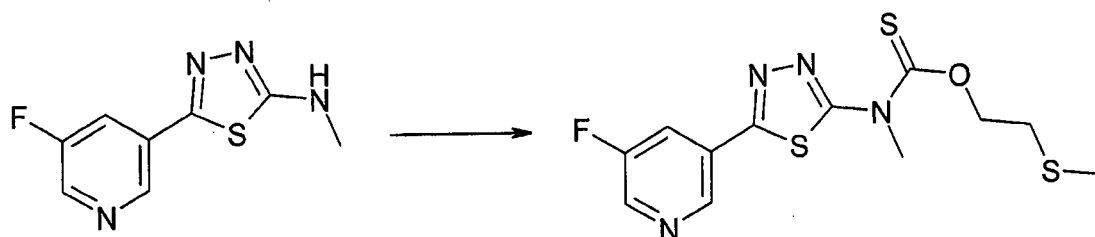
Se agregó secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (81 mg, 0,66 mmol, 1,5 equiv.) y metil clorotiolformato (50  $\mu$ L, 0,57 mmol, 1,3 equiv.) a una suspensión agitada de N-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (85 mg, 0,44 mmol, 1,0 equiv.) en dicloroetano (3,4 mL) a 23° C. La solución resultante fue calentada a 75° C y se agitó durante 72 horas. La mezcla de la reacción enfriada se sometió directamente a cromatografía de columna de gel de sílice (55 por ciento de acetato de etilo en hexano enriquecido con 5 por ciento de trietilamina) para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blancuzco (100 mg, 83 por ciento): mp 192-194 °C; IR (KBr película fina) 2931 (w), 1727 (w), 1634 (s), 1570 (w)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,70 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 8,28 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz,

1H), 7,43 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,53 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  267 ( $[M+H]^+$ ).

El compuesto 87 se preparó tal como se describe en el Ejemplo 15.

**Ejemplo 16: Preparación de 2-metilsulfanio-etil éster del ácido [5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metil-tiocarbámico (Compuesto 85)**

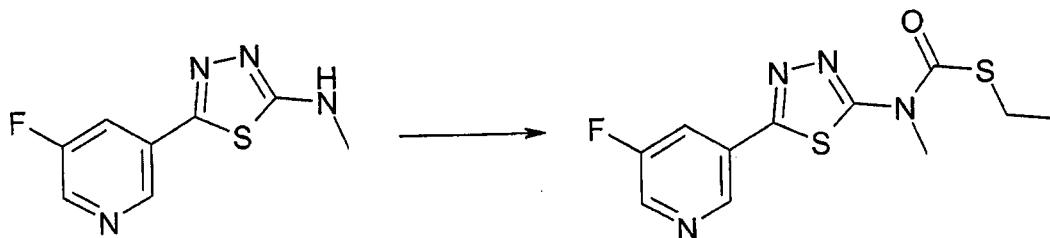


Se pipeteó una solución de tiofosgeno (0,086 g, 0,7 mmol) en dicloroetano (1 mL) por una tasa de goteo en una suspensión enfriada a hielo de metil-[5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (0,15 g, 0,7 mmol) en dicloroetano (1 mL), agitada durante 10 minutos y se trató con una solución de 4-N,N-dimetilaminopiridina (0,105 g, 0,8 mmol) en dicloroetano (1 mL). El baño helado fue eliminado luego de 10 minutos y, después de agitar a una temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue luego enfriada hasta 0° C y se hizo reaccionar con una solución de 2-metiltio etanol (0,072 g, 0,8 mmol) en dicloroetano

(1 mL). Después de agitar la mezcla de la reacción durante 10 minutos, una solución de *N,N*-dimetilaminopiridina (0,105 g, 0,8 mmol) en dicloroetano (1 mL) se agregó mediante una pipeta. El baño helado fue eliminado luego de 10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente durante 15 minutos, fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 14 horas, fue enfriada, se concentró bajo una presión reducida y fue purificada utilizando cromatografía de fase reversa para suministrar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,043 g, 17 por ciento): mp 150-152 °C;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,)  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,57 (d,  $J$  = 2,5 Hz, 1H), 8,05 (ddd,  $J$  = 8,8, 2,8, 1,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,33 -3,30 (m, 2H), 2,84 -2,80 (m, 2H), 2,22 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  345 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

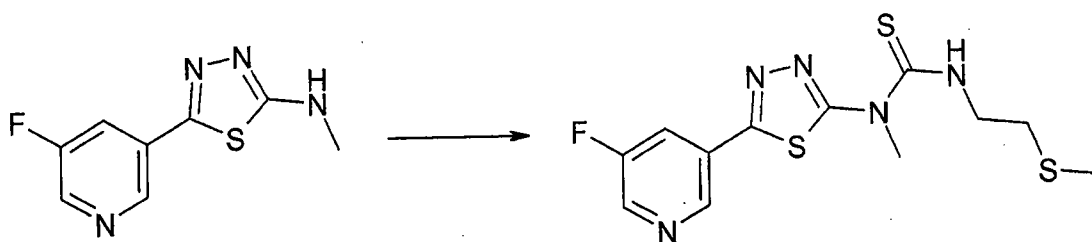
**Ejemplo 17: Preparación del etil éster del ácido [5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-metil-tiocarbámico (Compuesto 80)**



Se pipeteó una solución al 20 por ciento de fosgeno en tolueno (0,26 mL, 0,5 mmol) a una tasa de goteo en una suspensión enfriada a hielo de metil-[5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (0,1 g, 0,5 mmol) en dicloroetano (3 mL), se agitó durante 10 minutos, y se trató con una solución de *N,N*-dimetilaminopiridina (0,128 g, 1 mmol) en dicloroetano (2 mL). El baño helado se eliminó después de 10 minutos y, después de agitar a una temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, fue enfriada a 1° C, y se hizo reaccionar con etanotiol límpido (0,031 g, 0,5 mmol). El baño helado se eliminó después de 10 minutos y, después de agitar a una temperatura ambiente durante 30 minutos, la reacción fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 9 horas, fue enfriada a una temperatura ambiente, y se diluyó con dicloroetano (40 mL). La mezcla de la reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (0,1 N, 2 X 20 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se sometió a cromatografía en sílice para suministrar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,154 g, 100 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8,91 (s, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 8,06 (ddd,  $J$  = 8,8, 2,8, 1,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,10 (q,  $J$  = 7,4 Hz, 2H), 1,41 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 2H); ESIMS  $m/z$  299 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 18: Preparación de 1-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-metil-3-(2-metil-sulfanilo-etil)-tiourea - (Compuesto 86)**



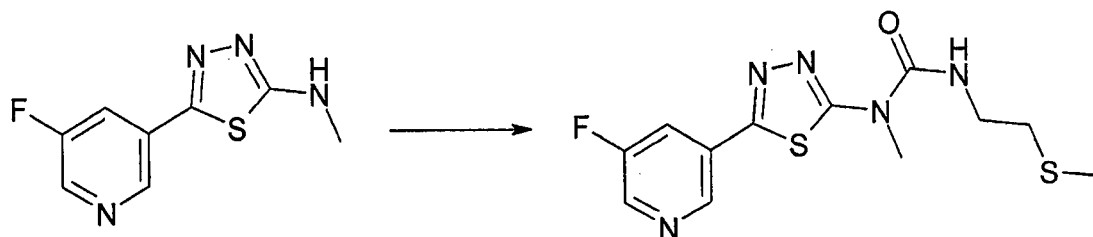
Se pipeteó una solución de tiofosgeno (0,13 mL, 1,7 mmol) en dicloroetano (1 mL) a una tasa de goteo en una suspensión enfriada a hielo de metil-[5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (0,319 g, 1,5 mmol) en dicloroetano (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 10 minutos y fue tratada con una solución de 4-*N,N*-dimetilamino piridina (0,222 g, 1,8 mmol) en dicloroetano (2 mL). El baño helado se eliminó después de 15 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente durante 20 minutos, fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas, fue enfriada hasta 0° C, y fue tratada con una solución de 2-metilsulfanil-

etilamina (0,145 g, 1,6 mmol) en dicloroetano (1 mL). La mezcla de la reacción se agitó durante 5 minutos antes de agregar una solución de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,222g, 1,8 mmol) en dicloroetano (2 mL), seguido por la eliminación del baño helado después de 15 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente durante 20 minutos, fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 14 horas, fue enfriada, se concentró bajo una presión reducida, y fue purificada por cromatografía líquida de alta performance de fase reversa para suministrar el compuesto del título como un vidrio marrón (0,051 g, 10 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,22 (t,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,26 (dt,  $J = 9,4, 2,3$  Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,83 - 3,78 (m, 2H), 2,77 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,14 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  344 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

El compuesto 95 se preparó tal como se describe en el Ejemplo 18.

**Ejemplo 19:** Preparación de 1-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-metil-3-(2-metilsulfanilo-etil)-urea - (Compuesto 79)

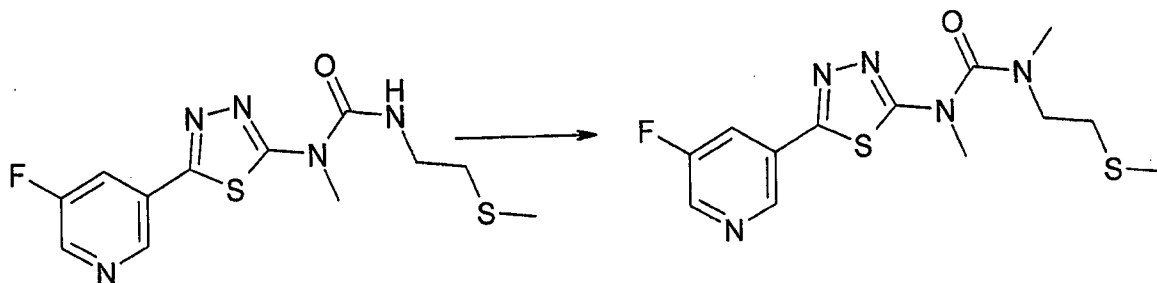


Una suspensión de metil-[5-(5-flúorpiridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amina (0,2 g, 0,9 mmol) en dicloroetano enfriado a hielo (3 mL) se trató con una solución al 20 por ciento de fosgeno en tolueno (0,52 mL, 1 mmol) y se agitó durante 10 minutos antes del agregado de una solución de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,256 g, 2,1 mmol) en dicloroetano (2 mL). El baño frío fue eliminado luego de 10 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas, fue enfriada hasta 1° C y fue tratada con una solución de 2-metilsulfanilo-etilamina (91 mg, 1 mmol) en dicloroetano (3 mL) a una tasa de goteo mediante una pipeta. El baño helado se eliminó después de 10 minutos y después de agitar durante 30 minutos a una temperatura ambiente, la mezcla de la reacción fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 3 horas, fue enfriada, y se diluyó con dicloroetano (30 mL). La mezcla de la reacción se lavó con ácido clorhídrico diluido (0,1N, 2 X 15 mL), bicarbonato de

sodio saturado acuoso (30 mL), salmuera (20 mL), y luego se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se sometió a cromatografía en sílice para suministrar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,26 g, 84 por ciento): mp 100-104 °C;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,88 (s, 1H), 8,55 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (ddd,  $J$  = 8,9, 2,7, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (br, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,59 (m, 2H), 2,76 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  328 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 20:** Preparación de 1-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1,3-dimetil-3-(2-metilsulfanil-etil)-urea (Compuesto 83)

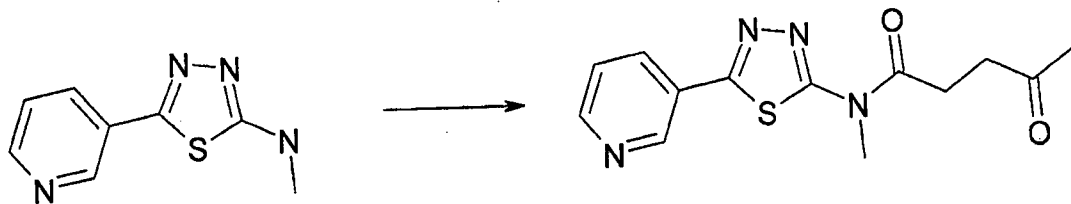


Una solución enfriada a hielo de 1-[5-(5-flúor-piridin-3-il)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-1-metil-3-(2-metilsulfanil-etil)-urea (0,132 g, 0,4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,6 mL) se trató con hidruro de sodio (60 por ciento en aceite mineral, 0,018 g, 0,4 mmol) y se agitó durante 5 minutos antes del agregado de una solución de iodometano (0,063 g, 0,4 mmol) en

*N,N*-dimetilformamida (0,1 mL). El baño helado se eliminó después de 5 minutos. La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente durante 14 horas, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se purificó por cromatografía de fase reversa y normal para suministrar el compuesto del título como una goma incolora (0,027 g, 20 por ciento): IR (KBr película fina)  $1658\text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,87 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 3,2\text{ Hz}$ , 1H), 8,02 (ddd,  $J = 9,1, 4,5, 1,7\text{ Hz}$ , 1H), 3,66 (s, 3H), 3,59 (t,  $J = 6,8\text{ Hz}$ , 2H), 3,06 (s, 3H), 2,78 (t,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 2H), 2,14 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  342 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 21: Síntesis de *N*-metil-4-oxo-*N*-[5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pentanamida (Compuesto 49)**

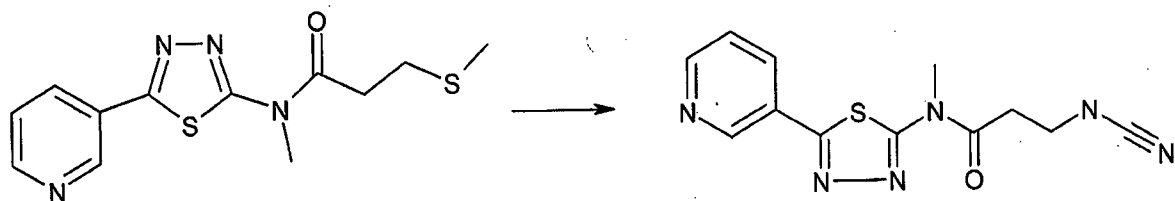


El cloruro de 4-oxopentanoilo (0,378 g, 2,8 mmol) se agregó a una suspensión de *N*-metil-5-(3-piridil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (0,3 g, 1,6 mmol) y 4-*N,N*-

dimetilaminopiridina (0,229 g, 1,9 mmol) en dicloroetano (5 mL), se agitó bajo nitrógeno a una temperatura ambiente durante 30 minutos, fue sometida a reflujo durante 14 horas, fue enfriada, se diluyó con dicloroetano (50 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (70 mL). La capa acuosa se extrajo con dicloroetano (30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se absorbieron sobre sílice, se aplicó una columna Michel-Miller y se eluyó con 9:1 de acetato de etilo/hexano. Se recolectó la fracción principal y se recrystalizó desde acetato de etilo/hexano para suministrar agujas amarillas. Rendimiento 0,21 g (46 por ciento): mp 146-147 °C; IR (KBr, película fina) 1701, 1659  $\text{cm}^{-1}$ ;

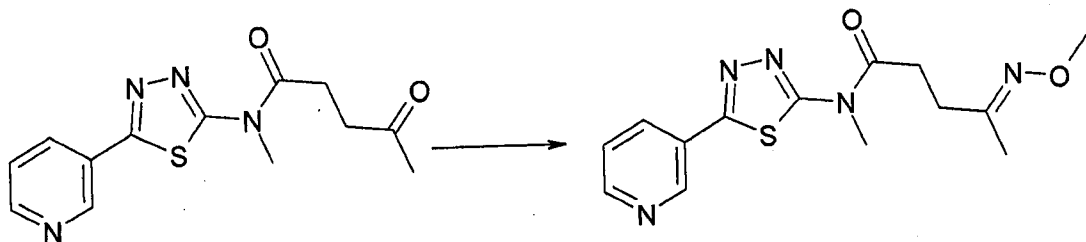
$^1\text{H}$ NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,13 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 8,69 (dd,  $J$  = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,28 (dt,  $J$  = 6,2, 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J$  = 8,0, 5,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (br, 4H), 2,29 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  291 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 22: Preparación de 3-(cianoamino)-*N*-metil-*N*-[5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-il]propanamida (Compuesto 23)**



Se suspendieron la cianamida (42 mg, 1,0 mmol) y N-metil-3-metilsulfanilo-N-[5-(3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-il]propanamida (294 mg, 1,0 mmol) en THF y se enfrió en un baño hasta  $-10^{\circ}\text{C}$ . Se agregó diacetato de iodobenceno (322 mg, 1,0 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo una presión reducida y fue purificada mediante cromatografía de sílice de fase reversa eluyendo con una fase móvil de acetonitrilo acuoso para suministrar un sólido de color blanco (84 mg, 29 por ciento): mp  $155-159^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,15 (m, 1H), 8,72 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 4,70 (bs, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,05 (m, 2H); ESIMS  $m/z$  289 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

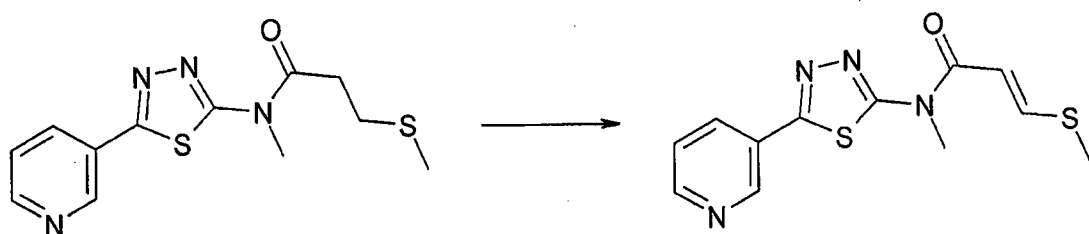
**Ejemplo 23: Preparación del ácido 4-[(E)-metoxiimino]-pentanoico metil-(5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida (Compuesto 48)**



Se preparó el ácido 4-[(E)-metoxiimino]-pentanoico metil-(5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida tal como se describe en JFW Keana y sus colaboradores en *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 2346. Una suspensión de hidrocloruro de O-metilhidroxilamina (0,065 g, 0,9 mmol), ácido 4-oxo-pentanoico metil-(5-piridin-3-il-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida (0,18 g, 0,6 mmol) y acetato de sodio (0,076 g, 0,9 mmol) en etanol anhidro fue sometida a reflujo bajo nitrógeno durante 14 horas, se enfrió, se concentró bajo una presión reducida y se sometió a cromatografía en sílice para suministrar el compuesto del título como un sólido amorfo de color amarillo (0,071 g, 36 por ciento): mp 114-121 °C;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,70 (dd, *J* = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (dt, *J* = 5,9, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,7, 5,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,86, 3,83 y 3,77 (all s, 1H), 2,95 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,71 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,11, 1,98 y 1,89 (todas s, 3H); ESIMS *m/z* 320 ([M+H]<sup>+</sup>).

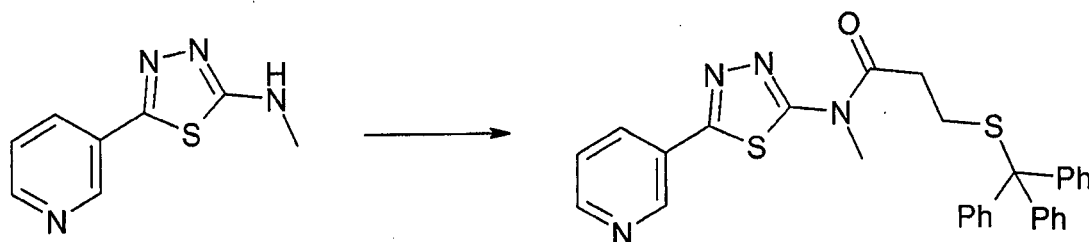
**Ejemplo 24: Preparación de (E)-N-metil-3-(metiltio)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acrilamida (Compuesto 21)**



Se agregó *N*-clorosuccinimida (100 mg, 0,75 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de *N*-metil-3-(metiltio)-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (200 mg, 0,68 mmol, 1,0 equiv.) en benceno (3,3 mL) a 23° C. La solución nubosa resultante de color amarillo se agitó a 23° C durante 30 minutos. Se agregó trietilamina (210 µL, 1,5 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla resultante amarilla brillante se agitó a 23° C durante 24 horas. La mezcla de la reacción se sometió directamente a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como un polvo de color tostado (80 mg, 40 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,14 (br s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,11 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,30 (d,  $J$  = 14 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  293 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

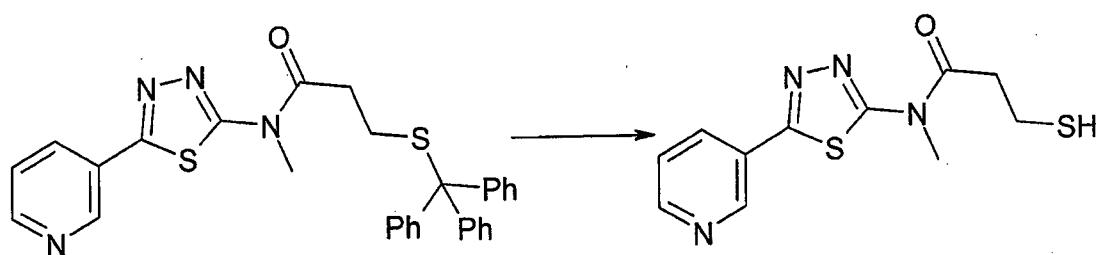
**Ejemplo 25: Preparación de *N*-metil-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(tritiltio)propanamida (Compuesto 22)**



Se sometió secuencialmente cloruro de oxalilo (380  $\mu$ L, 4,3 mmol, 1,5 equiv.) y *N,N*-dimetilformamida (11  $\mu$ L, 0,14 mmol, 0,05 equiv.) a una suspensión agitada de ácido 3-(trityltio)propanoico (1,0 g, 2,9 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (10 mL) a 23° C. La suspensión resultante burbujeante de color blanco se agitó a 23° C durante 17 horas. La mezcla de la reacción se concentró mediante evaporación rotativa. Una porción del producto resultante, cloruro de 3-(trityltio)propanoil (400 mg, 1,1 mmol, 1,1 equiv.), se agregó a una suspensión agitada de *N*-metil-5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (190 mg, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (150 mg, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) en diclorometano (3,0 mL) a 23° C. La solución resultante de color amarillo se agitó a 23° C durante 15 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron por gravedad, y se concentraron mediante evaporación rotativa. El

residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como una espuma de color blanco (450 mg, 87 por ciento): mp 60-75 °C; IR (KBr película fina) 3438 (w), 3024 (w), 2909 (w), 2742 (w), 2649 (w), 2565 (w), 1701 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,12 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,67 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 8,25 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H), 7,18-7,50 (m, 16H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 2,34 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H); ESIMS  $m/z$  523 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 26: Preparación de 3-mercapto-N-metil-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 25)**

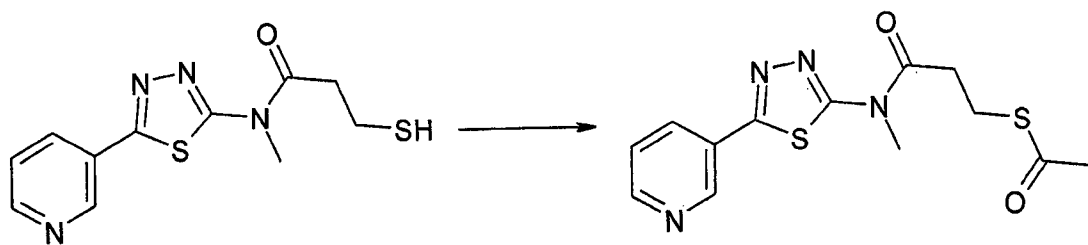


Se agregó secuencialmente trietilsilano (76  $\mu\text{L}$ , 0,48 mmol, 5,0 equiv.) y ácido trifluor acético (710  $\mu\text{L}$ , 5,7 mmol, 100 equiv.) a una solución agitada de N-metil-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(tritiltio)propanamida (50 mg, 0,096 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (1,3 mL) a 23° C. La solución resultante se agitó a 23° C durante 30

minutos. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blanco (23 mg, 85 por ciento): mp 149-151 °C;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,17 (br s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,91-3,10 (m, 4H), 1,87 (t,  $J = 8$  Hz, 1H); ESIMS  $m/z$  281 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 27: Preparación de S-3-(metil(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3-oxopropiletano-tioato (Compuesto 26)**

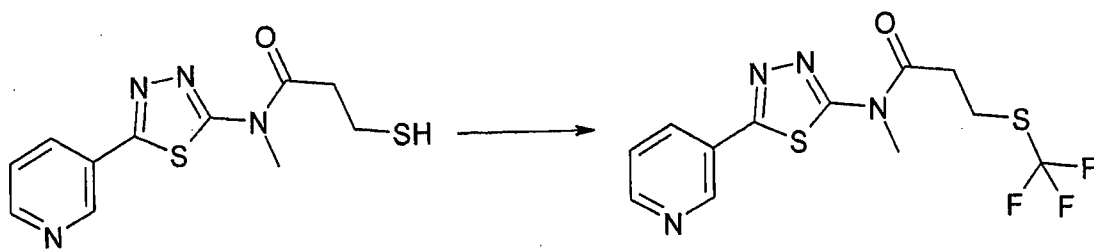


Se agregó secuencialmente trietilamina (12  $\mu\text{L}$ , 0,086 mmol, 1,2 equiv.) y cloruro de acetilo (6  $\mu\text{L}$ , 0,08 mmol, 1 equiv.) a una solución agitada de 3-mercapto-N-metil-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-

2-il)propanamida (20 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1,4 mL) a 23 °C. La solución resultante pálida de color amarillo se agitó a 23° C durante 16 horas. La mezcla de la reacción se sometió directamente a cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blanco (23 mg, 99 por ciento): mp 133-135 °C;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,14 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,69 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 8,27 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,26 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 3,03 (t,  $J$  = 7 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  323 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 28: Preparación de *N*-metil-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(trifluórmetil)tiopropanamida (Compuesto 27)**

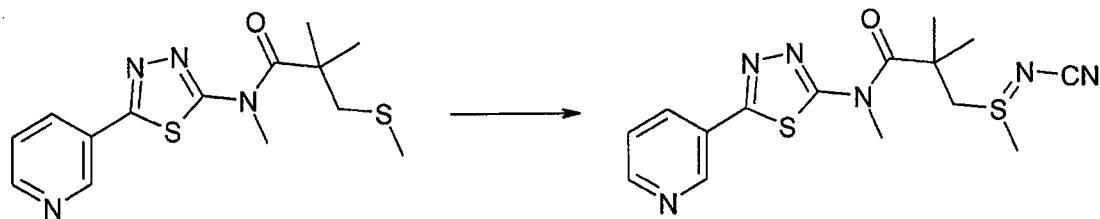


Se agregó una solución de hidróxido de sodio 2 M (40  $\mu\text{L}$ , 0,078 mmol, 1,1 equiv.) a una suspensión agitada de 3-mercapto-*N*-metil-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (20 mg, 0,071 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (2,1 mL) a 23° C. Se hizo

burbujear el yoduro de trifluórmethyl gaseoso en la solución resultante a una tasa constante durante 5 minutos. El envase de reacción de vidrio fue sellado y la solución resultante nubosa pálida de color amarillo fue expuesta a una lámpara de sol Sylvania a una distancia de ~6 pulgadas durante 2 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron por gravedad y se concentraron mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar la película de color amarillo (6 mg, 24 por ciento de rendimiento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J = 2$  Hz, 1H), 8,70 (dd,  $J = 5, 2$  Hz, 1H), 8,28 (dt,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,43 (dd, 1H,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,16 (t,  $J = 7$  Hz, 2H); ESIMS  $m/z$  349 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 29: Preparación de N-2,2-trimetil-3-(metil-N-ciano-sulfiliminil)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 39)**

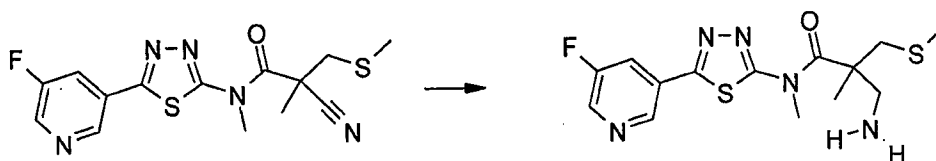


Se agregó secuencialmente cianamida (8 mg, 0,19 mmol, 1,2 equiv.) y diacetato de iodobenceno (55 mg, 0,17 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de *N*,2,2-trimetil-3-(metiltio)-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (50 mg, 0,16 mmol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (2,0 mL) a 23° C. La solución resultante se agitó a 23° C durante 3 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue disuelto en acetonitrilo (30 mL) y se lavó con hexano (5 x 20 mL). La capa de acetonitrilo se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un espuma de color blanco (56 mg, 99 por ciento): mp 42-52 °C; IR (KBr película fina) 2994 (w), 2143 (s), 1638 (m) cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,13 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 5, 2 Hz, 1H), 8,31 (dt, *J* = 8, 2 Hz,

1H), 7,44 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,59 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3,24 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,66 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  363 ( $[M+H]^+$ ).

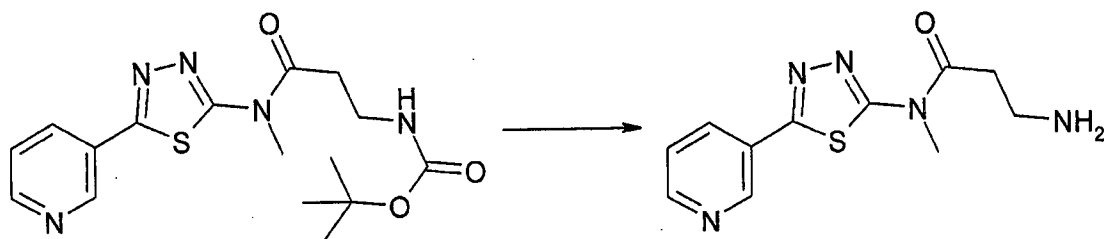
**Ejemplo 30: Preparación de 2-(aminometil)-N-[5-(5-flúor-3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N,2-dimetil-3-metilsulfanilo-propanamida (Compuesto 89)**



Se redujo una suspensión de 2-ciano-N-[5-(5-flúor-3-piridilo)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-N,2-dimetil-3-metilsulfanilo-propanamida (157 mg, 0,4 mmol) y óxido de platino (131 mg, 0,6 mmol) en ácido acético glacial (8 mL) bajo 45 psi de hidrógeno a una temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró a través de celita y se concentró bajo una presión reducida. El residuo se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 50 mL). Los extractos orgánicos se concentraron bajo una presión reducida y se purificó mediante cromatografía de sílice de fase reversa eluyendo con una fase de acetonitrilo acuoso móvil. Rendimiento de 33 mg (21 por ciento): mp 154-157 °C; IR (KBr película fina) 1656, 1383  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,17 (br, 1H), 9,02 (t,  $J$  = 1,6 Hz, 1H), 8,43 (d,  $J$  = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (ddd,  $J$  = 9,8, 2,8, 1,8 Hz, 1H), 3,87 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,47 (d,  $J$  = 2,9 Hz, 1H), 2,99 (d,  $J$  = 12,7 Hz, 1H), 2,78 (d,  $J$  = 13,6 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); ESIMS ( $m/z$ ) 356  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

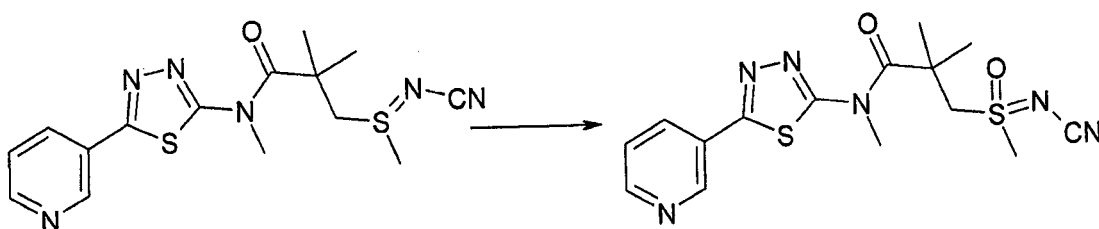
**Ejemplo 31:** Preparación de 3-amino-*N*-metil-*N*-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 41)



Se agregó secuencialmente trietilsilano (530  $\mu\text{L}$ , 3,3 mmol, 5,0 equiv.) y ácido trifluor acético (4,9 mL, 66 mmol, 100 equiv.) a una solución agitada de *tert*-butil 3-(metil(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)amino)-3-oxopropilcarbamato (240 mg, 0,66 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (8,8 mL) a 23° C. Se agitó la solución incolora resultante a 23° C durante 30 minutos. La mezcla de la reacción se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue diluido con una solución saturada de bicarbonato de sodio (80 mL) y se extrajo con diclorometano (8 x 50 mL). Las

capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un polvo de color tostado (86 mg, 49 por ciento): mp 110-112 °C; IR (KBr película fina) 3047 (w), 2926 (w), 1682 (s), 1591 (m)  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,15 (d,  $J$  = 2 Hz, 1H), 8,69 (dd,  $J$  = 5, 2 Hz, 1H), 8,28 (dt,  $J$  = 8, 2 Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J$  = 8, 5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,86 (t,  $J$  = 6 Hz, 2H); ESIMS  $m/z$  264 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 32: Preparación de N-2,2-trimetil-3-(metil-N-ciano-sulfoximinil)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (Compuesto 42)**

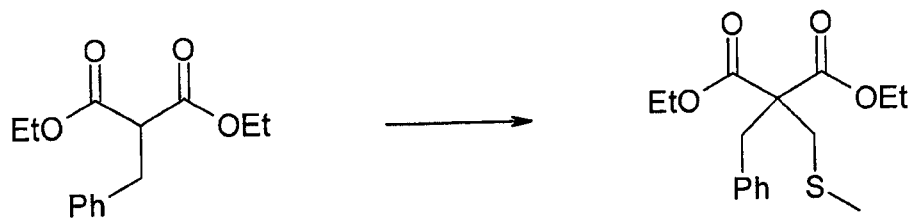


Se agregó una solución de N-2,2-trimetil-3-(metil-N-ciano-sulfiliminil)-N-(5-(piridin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida (100 mg, 0,29 mmol, 1,0 equiv.) en etanol absoluto (2,0 mL) a una suspensión agitada de carbonato de potasio en polvo (87 mg, 0,63 mmol, 2,2 equiv.) y ácido meta-cloroperoxibenzoico (73 mg, 0,32 mmol, 1,1 equiv.) en agua (1,0 mL) a 23°

C. La solución resultante de color amarillo se agitó a 23° C durante 1 hora. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo) para suministrar el compuesto del título como un espuma de color blanco (36 mg, 33 por ciento): IR (KBr película fina) 2992 (w), 2926 (w), 2192 (s), 1649 (s)  $\text{cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,12 (br s, 1H), 8,70 (dd,  $J = 5$  Hz, 1H), 8,29 (dt,  $J = 8, 2$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8, 5$  Hz, 1H), 4,21 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,63 (s, 3H); ESIMS  $m/z$  379 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

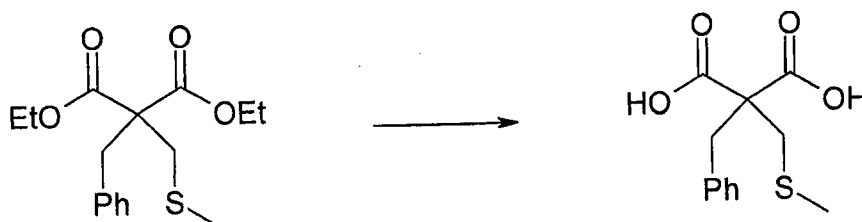
**Ejemplo 33: Preparación del ácido 2-(metiltiometil)-3-fenilpropanoico**



**Preparación de dietil 2-bencil-2-(metiltiometil)malonato**

Se agregó secuencialmente clorometil metil sulfuro (1,4 mL, 17 mmol, 1,0 equiv.) y 60 por ciento de hidruro de sodio en aceite mineral (750 mg, 19 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de dietil 2-bencilmalonato (4,0 mL, 17 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (34 mL) a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 23° C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de la reacción se concentró bajo vacío. El residuo fue diluido con agua (150 mL) y se extrajo con dietil éter (4 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar un aceite de color amarillo (5,3 g, 99 por ciento):

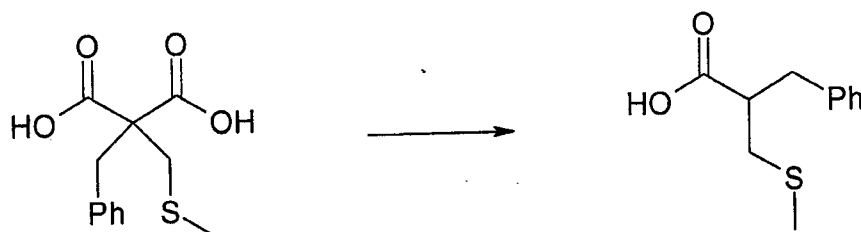
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,13-7,30 (m, 5H), 4,22 (q,  $J = 7$  Hz, 4H), 3,36 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (t,  $J = 7$  Hz, 6H).



#### Preparación del ácido 2-bencil-2-(metiltiometil) malónico

Se agregó hidróxido de potasio en polvo (4,8 g, 86 mmol, 5,0 equiv.) a una solución agitada de dietil 2-

bencil-2-(metiltiometil)malonato (5,3 g, 17 mmol, 1,0 equiv.) en 3:1 metanol:agua (28 mL) a 23° C. La suspensión amarilla pálida resultante fue calentada a 100° C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de la reacción enfriada se acidificó a un pH≈9 con ácido clorhídrico concentrado y se lavó con dietil éter (4 x 50 mL). La capa acuosa fue acidificada a un pH≈1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano (4 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blanco (3,1 g, 72 por ciento): <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,13-7,34 (m, 5H), 3,15 (s, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).



#### Preparación del ácido 2-(metiltiometil)-3-fenilpropanoico -

Se colocó el ácido de 2-bencil-2-(metiltiometil)malónico (3,1 g, 12 mmol, 1,0 equiv.) en un frasco de fondo redondo de 50 mL y se calentó a 170° C vía una manta de calentamiento. El líquido

resultante se calentó limpio durante 1 hora, hasta que el burbujeo cesó. El residuo se enfrió para suministrar el compuesto del título como un polvo de color blancuzco (2,6 g, 99 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,36 (br s, 1H), 7,16-7,33 (m, 5H), 2,74-2,88 (m, 3H), 2,52-2,69 (m, 2H), 2,04 (s, 3H).

**Ejemplo 34: Preparación del ácido 1-(metiltiometil)ciclopropano carboxílico**

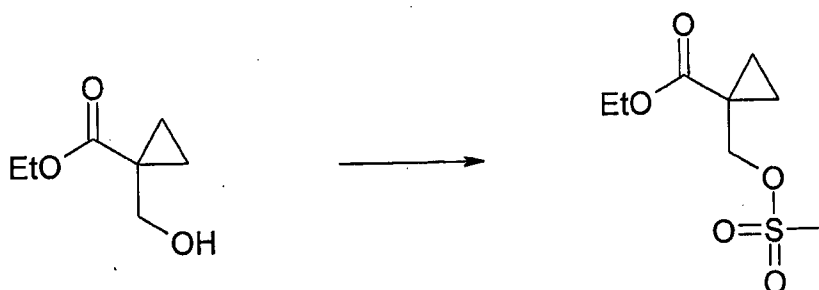


**Preparación de etil 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato**

Se agregó una solución de 1M de litio aluminio tri-tert-butoxihidruro en tetrahidrofuran (12 mL, 12 mmol, 2,2 equiv.) a una solución agitada de dietil ciclopropano-1,1'-dicarboxilato (1,0 mL, 5,7 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (19 mL) a 23°. La solución resultante fue calentada a 65° y se agitó durante 24 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con un 10 por ciento de una solución de bisulfato de sodio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas

se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (850 mg, 88 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,16 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,60 (br s, 1H), 1,22-1,30 (m, 5H), 0,87 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 2H).

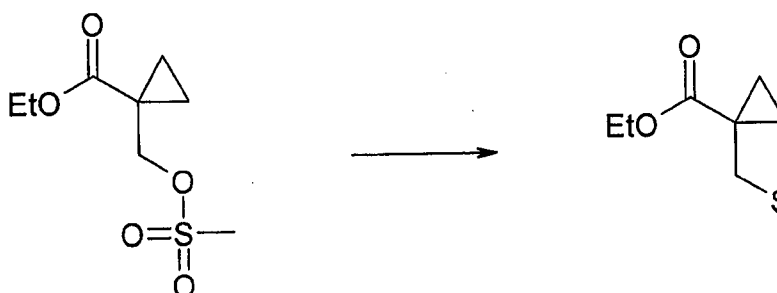


#### Preparación de etil 1-((metilsulfonilo)metil)iciclopropanocarboxilato

Se agregó secuencialmente trietilamina (990  $\mu\text{L}$ , 7,1 mmol, 1,2 equiv.) y clruro de metanosulfonilo (500  $\mu\text{L}$ , 6,5 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de etil 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato (840 mg, 5,7 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano (15 mL) a 23° C. La solución resultante brillante de color amarillo se agitó a 23° C durante 20 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación

rotativa para suministrar el compuesto del título como un aceite de color marrón (1,1 g, 85 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,33 (s, 2H), 4,16 (q,  $J$  = 7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,43 (dd,  $J$  = 7, 4 Hz, 2H), 1,26 (t,  $J$  = 7 Hz, 3H), 1,04 (dd,  $J$  = 7, 4 Hz, 2H).

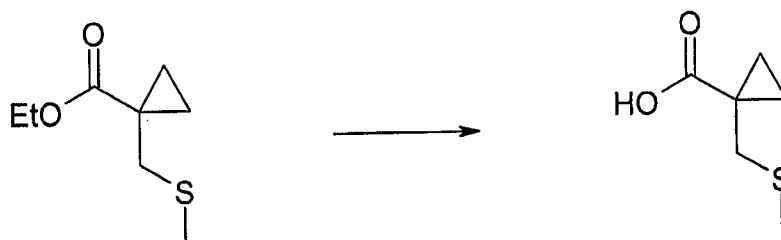


#### Preparación de etil 1-(metiltiometil)ciclo-propano-carboxilato

Se agregó metanotiolato de sodio (700 mg, 9,9 mmol, 2,0 equiv.) a una solución agitada de etil 1-((metilsulfoniloxi)metil)ciclopropano carboxilato (1,1 g, 4,9 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 23° C. La suspensión resultante marrón se agitó a 23° C durante 18 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con agua (500 mL) y se extrajo con dietil éter (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa para suministrar el compuesto del título

como un aceite de color marrón (860 mg, 99 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,14 (q,  $J = 7$  Hz, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,31 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 2H), 1,25 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 0,89 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 2H).



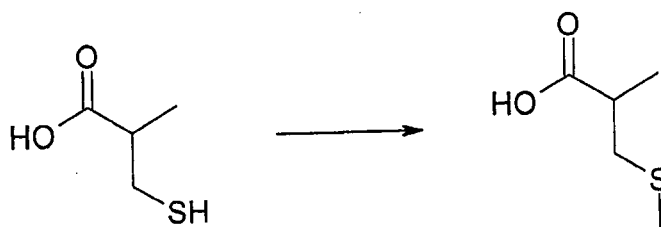
#### Preparación del ácido 1-(metiltiometil)ciclopropano carboxílico

Se agrego un 50 por ciento de una solución de hidróxido de sodio (2,0 mL, 38 mmol, 7,8 equiv.) a una solución agitada de etil 1-(metiltiometil)ciclopropanocarboxilato (860 mg, 4,9 mmol, 1,0 equiv.) etanol absoluto (10 mL) a 23° C. La solución resultante se agitó a 23° C durante 20 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con un 0,5M de una solución de hidróxido de sodio (100 mL) y se lavó con diclorometano (3 x 100 mL). La capa acuosa fue acidificada a un  $\text{pH} \approx 1$  con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con diclorometano (4 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró.

mediante evaporación rotativa para suministrar un aceite de color marrón claro (420 mg, 58 por ciento):  
 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,82 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,41 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 2H), 0,99 (dd,  $J = 7, 4$  Hz, 2H).

El ácido de 2-etil-2-[(metiltio)metil]butanoico se preparó tal como se describe en el Ejemplo 34

**Ejemplo 35: Preparación del ácido 2-metil-3-(metiltio)propanoico**

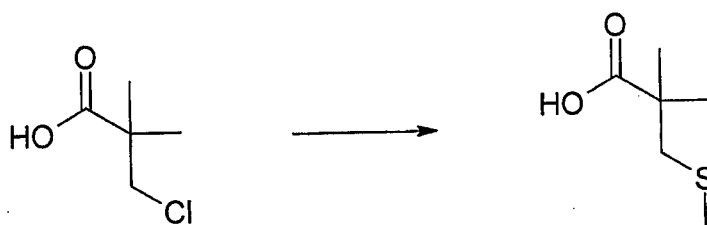


Se agregó secuencialmente hidróxido de potasio en polvo (1,0 g, 18 mmol, 2,2 equiv.) y iodometano (570  $\mu\text{L}$ , 9,2 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada de ácido 3-mercapto-2-metilpropanoico (1,0 g, 8,3 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (3,7 mL) a 23° C. La suspensión resultante de color blanco fue calentada a 65° C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de la reacción enfriada fue diluida con un 1M de una solución de ácido clorhídrico (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación.

rotativa para suministrar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,0 g, 91 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,70-2,89 (m, 2H), 2,57 (dd,  $J = 12, 6$  Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d,  $J = 7$  Hz, 3H).

Ejemplo 36: Preparación del ácido 2,2-dimetil-3-(metiltio)propanoico

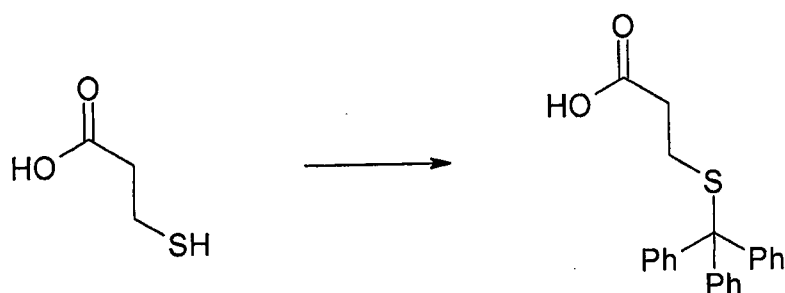


Se agregó metanotiolato de sodio (1,0 g, 14 mmol, 2,0 equiv.) a una solución agitada de ácido 3-cloro-2,2-dimetilpropanoico (1,0 g, 7,2 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (3,7 mL) a 0° C. Se permitió que se calentara la suspensión resultante marrón a 23 °C y se agitó durante 24 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con una solución saturada de bicarbonato de sodio (300 mL) y se lavó con dietil éter (3 x 75 mL). La capa acuosa fue acidificada a un  $\text{pH} \approx 1$  con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con dietil éter (3 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación.

rotativa para suministrar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g, 99 por ciento):

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,76 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

**Ejemplo 37: Preparación de ácido 3-(trilitio) propanoico**

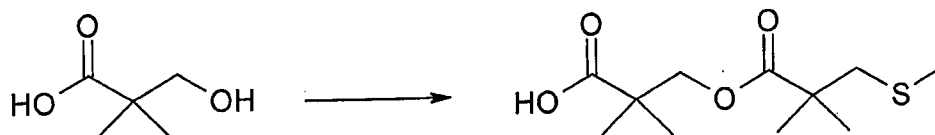


Se agregó cloruro de trifenilmetil (2,7 g, 9,5 mmol, 1,0 equiv.) a una solución agitada de ácido 3-tiopropanoico (1,0 g, 9,5 mmol, 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) a 23° C. Se agitó la solución incolora resultante a 23° C durante 17 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con agua (300 mL) y se extrajo con dietil éter (4 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se diluyeron con diclorometano (100 mL) y metanol (100 mL) para disolver todos los sólidos, se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró por gravedad, y se concentró mediante evaporación rotativa. El residuo fue enjuagado con diclorometano y filtrado al vacío para suministrar el compuesto del título como cristales blancos (2,9 g,



Se puede preparar ácido de 3-(tert-butil-dimetil-silani-oxi)-2,2-dimetil-propiónico desde el ácido 3-hidrox-2,2-dimetilpropanoico, tal como se describe en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004, 14(12), 3231,

Ejemplo 39: Preparación de ácido 3-{[2,2-dimetil-3-(metiltio)propanoil]oxi}-2,2-dimetilpropanoico



Se puede preparar el ácido 3-{[2,2-dimetil-3-(metiltio)propanoil]oxi}-2,2-dimetilpropanoico desde el ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico, tal como se describe en Goel, y sus colaboradores, Publicación de

la Solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norte América 2005/101572 A1.

**Ejemplo 40: Preparación de cloruro de 4-oxopentanoil**



Se preparó cloruro de 4-oxopentanoil desde el ácido 4-oxopentanoico como lo describe Tanaka y sus colaboradores *Biochim Biofys Acta*, 1993, 1166, 264, El producto deseado se aisló como un líquido amarillo en 92 por ciento rendimiento:

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,00-2,92 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,07 (s, 3H); EIMS  $m/z$  131 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

**Ejemplo 41: Preparación de etil 2-ciano-2-metil-3-metilsulfanil-propanoato**



Se agregó n-butillitio (24,2 mL, 60 mmol, 2,5 M solución en hexanos) a una solución de isopropilamina (8,1 mL, 58 mmol) en éter seco (70 mL) bajo nitrógeno en una tasa necesaria para mantener una temperatura por debajo de los  $-60^\circ\text{C}$ . En el momento de su finalización, se permitió que la

reacción se calentara a 10° C, se enfrió nuevamente a -78° C antes del agregado de etil 2-cianopropanoato (7g, 55 mmol). Después de agitar a -78° C durante 90 minutos, se agregó clorometilsulfuro (4,61 mL, 55 mmol) y la mezcla se calentó a una temperatura ambiente por más de 14 horas, se diluyó con éter (350 mL), se lavó con agua (100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró bajo una presión reducida y se destiló a 0,04 mm Hg. El rendimiento del líquido amarillo 3,95 g. (38 por ciento): bp 145° C; IR (KBr película fina) 1751 cm<sup>-1</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,30 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7,4 Hz, 3H); EIMS m/z 187,

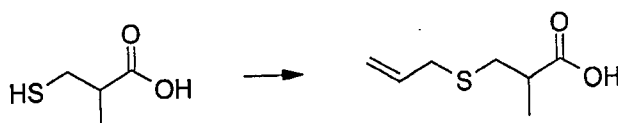
**Ejemplo 42: Preparación de ácido 2-ciano-2-metil-3-metilsulfanil-propanoico**



Se agregó etil 2-ciano-2-metil-3-metilsulfanil-propanoato (2,3 g, 12,3 mmol) a un hidróxido de sodio frío a hielo (5 mL, 2N) bajo agitado. Se agregó metanol (10 mL) y el baño helado se quitó luego de una hora. Luego de 45 minutos a una temperatura

ambiente, se quitaron los volátiles bajo una presión reducida y el residuo se diluyó con agua (20 mL). Se quitaron las impurezas con extracción por éter (2 X 30 mL). La capa acuosa se enfrió en hielo, se acidificó a un pH 3 con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo (3 X 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró bajo una presión reducida para suministrar una goma de color marrón. Rendimiento 1,32 g (68 por ciento): IR (KBr película fina)  $1735\text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,19 (br, 1H), 3,10 (d,  $J = 14,2$  Hz, 1H), 2,94 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,73 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,33, 118,82, 45,86, 41,66, 23,05, 17,62,

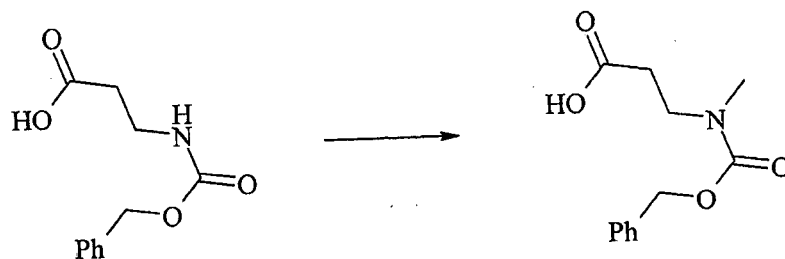


El ácido 3-alilsulfanil-2-metil-propanoico se preparó como lo describe Zhou y sus colaboradores J. Org. Chem. 2004, 69, 7072. Una mezcla fría a hielo de ácido 2-metil-3-sulfanil-propanoico (5g, 42 mmol) e hidróxido de sodio (3,33 g, 83 mmol) en agua (50 mL) se trató con una solución de alil bromuro (5,98 g, 49 mmol) en etanol (100 mL) por más de 30 minutos. El baño helado fue eliminado luego de 45 minutos y luego

de 14 horas se quitaron los volátiles a una temperatura ambiente, bajo una presión reducida. El residuo se enfrió en hielo, se acidificó a un pH 6 con 1N HCl y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se concentró bajo una presión reducida y se secó *in vacuo* a una temperatura ambiente durante 14 horas para suministrar un líquido claro. La acidificación de la capa acuosa a un pH 4 suministró un adicional de 2,7 g de material. El rendimiento total 4,44 g (74 por ciento): IR (KBr película fina)  $1708\text{ cm}^{-1}$ ;

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,83-5,73 (m, 1H), 5,14-5,13 (m, 1H), 5,10-5,09 (m, 1H), 3,15 (d,  $J = 7,3\text{ Hz}$ , 2H), 2,80 (dd,  $J = 13,2, 7,0\text{ Hz}$ , 2H), 2,69 (sexteto,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 1H), 2,53 (dd,  $J = 12,8, 6,5\text{ Hz}$ , 1H), 1,28 (d,  $J = 7,1\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179,01, 131,63, 114,92, 37,38, 32,72, 31,00, 14,19; EIMS  $m/z$  160,

**Ejemplo 44: Preparación del ácido 3-((bencil-oxycarbonoil)(metil)amino)propanoico**



Se preparó el ácido 3-((benciloxicarbonoil) (metil)amino) propanoico desde el ácido 3- (benciloxicarbonoil amino)propanoico, tal como lo describe Lerchen y sus colaboradores, PCT Int. Appl. 2007/WO2007093328 A1.

El áfido del durazno verde (MYZUPE) es la peste más importante causada por un áfido en los árboles durazneros, debido a que causan una disminución del crecimiento, el marchitado de las hojas, y la muerte de varios tejidos. También es riesgoso porque actúa como un vector para el transporte de los virus de las plantas, tal como el virus de la papa y el virus del enrollamiento de la hoja de la papa (PLRV por sus siglas en idioma inglés) a los miembros de la familia de las solanáceas dulcamara/papa, y varios virus mosaicos para muchos otros cultivos alimentarios. El MYZUPE ataca a las plantas tales como el brócoli, la bardana, el repollo, la zanahoria, el coliflor, el nabo, la berenjena, la judía verde, la lechuga, las nueces de macadamia, la papaya, los pimientos, las batatas, los tomates, el berro, el calabacín y, el Zapallito zucchini entre otras plantas. El MYZUPE también ataca a muchos cultivos ornamentales tales como el clavel, el crisantemo, la flor de la col

blanca, la flor de pascua, y las rosas. El MYZUPE ha desarrollado resistencia a muchos pesticidas.

Fueron probadas ciertas moléculas contra el MYZUPE reveladas en el presente documento utilizando los procedimientos que se describen en el siguiente ejemplo. En el informe sobre los resultados se utilizó la "Tabla de Clasificación MYZUPE, AFIGO (áfido del algodón) Y BEMITA (bemisía tabacchi)" ("MYZUPE, AFIGO and BEMITA Rating Table") (Ver en la Sección de Tablas).

Las semillas de la col crecidas en macetas de 3 pulgadas, con 2-3 pequeñas hojas verdaderas (3-5 cm), fueron utilizadas como sustrato de prueba. Las semillas fueron infestadas con 20-50 áfidos del durazno verde (MYZUPE) (adultos sin alas y estado de ninfas) un día antes de la aplicación del producto químico. Fueron utilizadas cuatro macetas con semillas 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 se diluyeron 5X con 0,025 por ciento de Tween 20 en H<sub>2</sub>O para obtener la solución del test a 200 ppm. Un rociador Devilbiss de mano fue utilizado para

rociar una solución en ambos lados de las hojas de la col hasta acabar con el flujo. Las plantas de referencia (control del solvente) fueron rociadas solo con el diluyente. Las plantas tratadas fueron mantenidas en un cuarto de mantenimiento durante tres días a aproximadamente 25° C y a un 40 por ciento de humedad relativa ambiente (RH) antes de clasificarlas. La evaluación fue dirigida mediante el conteo del número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. Los datos sobre la actividad insecticida que se presentan en la Tabla 3 fueron generados mediante la utilización de la fórmula de corrección de Abbott:

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

donde X = al No. de áfidos vivos en las plantas de control con solvente

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

**Ejemplo 46: Test del Insecticida para el áfido del algodón (*Aphis gossypii*) en un ensayo de rociado foliar**

Las semillas de Zapallo o algodón con hojas cotiledóneas totalmente expandidas fueron recortadas a razón de una cotiledónea por planta y se infectaron

con un áfido del algodón (APHIGO) adulto sin alas y en estado de ninfa un día antes de la aplicación del producto químico. Cada una de las plantas fueron examinadas antes de la aplicación del producto químico para asegurar una infectación uniforme (ca. 30-70 áfidos por planta). 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 se diluyeron 5X con 0,025 por ciento de Tween 20 en H<sub>2</sub>O para obtener la solución del test a 200 ppm. Un rociador Devilbiss de mano fue utilizado para rociar una solución en ambos lados de las hojas de la col hasta acabar con el flujo. Las plantas de referencia (control del solvente) fueron rociadas solo con el diluyente. Las plantas tratadas fueron mantenidas en un cuarto de mantenimiento durante tres días a aproximadamente 25° C y a un 40 por ciento de humedad relativa ambiente (RH) antes de que la cantidad de áfidos del algodón vivos en cada planta fuera registrado. Los datos sobre la actividad insecticida que se presentan en la Tabla 3 fueron generados mediante la utilización de la fórmula de corrección de Abbott:

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

donde X = al No. de áfidos vivos en las plantas de control con solvente

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

**Ejemplo 47: Test del Insecticida para la mosca blanca de la batata (*Bemisia tabaci*) en un ensayo con rociador foliar**

Las plantas de algodón fueron utilizadas como substrato de prueba y se hicieron crecer en macetas de 3 pulgadas y se podaron hasta que solo quedó una sola hoja pequeña verdadera (3-5 cm). Las plantas fueron entonces colocadas en un cuarto con las moscas blancas adultas (BEMITA) y se dejó que fueran infectadas con huevos. Luego de un período de 2-3 días de puesta de los huevos, las plantas se tomaron del cuarto de las moscas blancas adultas y se eliminaron las adultas de las hojas utilizando aire comprimido administrado por medio de un rociador manual Devilbiss (23 psi). Las plantas infectadas con huevos (100-300 huevos por planta) se colocaron en un cuarto ambientalmente controlado durante 5-6 días a 82° F y a un 50 por ciento de humedad relativa ambiente hasta que aproximadamente un 50 por ciento de los huevos hubieran eclosionado. Cuatro plantas de

algodón (4 réplicas) fueron utilizadas para cada tratamiento. Los compuestos (2 mg) fueron disueltos en 1 mL de un solvente de acetona, formando soluciones de stock de 2000 ppm. Las soluciones de stock se diluyeron 10X con 0,025 por ciento de Tween 20 en H<sub>2</sub>O para obtener la solución del test a 200 ppm. Un rociador Devilbiss de mano fue utilizado para rociar una solución en ambos lados de las hojas de la col hasta acabar con el flujo. Las plantas de referencia (control del solvente) fueron rociadas solo con el diluyente. Las plantas tratadas fueron mantenidas en un cuarto de mantenimiento durante tres días a aproximadamente 82° F y a un 50 por ciento de humedad relativa ambiente (RH) antes de la clasificación. La evaluación fue dirigida mediante el conteo de la cantidad de ninfas vivas por planta bajo el microscopio. Los datos sobre la actividad insecticida que se presentan en la Tabla 3 fueron generados mediante la utilización de la fórmula de corrección de Abbott:

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

donde X = al No. de ninfas vivas por planta de control con solvente

Y = al No. de ninfas vivas en las plantas

tratadas

SALES DE ADICIÓN, DERIVADOS DE SALES, SOLVATOS,  
DERIVADOS DE ÉSTERES, POLIMORFOS, ISÓTOPOS, Y  
RADIONÚCLIDOS DE ÁCIDOS ACEPTABLES COMO PESTICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser formuladas en sales de adición, de ácidos aceptables como pesticidas. Por medio de un ejemplo no limitante, una función amina puede formar sales con los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxalico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etano sulfónico, hidroximetanosulfónico, e hidroxietanosulfónico. En forma adicional, por medio de un ejemplo no limitante, una función amina puede formar sales que incluyen aquellos que derivan de metales térreos de álcalis o alcalinos y aquellos derivados de amoníaco y de aminas. Ejemplos de los cationes preferidos incluyen al sodio, potasio, y magnesio.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser formuladas en derivados de sales. Por medio de un ejemplo no limitante, un derivado de una sal puede ser preparado mediante el contacto de una base libre

con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Una base libre puede ser regenerada mediante el tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada, tal como el hidróxido de sodio acuoso diluido (NaOH), carbonato de potasio, amoníaco, y el bicarbonato de sodio. Como ejemplo, en muchos casos, un pesticida, tal como el 2,4-D, está hecho más soluble en agua mediante su conversión a su sal de dimetilamina.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser formuladas en complejos estables con un solvente, de tal manera que el complejo permanezca intacto luego de que se elimina el solvente no complejado. Estos complejos son denominados, a menudo, como "solvatos". Sin embargo, es en particular deseable la formación de hidratos estables con agua como solvente.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser hechas en derivados de ésteres. Estos derivados de ésteres pueden, entonces ser aplicados de la misma manera en que se aplica en la invención revelada en el presente documento.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser hechas como varios polimorfos de cristal. El polimorfismo es importante en el desarrollo de los

agro-químicos ya que diferentes polimorfos de cristal o las estructuras de la misma molécula pueden tener propiedades físicas y performances biológicas ampliamente diferentes.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser hechas con diferentes isótopos. De particular importancia son las moléculas que tienen  $^2\text{H}$  (también conocido como deuterio) en lugar de  $^1\text{H}$ .

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser hechas con diferentes radionúclidos. De particular importancia son las moléculas que tienen  $^{14}\text{C}$ .

#### ESTEREOISÓMEROS

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden existir como uno o más estereoisómeros. Por lo tanto, ciertas moléculas pueden ser producidas como mezclas racémicas. Será apreciado por aquellas personas expertas en la técnica que un estereoisómero pueda ser más activo que otros estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales pueden ser obtenidos mediante procedimientos sintéticos selectivos conocidos, por los procedimientos sintéticos convencionales utilizando determinados materiales de inicio, o mediante procedimientos de resolución convencional.

### INSECTICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden también ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes insecticidas - 1,2-dicloropropano, abamectin, acefato, acetamiprid, aceción, acetoprola, acrinatrin, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrin, alettrin, alosamidin, alixicarb, alfa-cipermetrin, alfa-ecdisona, alfa-endosulfan, amidición, aminocarb, amiton, amiton oxalato, amitraz, hanabasina, atidación, azadiractin, azametifos, azinfos-etilo, azinfos-metilo, azotoato, bario exaflúorsilicato, bartrin, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-ciflutrin, beta-cipermetrin, bifentrin, bioaletrin, bioetanol metrin, biopermetrin, bistriflurón, bórax, ácido bórico, bromfenvinfos, bromociclen, bromo-DDT, bromofos, bromofos-etilo, bufencarb, buprofezin, butacarb, butatiofos, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, cadusafos, arsenito de calcio, polisulfuro de calcio, camfeclor, carbanolato, carbarilo, carbofuran, carbono disulfuro, tetracloruro de carbono, carbofenoción, carbo sulfan, cartap, cartap

clorídrico, clorantrani liprola, clorbiciclen,  
clordano, clordecona, clor dimeform, clordimeform  
clorídrico, cloretoxifos, clorfenapir, clorfenvinfos,  
clorfluazurón, clorme fos, cloroform, cloropicrin,  
clorfoxim, clorara zofos, clorpirifos, clorpirifos-  
metilo, clortiofos, cromafenozida, cinerin I, cinerin  
II, cinerins, cismetrin, cloetocarb, closantel,  
clotianidin, acetirarsenita de cobre, arsenito de  
cibre, naftenato de cobre, oleato de cobre, coumafos,  
coumitoato, crotamitón, crotoxifos, cruformato,  
criolita, cianofenfos, cianofos, ciantoato,  
ciantraniliprola, ciclettrin, cicloprotrin, ciflu  
trin, cialottrin, cipermetrin, cifenottrin, ciro  
mazina, citioato, DDT, decarbofuran, deltametrin,  
demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-  
metilo, demeton-O, demeton-O-metilo, demeton-S,  
demeton-S-metilo, demeton-S-metilsulfon, diafen  
tiurón, dialifos, tierra diatomácea, diazinon,  
dicapton, diclofención, diclorvos, dicresil,  
dicrotofos, diciclanil, dieldrin, diflubenzurón,  
dilor, dimeflutrin, dimefox, dimetan, dimetoato,  
dimetrin, dimetilvinfos, dimetilan, dinex, dinex-  
diclexina, dinoprop, dinosam, dinotefuran, diofe-  
nolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxación, disul

foton, diticrofos, d-limoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, doramectin, ecdisterona, emamectin, emamectin benzoato, EMPC, empentrin, endosulfan, endoción, endrin, EPN, epofenonana, eprinomectin, esdepalétrina, esfenvalerato, etafos, etiofencarb, eción, etiprola, etoato-metilo, etoprofos, etil formato, etil-DDD, etilen dibromuro, etilen dicloro, óxido de etileno, etofenprox, etrimfos, EXD, famfur, fenamifos, fenazaflor, fen clorfos, fenetacarb, fenflutrin, fenitroción, feno bucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fenpiritrin, fenpro patrin, fensulfoción, fención, fención-etilo, fenva lerato, fipronil, flonicamid, flubendiamida (en forma adicional los isómeros resueltos de los mismos), flucofurón, fluciclofurón, flucitrinato, flufenerim, flufenoxurón, flufenprox, fluvalinato, fonofos, formetanato, formetanato clorídrico, formoción, formparanato, formparanate clorídrico, fosmetilan, fospirato, fostietan, fufenozida, furatiocarb, furetrin, gamma-cialotrin, gamma-C, alfenprox, alofenoazida, C, EOD, eptaclor, eptenofos, eterofos, exaflumurón, DN, idrametilnon, idrógeno de cianuro, idropreno, iquincarb, imidacloprid, imiprotrin, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofos, isobenzan,

isocarbofos, isodrin, isofenfos, isofenfos-metilo, isoprocab, isopro tiolano, isotioato, isoxación, ivermectin, jasmolin I, jasmolin II, jodfenfos, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, quelevan, quinopreno, lambda-cialotrin, arsenito de plomo, lepimectin, leptofos, lindano, lirimfos, lufenurón, litidación, malación, malonoben, mazidox, mecarbam, mecarfon, menazon, meperflutrin, mefosfolan, cloro mercurioso, mesulfenfos, metaflumizona, metacrifos, metamidofos, metidación, metiocarb, metocrotofos, metomil, metopreno, metotrin, metoxiclor, metoxifenoazida, metil bromuro, metil isotiocianato, metilcloroform, clorp metileno, metoflutrín, metol carb, metoxadiazona, mevinfos, mexacarbato, milbe mectin, milbemycin oxima, mipafox, mirex, molo sultap, monocrotofos, monomeipo, monosultap, mor foción, móxidocin, naftalofos, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiazina, nitri lacarb, novalurón, noviflumurón, ometoato, oxamil, óxidometon-metilo, óxidoprofos, oxidisulfoton, para-diclorobenceno, paración, paración-metilo, penflurón, pentaclorofenol, permetrin, fenqueapton, fenotrin, fentoato, forato, fosadona, fosfolan, fosmet, fosniclor, fosfamidon,

fosfina, foxim, foxim-metilo, pirimetafos,  
 pirimicarb, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo,  
 arsenita de potasio, tiocianato de potasio, pp'-DDT,  
 praletrin, precoceno I, precoceno II, precoceno III,  
 primidofos, profenofos, profluralin, proflutrin,  
 promacil, promecarb, propafos, propetamfos, propoxur,  
 protidación, protiofos, protoato, protrifenbuto,  
 pimetrozina, piraclofos, piraflu prola, pirazofos,  
 piresmetrin, piretrin I, piretrin II, piretrins,  
 piridaben, piridalil, piridafención, pirifluquinazon,  
 pirimidifen, pirimitato, piri prola, piriproxifen,  
 quassia, quinalfos, quinalfos-metilo, quinoción,  
 rafoxanida, resmetrin, rotenona, riania, sabadila,  
 scradan, selamectin, silafluofen, gel de sílice,  
 arsenita de sodio, fluoruro de sodio,  
 exaflúorsilicato de sodio, tiocianato de sodio,  
 sofamida, espinetoram, espinosad, espiro mesifen,  
 espirotetramat, sulcofurón, sulcofuron-sodio,  
 sulfluramid, sulfotep, sulfoxaflor, sulfuril  
 fluoruro, sulprofos, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE,  
 tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfos,  
 teflubenzurón, teflutrin, temefos, TEPP, tera-  
 letrin, terbufos, tetracloroetano, tetraclorvinfos,  
 tetrametrin, tetrametilflutrin, teta-cipermetrin,

tiacloprid, tiametoxam, ticrofos, tiocarboxima, tiociclam, tiociclam oxalato, tiodicarb, tiofanox, tiometon, tiosultap, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, turingia ensin, tolfenpirad, tralometrin, transflutrin, transpermetrin, triara-teno, triazamato, triazofos, triclorfon, triclor-metafos-3, tricloronat, trife nofos, triflumurón, trimetacarb, tripreno, vamidoción, vaniliprola, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrin, y zolaprofos (en forma colectiva estos insecticidas comúnmente nombrados son definidos como el "Grupo Insecticida").

#### ACARICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes acaricidas: acequinocil, amidoflumet, óxido arsenoso, azobenceno, azociclotin, benomil, benoxafos, benzoximato, bencil benzoato, bifenazato, binapacril, bromopropiloato, cinome cionat, clorbensida, clorfenetol, clorfenon, clor fensulfuro, clorobencilato, cloromebuform, cloro metiurón, cloropropiloato, clofentezina, cieno pirafen, ciflumetofen, ciexatin, diclofluanid, dico

fol, dienoclor, diflovidazin, dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinoclon, dinopenton, dinosulfon, dinoterbon, difenil sulfona, disulfiram, dofenapin, etoxazola, fenazaquin, óxido de fenbutatin, fenotiocarb, fenpiroximato, fenson, fentri-fanil, fluacripirim, fluazurón, flubenzimina, fluenetilo, flumetrin, fluorbenside, exitiazox, mesulfen, MNAF, nicomicins, proclonol, propargita, quin-tiofos, spirodiclofen, sulfiram, azufre, tetra difon, tetranactin, tetrasul, y tioquinox (en forma colectiva estos acaricidas comúnmente nombrados son definidos como el "Grupo Acaricida").

#### NEMATICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes nematicidas: 1,3-dicloropropeno, benclotiaz, dazomet, dazomet-sodio, DBCP, DCIP, diamidafofos, fluensulfona, fostiazato, furfural, imiciafos, isamidofos, isazofos, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, fosfocarb, y ciónazin (en forma colectiva estos nematicidas comúnmente nombrados son definidos como el "Grupo Nematicida").

### FUNGICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes fungicidas: bromuro de (3-etoxipropilo) mercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-fenilfenol, sulfato de 8-idroxiquinolina, 8-fenilmercurioxiquinolina, acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, acipetacs, acipetacs-cobre, acipetacs-zinc, aldimorf, alil alcohol, ametoctradin, amisulbrom, ampropilofos, hanilazina, aureofungin, azaconazola, azitiram, azoxistrobin, barium poli-sulfuro, benalaxil, benalaxil-M, benodanil, benomil, benquinox, bentalurón, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, cloruro de benzalconio, benzamacril, benzamacril-isobutilo, benzamorf, ácido benzoidroxámico, betoxazin, binapacril, bifenilo, bitertanol, biciónol, bixafen, blasti cidin-S, Bordeaux mezcla, boscalid, bromuconazola, bupirimato, Burgundi mezcla, butiobato, butil amina, calcium polisulfuro, captafol, captan, carbamorf, carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, Cesunt mezcla, cinomeciónat, cloben-tiazona,

cloraniformetan, cloranil, clorfenazola, cloro dini  
tronaftaleno, cloroneb, cloropicrin, clorotalonil,  
clorquinox, clozolinato, climbazola, clotrimazola,  
acetatode cobre, carbonato de cobre, básico, idróxido  
de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre,  
oxicloruro de cobre, silicato de cobre, sulfato de  
cobre, zinc cromato de cobre, cresol, cufraneb,  
cuprobam, óxido cuproso, ciazofamid, ciclafuramid,  
cicloeximida, ciflufenamid, cimo xanil, cependazola,  
ciprocona-zola, ciprodinil, dazo met, dazomet-sodio,  
DBCP, debacarb, decafentin, ácido deidro acético,  
diclofluamid, diclona, diclorofen, diclozolína,  
diclobutrazol, diclocimet, diclomezina, diclomezina-  
sodio, dicloran, dieto fencarb, dietil pirocarbonato,  
difenoconazola, di flumetorim, dimetirimol,  
dimetomorf, dimoxistrobin, dinico-nazola,  
diniconazole-M, dinobuton, dinocap, dino-cap-4,  
dinocap-6, dinoceton, dinopenton, dinosul- fón,  
dinoterbon, difenilamina, dipiricióna, disul- firam,  
ditalimfos, ditianon, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-  
potasio, DNOC-sodio, dodemorf, dodemorf acetato,  
dodemorf benzoato, dodicin, dodicin-sodio, dodina,  
drazoxolon, edifenfos, epoxiconazola, etaconazola,  
etem, etaboxam, etirimol, etoxiquin, etilmercurio

2,3-diidroxipropilo mercaptido, etil mercurio acetato, etilmercurio bromide, cloruro de etilmercurio, fosfato de etilmercurio, etridiazola, famoxadona, fenamidona, fenaminosulf, fenapanil, fenarimol, fenbuconazola, fenfuram, fenexamid, fenitropan, fenoxanil, fempiclonil, fenpropidin, fenpropimorf, fentin, clorur de fentin, idróxido de fentin, ferbam, ferimzona, fluazinam, fludioxonil, flumetover, flumorf, fluopicolida, fluopiram, flúor imida, fluotrimazola, fluoxastrobin, fluquin conazola, flusilazola, flusulfamida, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluxapiroxad, folpet, formaldeído, fosetil, fosetil-aluminio, fuber idazola, furalaxil, furametpir, furcarbanil, furco nazola, furconazola-cis, furfural, furmeciclox, furofanato, gliodin, griseofulvin, guazatina, alacrinato, exaclorobenceno, exaclorobutadiena, exaconazola, exiltiofos, idrargafen, imexazol, imazalil, imazalil nitrato, sulfato de imazalil, imibenconazola, iminoctadina, iminoctadine Tria cetato, iminoctadine trialbesilato, iodometano, ipconazola, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianil, isovalediona, queasugamicin, queresoxim-metilo, mancobre, mancozeb,

mandipropamid, maneb, mebenil, mecar binzid,  
mepanipirim, mepronil, meptildinocap, cloruro  
mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso,  
metalaxil, metalaxil-M, metam, metam-amonio, metam-  
potasio, metam-sodio, metazoxolon, metconazola,  
metasulfocarb, metfuroxam, bromuro de metilo, metil  
isotiocianato, metilmercurio benzoato, metilmercurio  
diciandiamida, metil mercurio pentaclorofenóxido,  
metiram, metominos trobin, metrafenona, metsulfovax,  
milneb, miclo butanil, miclozolin, N-(etilmercurio)-  
p-tolueno sulfonanilida, nabam, natamicin,  
nitrostireno, nitrotal-isopropilo, nuarimol, OC,  
octilinona, ofurace, orisastrobin, oxadixil, oxine-  
cobre, oxpo conazola, oxpoconazola fumarato,  
oxicarboxin, pefu- razoato, penconazola, pencicurón,  
penflufen, penta- clorofenol, pentiopirad,  
fenilmercuriurea, fenil- mercurio acetato,  
fenilmercurio cloro, fenil- mercurio derivado de  
pirocatecol, nitrato de fenil- mercurio,  
fenilmercurio salicilato, fosdifen, fta- lida,  
picoxistrobin, piperalin, policarbamato, polioxins,  
polioxorim, polioxorim-zinc, potasio azida, potasio  
polisulfuro, tiocianato de potasio, probenazola,  
procloraz, procimidona, propamocarb, propamocarb

clorídrico, propiconazola, propineb, proquinazid, protiocarb, protiocarb clorídrico, protioconazola, piracarbolid, piraclostrobin, pira- clostrobin, pirametostrobin, piraoxistrobin, pira- zofos, piribencarb, piridinitril, pirifenox, piri- metanil, piriufenona, piroquilon, piroxiclor, piro- xifur, quinacetol, sulfato de quinacetol, quina- zamid, quinconazola, quinoxifen, quintozeno, raben- zazola, salicilanilida, sedaxano, siltiofam, sime- conazola, azida de sodio, ortofenilfenóxido de sodio, sodio pentaclorofenóxido, sodio polisulfuro, espiroxamina, estreptomicina, azufre, sultropen, TCMTB, tebuconazola, tebufloquin, tecloftalam, tecnazeno, tecoram, tetraconazola, tiabendazola, tiadifluor, ticiofen, tifluzamida, tioclorfenfim, tiomersal, tiofanato, tiofanato-metilo, tioquinox, tiram, tiadinil, tioximid, tolclofos-metilo, tolilfluamid, acetato de tolilmercurio, tria- dimefon, triadimenol, triamifos, triarimol, tria- zbutilo, triazóxido, óxido de tributilotin, tri clamida, triciclazola, tridemorf, trifloxistrobin, triflumizola, triforina, triticonazola, uni- conazola, uniconazola-P, validamicin, valifenalato, vinclozolin, zarilamid, zinc naftenato, zineb, ziram, zoxamida (en forma

colectiva estos fungicidas comúnmente nombrados son definidos como el "Grupo Fungicida").

#### HERBICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes herbicidas: 2,3,6-TBA, 2,3,6-TBA-dimetilamonio, 2,3,6-TBA-sodio, 2,4,5-T, 2,4,5-T-2-butoxipropilo, 2,4,5-T-2-etilexilo, 2,4,5-T-3-butoxipropilo, 2,4,5-TB, 2,4,5-T-butometilo, 2,4,5-T-butotilo, 2,4,5-T-butilo, 2,4,5-T-isobutilo, 2,4,5-T-isooctilo, 2,4,5-T-isopropilo, 2,4,5-T-metilo, 2,4,5-T-pentilo, 2,4,5-T-sodio, 2,4,5-T-trietilamonio, 2,4,5-T-trolamina, 2,4-D, 2,4-D-2-butoxipropilo, 2,4-D-2-etilexilo, 2,4-D-3-butoxi propilo, 2,4-D-amonio, 2,4-DB, 2,4-DB-butilo, 2,4-DB-dimetilamonio, 2,4-DB-isooctilo, 2,4-DB-potasio, 2,4-DB-sodio, 2,4-D-butotil, 2,4-D-butilo, 2,4-D-dietilamonio, 2,4-D-dimetilamonio, 2,4-D-dirolamina, 2,4-D-dodecilamonio, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 2,4-D-etilo, 2,4-D-eptilamonio, 2,4-D-isobutilo, 2,4-D-isooctilo, 2,4-D-isopropilo, 2,4-D-isopropilamonio, 2,4-D-litio, 2,4-D-meptilo, 2,4-D-metilo, 2,4-D-octilo, 2,4-D-pentilo, 2,4-D-

potasio, 2,4-D-propilo, 2,4-D-sodio, 2,4-D-tefuril,  
2,4-D-tetradecilamonio, 2,4-D-trietilamonio, 2,4-D-  
tris(2-idroxipropilo)amonio, 2,4-D-trolamina, 3,4-DA,  
3,4-DB, 3,4-DP, 4-CPA, 4-CPB, 4-CPP, acetoclor,  
acifluorfen, acifluorfen-metilo, acifluorfen-sodio,  
aclonifen, acrolein, alaclor, alidoclor, aloxidim,  
aloxidim-sodio, alil alcohol, alorac, ametrídona,  
ametrin, amibuzin, amicarbazona, amidosulfurón,  
aminociclopiraclor, aminociclopiraclor-  
metilo, aminociclopiraclorpo-tasio, aminopirálid,  
aminopirálid-potasio, amino pirálid-tris(2-  
idroxipropilo)amonio, amiprofos-metilo, amitrola,  
amonio sulfamato, hanilofos, hanisurón, asulam,  
asulam-potasio, asulam-sodio, atraton, atrazina,  
azafenidin, azimsulfurón, aziprotrina, barban, BCPC,  
beflubutamid, benazolin, benazolin-dimetilamonio,  
benazolin-etilo, benazolin -potasio, bencarbazona,  
benfluralin, benfuresato, bensulfurón, bensulfuron-  
metilo, bensulida, benta- zona, bentazone-sodio,  
benzadox, benzadox-amonio, benzfendizona, benzipram,  
benzobiciclon, benzo- fenap, benzofluor, benzoilprop,  
benzoilprop-etilo, benztiazurón, biciclopirone,  
bifenox, bilanafos, bilanafos-sodio, bispiribac,  
bispiribac-sodio, bórax, bromacil, bromacil-litio,

bromacil-sodio, bromobonil, bromobutida,  
bromofenoxim, bromoxinil, bromoxinil butirato,  
bromoxinil eptanoato, bromoxi- nil octanoato,  
bromoxinil-potasio, brompirazon, butaclor,  
butafenacil, butamifos, butenaclor, buti- dazola,  
butiurón, butralin, butroxidim, buturón, butiloato,  
ácido cacodílico, cafenstroala, clorato- de calcio,  
cianamida de calcio, cambendiclor, carbasulam,  
carbetamida, carboxazola, carfen- trazona,  
carfentrazona-etilo, CDEA, CEPC, clome- toxifen,  
cloramben, cloramben-amonio, cloramben-diolamina,  
cloramben-metilo, cloramben-metilamonio, cloramben-  
sodio, cloranocril, clorazifop, clora- zifop-  
propargilo, clorazina, clorbromurón, clorbu- fam,  
cloreturón, clorfenac, clorfenac-sodio, clor-  
fenprop, clorfenprop-metilo, clorflurazola, clor-  
flurenol, clorflurenol-metilo, cloridazon, clori-  
murón, clorimuron-ètilo, clornitrofen, cloropon,  
clorotolurón, cloroxurón, cloroxinil, clorprocarb,  
clorprofam, clorsulfurón, clortal, clortal-dime-  
tilo, clortal-monometilo, clortiamid, cinidon-etilo,  
cinmetilin, cinosulfurón, cisanilide, Cleto dim,  
cliodinato, clodinafop, clodinafop-propargilo,  
clofop, clofop-isobutilo, clomazona, clomeprop,

cloprop, cloproxidim, clopiralid, clopiralid-metilo, clopiralid-olamina, clopiralid-potasio, clopiralid-tris(2-idroxipropil)amonio, cloransulam, cloransulam-metilo, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credazina, cresol, cumilurón, cianamida, cianatrin, cianazina, cicloato, ciclosulfamurón, cicloxidim, ciclurón, cialofop, cialofop-butilo, ciperquat, cloruro de ciperquat, ciprazina, ciprazola, cipromid, daimurón, dalapon, dalapon-calcio, dalapon-magnesio, dalapon-sodio, dazomet, dazomet-sodio, delaclor, desmedifam, desmetrin, di-alato, dicamba, dicamba-dimetilamonio, dicamba-diolamina, dicamba-isopropiloamonio, dicamba-metilo, dicamba-olamina, dicamba-potasio, dicamba-sodio, dicamba-trolamina, diclobenil, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-2-etilexilo, diclorprop-butotil, diclorprop-dimetilamonio, diclorprop-etilamonio, diclorprop-isotilo, diclorprop-metilo, diclorprop-P, diclorprop-P-dimetilamonio, diclorprop-potasio, diclorprop-sodio, diclofop, diclofop-metilo, diclosulam, dietamquat, dicloruro de dietamquat, dietatil, dietatil-etilo, difenopenten, difenopenten-etilo, difenoxurón, difenzoquat, sulfato de difenzoquat metilo, diflufenican, diflufenzopir, diflufenzopir-sodio,

dimefurón, dimepiperato, dimetaclor, dimetametrin, dimetenamid, dimetenamid-P, dimexano, dimidazon, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoseb acetato, dinoseb-amonio, dinoseb-diolamina, dinoseb-sodio, dinoseb-trolamina, dinoterb, dinoterb acetato, difacinona-sodio, difenamid, dipropetrin, diquat, dibromuro de diquat, disul, disul-sodio, ditiopir, diurón, DMPA, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, DSMA, EBEP, eglinazina, eglinazina-etilo, endotal, endotal-diamonio, endotal-dipotasio, endotal-disodio, epronaz, EPTC, erbon, esprocarb, etalfluralin, etametasulfurón, etametsulfuron-metilo, etidimurón, etiolato, etofumesato, epoxi fen, etoxifen-etilo, etoxisulfurón, etinofen, etni- promid, etobenzanid, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoprop-3-butoxipropilo, fenoprop-butometil, feno- prop-butotil, fenoprop-butilo, fenoprop-isotilo, fenoprop-metilo, fenoprop-potasio, fenoxaprop, fenoxaprop-etilo, fenoxaprop-P, fenoxaprop-P-etilo, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentiaprop-etilo, fentrazamida, fenurón, fenuron TCA, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-isopropilo, flamprop-M, flamprop-metilo, flamprop-M-isopropilo, flamprop-M-metilo, flazasulfurón,

florasulam, fluazifop, fluazifop-butilo, fluazifop-  
 metilo, fluazifop-P, fluazifop-P-butilo, fluazolato,  
 flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucetosulfurón,  
 flucloralin, flufenacet, flufenican, flufenpir,  
 flufenpir-etilo, flumetsulam, flumezin, flumiclorac,  
 flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropin,  
 fluometurón, flúordifen, flúorglicofen,  
 flúorglicofen-etilo, flúormidina, flúornitrofen,  
 fluotiurón, flupoxam, flupropacil, flupropanato,  
 flupropanato-sodio, flupirsulfurón, flupirsulfuron-  
 metil-sodio, fluir dona, flurocloridona, fluroxipir,  
 fluroxipir-buto- metil, fluroxipir-meptilo,  
 flurtamona, flutiacet, flutiacet-metilo, fomesafen,  
 fomesafen-sodio, foramsulfurón, fosamina, fosamina-  
 amonio, furiloxifen, glufosinato, glufosinato-amonio,  
 glufosinato-P, glufosinato-P-amonio, glufosinato-P-  
 sodio, glifosato, glifosato-diamonio, glifosato-  
 dimetil amonio, glifosato-isopropilamonio, glifosato-  
 mono amonio, glifosato-potasio, glifosato-  
 sesquisodio, glifosato-trimesium, alosafen,  
 alosulfurón, alosulfuron-metilo, aloxidina,  
 aloxifop, aloxifop-etotil, aloxifop-metilo, aloxifop-  
 P, aloxifop-P-etotil, aloxifop-P-metilo, aloxifop-  
 sodio, exacloroacetona, exaflurato, exazinona,

imazametabenz, imaza- metabenz-metilo, imazamox,  
imazamox-amonio, imazapic, imazapic-amonio, imazapir,  
imazapir-iso- propiloamonio, imazaquin, imazaquin-  
amonio, imaza- quin-metilo, imazaquin-sodio,  
imazetapir, imaze- tapir-amonio, imazosulfurón,  
indanofan, indaziflam, iodobonil, iodometano,  
iodosulfurón, iodosulfuron-metil-sodio, ioxinil,  
ioxinil octanoato, ioxinil-litio, ioxinil-sodio,  
ipazina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbámi d,  
isocil, isometiozin, isonorurón, isopolinato,  
isopropalin, isoproturón, isourón, isoxaben,  
isoxaclortola, isoxaflutola, isoxapirifop,  
quearbutilato, queetospiradox, lacto- fen, lenacil,  
linurón, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-2-etilexilo, MCPA-  
butotil, MCPA-butilo, MCPA-dimetil amonio, MCPA-  
diolamina, MCPA-etilo, MCPA-isobutilo, MCPA-isoctilo,  
MCPA-isopropilo, MCPA-metilo, MCPA-olamina, MCPA-  
potasio, MCPA-sodio, MCPA-tioetilo, MCPA-trolamina,  
MCPB, MCPB-etilo, MCPB-metilo, MCPB-sodio, mecoprop,  
mecoprop-2-etilexilo, mecoprop-dimetilamonio,  
mecoprop-diolamina, meco- prop-etadil, mecoprop-  
isoctilo, mecoprop-metilo, mecoprop-P, mecoprop-P-  
dimetilamonio, mecoprop-P-isobutilo, mecoprop-  
potasio, mecoprop-P-potasio, mecoprop-sodio,

mecoprop-trolamina, medinoterb, medinoterb acetato, mefenacet, mefluidida, mefluidide-diolamina, mefluidida-potasio, mesopra zina, mesosulfurón, mesosulfuron-metilo, meso trione, metam, metam-amonio, metamifop, metamitrón, metam-potasio, metam-sodio, metazaclor, metazo- sulfurón, metflurazon, metabenzthiazurón, metal- propalin, metazola, metiobencarb, metiozolin, metiurón, metometon, metoprotine, metil brouro, metil isotiocianato, metildimrón, metobenzurón, metolaclor, metosulam, metoxurón, metribuzin, metsulfurón, metsulfuron-metilo, molinato, mona- lida, monisourón, monocloroácido acético, monolinurón, monurón, monuron TCA, morfamquat, dicloruro de morfamquat, MSMA, naproanilida, napropamida, naptalam, naptalam-sodio, neburón, nicosulfurón, nipiraclofen, nitralin, nitrofen, nitrofluorfen, norflurazon, norurón, OC, orbencarb, orto-diclorobenceno, ortosulfamurón, orizalin, oxadiargil, oxadiazon, oxapirazon, oxapirazon-dimolamina, oxapirazon-sodio, oxasulfurón, oxazi- clomefona, oxifluorfen, paraflurón, paraquat, dicloruro de paraquat, dimetilsulfato de paraquat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalin, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor,

pentoxazona, perfluidona, petoxamid, fenisofam,  
fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurón,  
fenilmercurio acetato, picloram, picloram-2-  
etilexilo, picloram-isocilo, picloram-metilo,  
picloram-olamina, picloram-potasio, picloram-  
trietilamonio, picloram-tris(2-idroxipropil)amonio,  
picolinafen, pinoxaden, piperofos, arsenita de  
potasio, potasio azida, cianato de potasio,  
pretilaclor, primisulfurón, primisulfuron-metilo,  
prociазina, prodiamina, profluazol, profluralin,  
profoxidim, proglinazina, proglinazina-etilo,  
prometon, prometrin, propaclor, propanil,  
propaquizafof, propazina, profam, propisoclor,  
propoxicarbazona, propoxicarbazona-sodio,  
propirisulfurón, propizamida, prosulfalin,  
prosulfocarb, prosulfurón, proxan, proxan-sodio,  
prinaclor, pidanon, piraclonil, piraflufen,  
piraflufen-etilo, pirasulfotola, pirazolinato,  
pirazosulfurón, pirazosulfuron-etilo, pirazoxifen,  
piribenzoxim, piributicarb, piriclor, piridafol,  
piridato, piriftalid, piriminobac, piriminobac-  
metilo, pirimisulfan, piritiobac, piritiobac-sodio,  
piroxasulfona, piroxsulam, quinclorac, quinmerac,  
quinoclamina, quinonamid, quizalofof, quizalofof-

etilo, quizalofop-P, quizalofop-P-etilo, quizalofop-P-tefuril, rodetanil, rimsulfurón, saflufenacil, sebutilazina, secbumeton, setoxidim, sidurón, simazina, simeton, simetrin, SMA, S-metolaclor, arsenita de sodio, sodio azida, clorato de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurón, sulfometuron-metilo, sulfosulfurón, ácido sulfúrico, sulgliapin, swep, TCA, TCA-amonio, TCA-calcio TCA-etadil, TCA-magnesio, TCA-sodio, tebutam, tebutiurón, tefuriltriona, tembotriona tepraloxidim, terbacil, terbucarb, terbuclor, terbumeton, terbutilazina, terbutrin, tetraflurón, tenilclor, tiazaflurón, tiazopir, tidiazimin, tidiazurón, tiencarbazona, tiencarbazonametilo, tifensulfurón, tifensulfuron-metilo, tiobencarb, tiocarbazil, tioclorim, topramezona, tralcoxidim, tri-alato, triasulfurón, triaziflam, tribenurón, tribenuron-metilo, tricamba, triclopir, triclopir-butotil, triclopir-etilo, triclopir-trietilamonio, tridifano trietazina, trifloxisulfurón, trifloxi sulfuron-sodio, trifluralin, triflusulfurón, tri-flusulfuron-metilo, trifop, trifop-metilo, tri-fopsima, triidroxitriazina, trimeturón, tripro-pindan, tritac, tritosulfurón, vernolato, xilaclor, (en forma

colectiva estos fungicidas comúnmente nombrados son definidos como el "Grupo herbicida").

#### BIOPESTICIDAS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes biopesticidas. El término "biopesticida" es usado para los agentes de control de las plagas microbianas, las cuales son aplicadas de una manera similar que los pesticidas químicos. Comúnmente estos son bacteriales, pero también hay ejemplos de agentes de control de hongos, que incluyen a *Tricoderma* spp. y *Ampelomyces quisqualis* (un agente de control del moho polvoriento de la uva). Los *Bacillus subtilis* se utilizan para el control de los patógenos de las plantas. Las malezas y los roedores también han sido controlados con agentes microbianos. Un ejemplo de un insecticida bien conocido es el *Bacillus thuringiensis*, una enfermedad bacteriana de los Lepidópteros, Coleópteros, y Dípteros. Debido a que ha tenido poco efecto en otros organismos, se considera más amigable desde el punto de vista ambiental que otros pesticidas sintéticos. Los

insecticidas biológicos incluyen a los productos basados en:

1. los hongos entomopatogénicos (por ejemplo, *Metarhizium anisopliae*);
2. los nematodos entomopatogénicos (por ejemplo, *Steinernema feltiae*); y
3. los virus entomopatogénicos (por ejemplo, el granulovirus *Cydia pomonella*).

Otros ejemplos de organismos entomopatogénicos incluyen, pero no están limitados a: los báculovirus, las bacterias y otros organismos procarióticos, los hongos, protozoa y la Microsporidia. Los insecticidas biológicamente derivados incluyen, pero no están limitados a: rotenona, veratridina, así como también a las toxinas microbianas; a diversas insectos tolerantes o a las plantas resistentes; y a los organismos modificados por la tecnología de ADN recombinante para tanto producir insecticidas o para transmitir una propiedad de resistencia del insecto al organismo genéticamente modificado. En una realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas con uno o más biopesticidas en el área de tratamientos de las semillas y modificación del suelo. *The Manual de*

*Biocontrol Agents* brinda una revista de los productos insecticidas biológicos disponibles (y otros controles basados en la biología). Copping L.G. (ed.) (2004). Manual de los Agentes de Biocontrol "*The Manual of Biocontrol Agents*" (con anterioridad llamado *Biopesticide Manual*) 3ª Edición. Consejo de Producción de Cosechas Británico (BCPC), Farnam, Surrey RU.

#### OTROS COMPUESTOS ACTIVOS

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes:

1. 3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-idroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;
2. 3-(4'-cloro-2,4-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-4-idroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;
3. 4-[[ (6-cloro-3-piridinilo)metil]metilamino]-2(5)-furanona;
4. 4-[[ (6-cloro-3-piridinilo)metil]ciclopropil-amino]-2(5)-furanona;

5. 3-cloro-*N*2-[(1*S*)-1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-*N*1-[2-metil-4-[1,2,2,2-tetraflúor-1-(triflúormetil)etil]fenil]-1,2-bence- no dicarboxamida;
6. 2-ciano-*N*-etil-4-flúor-3-metoxi-bencenosulfonamida;
7. 2-ciano-*N*-etil-3-metoxi-bencenosulfonamida;
8. 2-ciano-3-diflúormetoxi-*N*-etil-4-flúorbenceno sulfonamida;
9. 2-ciano-3-flúormetoxi-*N*-etil-bencenosulfonamida;
10. 2-ciano-6-flúor-3-metoxi-*N,N*-dimetil-benceno-sulfonamida;
11. 2-ciano-*N*-etil-6-flúor-3-metoxi-*N*-metil-benceno sulfonamida;
12. 2-ciano-3-diflúormetoxi-*N,N*-dimetilbenceno-sulfonamida;
13. 3-(diflúormetil)-*N*-[2-(3,3-dimetilbutil)fenil]-1-metil-1-pirazola-4-carboxamida;
14. *N*-etil-2,2-dimetilpropionamida-2-(2,6-dicloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -triflúor-*p*-tolil) idrazona;
15. *N*-etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -triflúor-*p*-tolil) idrazona nicotina;

16. O-{(E)-[2-(4-cloro-fenil)-2-ciano-1-(2-triflúormetilfenil)-vinilo]} S-metil tiocarbonato;
17. (E)-N1-[(2-cloro-1,3-tiazol-5-ilmetil)]-N2-ciano-N1-metilacetamidina;
18. 1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-7-metil-8-nitro-1,2,3,5,6,7-exaidro-imidazo[1,2-a]piridin-5-ol;
19. 4-[4-clorofenil-(2-butilidina-idrazono)metil)]fenil-mesilato; y
20. N-Etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro-*alpha, alpha, alpha*-triflúor-p-tolil)idrazona.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composiciones, o en una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más compuestos de los siguientes grupos: algicidas, antialimentario, avicidas, bactericidas, repelentes de pájaros, quimio-esterilizantes, herbicidas protectores, atrayentes para insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamíferos, interruptor de apareamientos, molusquicidas, activadores de plantas, reguladores del crecimiento de las plantas, rodenticidas, y/o virus (en forma colectiva estos fungicidas comúnmente nombrados son definidos como el

"Grupo AI"). Debe tomarse nota que los compuestos que están abarcados dentro del Grupo AI, del Grupo Fungicida, del Grupo Herbicida, del Grupo Acaricida, o del Grupo Nematicida pueden estar en más de un grupo, debido a las múltiples actividades que el compuesto tiene. Para mayor información consultar el COMPENDIO DE LOS NOMBRES COMUNES DE LOS PESTICIDAS ("COMPENDIUM OF PESTICIDES COMMON NAMES") ubicado en el sitio:

<http://www.alanwood.net/pesticidas/index.tml>. También consultar el "THE PESTICIDES MANUAL" 14ª Edición, editada por C D S Tomlin, derecho de autor 2006 para la British Crop Producción Council, o sus ediciones anteriores o más recientes.

#### MEZCLAS SINÉRGISTAS y SINÉRGICAS

Las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas con los compuestos en el Grupo Insecticida para formar mezclas sinérgicas en las que la forma de acción de tales compuestos en comparación con la forma de acción de las moléculas de la Fórmula uno son las mismas, similares o diferentes. Ejemplos de la forma de acción incluyen, pero no están limitadas a: el inhibidor de la acetilcolinesterasa; el modulador del canal de sodio; el inhibidor de la

122

biosíntesis de citin; el antagonista el canal de cloruro de la puerta GABA; el agonista del canal de cloruro de la puerta glutamato y GABA; agonista receptor de la acetilcolina; inhibidor de MET I; inhibidor de ATPase estimulada Mg; receptor de la acetilcolina nicotínica; disruptor de la membrana Midgut; disruptor de la fosforilación oxidativa, y el receptor rianodina (RiRs). En forma adicional, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas con los compuestos en el Grupo Fungicida, en el Grupo Acaricida, en el Grupo Herbicida, o en el Grupo Nematicida para formar las mezclas sinérgicas. Además, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas con otros compuestos activos, tales como los compuestos bajo el título "OTROS COMPUESTOS ACTIVOS", algicidas, avicidas, bactericidas, molusquicidas, rodenticidas, virucidas, protectores herbicidas, adyuvantes, y/o surfactantes para formar mezclas sinérgicas. Por lo general, las razones de peso de las moléculas de la Fórmula uno en una mezcla sinérgica con otros compuestos están desde aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10, preferiblemente desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5, y más preferiblemente desde

aproximadamente 3:1, y todavía más preferiblemente aproximadamente 1:1. En forma adicional, los siguientes compuestos son conocidos como sinérgicos y pueden ser utilizados con las moléculas reveladas en la Fórmula uno: piperonil butóxido, piprotal, propilo isoma, sesamex, sesamolin, sulfóxido, y tribufos (en forma colectiva estos sinérgicos son definidos como el "Grupo Sinérgico").

#### FORMULACIONES

Un pesticida es raramente adecuado para ser aplicado en su forma pura. Es necesario, usualmente, el agregado de otras sustancias, de modo que el pesticida pueda ser utilizado en la concentración requerida y en una forma apropiada, permitiendo su fácil aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento, y una máxima actividad pesticida. Por ello, los pesticidas son formulados en, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulados, tratamientos para semillas, suspensiones concentradas, suspoemulsiones, tabletas, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o secos fluibles, polvos humectables, y soluciones de volumen ultra bajo. Para una mayor

información sobre los tipos de formulaciones ver el "Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System" Monografía Técnica No. 2, 5ª Edición por CropLife International (2002).

Los pesticidas son, más a menudo, aplicados como suspensiones acuosas o emulsiones preparadas desde las formulaciones de tales pesticidas. Tales formulaciones solubles en agua, suspendidas en agua, o emulsionables son tanto sólidas, usualmente conocidas como polvos humectables, o gránulos dispersables en agua, o líquidos usualmente conocidos como concentrados emulsificables, o suspensiones acuosas. Los polvos humectables, que pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua contienen una íntima mezcla de pesticida, un vehículo, y surfactantes. La concentración del pesticida va, usualmente, desde aproximadamente un 10 por ciento hasta aproximadamente un 90 por ciento por peso. El vehículo es, usualmente, elegido entre las arcillas atapulgita, las arcillas montmorilonita, la tierra diatomácea, o los silicatos purificados. Los surfactantes efectivos contienen desde aproximadamente un 0,5 por ciento hasta aproximadamente un 10 por ciento del polvo

humectable, se encuentran entre las ligningas sulfonadas, los naftalensulfonatos condensados, los naftalensulfonatos, los alquilbencenosulfonatos, los alquil sulfatos, y los surfactantes no-iónicos tales como los aductos del óxido de etileno de los alquil fenoles.

Los concentrados emulsificables de los pesticidas contienen una concentración adecuada de un pesticida, tal como desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un vehículo que es tanto un solvente miscible en agua como una mezcla de un solvente orgánico inmiscible en agua y emulsificadores. Los solventes orgánicos útiles, incluyen a los aromáticos, especialmente los xilenos y las fracciones de petróleo, especialmente las porciones de petróleo naftalénicas y olefínicas de alta ebullición tal como la nafta pesada aromática. Otros solventes orgánicos pueden también ser utilizados, tal como los solventes terpénicos que incluyen a los derivados de colofonia, las cetonas alifáticas, tal como la ciclohexanona, y los alcoholes complejos, tales como el 2-etoxietanol. Los emulsionantes adecuados para los emulsionables concentrados se

126

eligen desde los surfactantes convencionales no-iónicos y aniónicos.

Las suspensiones acuosas comprenden las suspensiones de pesticidas insolubles en agua dispersadas en un vehículo acuoso a una concentración en una gama desde aproximadamente un 5 por ciento hasta aproximadamente un 50 por ciento por peso. Las suspensiones se preparan mediante un molido fino del pesticida y el vigorosamente mezclando en un vehículo que contenga agua y surfactantes. Los ingredientes, tal como las sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, pueden ser también agregados para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. Es, a menudo, más efectivo moler y mezclar el pesticida al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogenizándola en un implemento tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogenizador del tipo a pistón.

Los pesticidas pueden ser también aplicados como composiciones granulares, que son particularmente útiles para ser aplicadas al suelo. Las composiciones granulares, usualmente, contienen desde aproximadamente un 0,5 por ciento hasta aproximadamente un 10 por ciento por peso del

pesticida, dispersadas en un vehículo que contiene arcilla o una sustancia similar. Tales composiciones son, usualmente, preparadas por disolución del pesticida en un solvente adecuado y se aplican a un vehículo granular, el cual ha sido pre-formado al tamaño de la partícula apropiada, en una gama que va desde aproximadamente 0,5 hasta aproximadamente 3 mm. Tales composiciones pueden también ser formuladas realizando una masa o pasta del vehículo y el compuesto y exprimiendo y secando para obtener el tamaño de partícula deseado.

Los polvos que contienen un pesticida son preparados mediante una íntima mezcla del pesticida en forma de polvo con un vehículo agrícola en polvo adecuado, tal como la arcilla caolín, roca volcánica molida, y lo similar. Los polvos pueden, en forma adecuada, contener desde, aproximadamente un 1 por ciento hasta aproximadamente un 10 por ciento del pesticida. Se pueden aplicar como un abono para semillas o como una aplicación al follaje mediante una máquina sopladora de polvo.

Es igualmente práctico la aplicación de un pesticida en forma de una solución en un solvente orgánico apropiado, usualmente, un aceite de

petróleo, tal como los aceites para vaporizar, los cuales son ampliamente utilizados en la química agrícola.

Los pesticidas también pueden ser aplicados en la forma de una composición en aerosol. En tales composiciones el pesticida es disuelto o dispersado en un vehículo, el cual es una mezcla propelente generadora de presión. La composición en aerosol está empacada en un contenedor desde el cual la mezcla es administrada por medio de una válvula atomizadora.

Los cebos pesticidas se forman cuando el pesticida se mezcla con alimentos y un atrayente o con ambos. Cuando las plagas comen el cebo, también están consumiendo el pesticida. Los cebos pueden tener la forma de gránulos, geles, polvos fluidos, líquidos, o sólidos. Pueden ser utilizados en las plagas de los refugios portuarios.

Los fumigantes son pesticidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y por consiguiente puede existir como un gas a suficiente concentración como para matar las plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a su concentración y al tiempo de exposición. Ellos se caracterizan por su buena

capacidad de difusión y por actuar mediante penetración en el sistema respiratorio de la peste o por ser absorbidos a través de la cutícula de la peste. Los fumigantes son aplicados para el control de las pestes en los productos almacenados bajo láminas a prueba de gas, en cuartos sellados de gas o en edificios o en cámaras especiales.

Los pesticidas pueden ser microencapsulados suspendiendo las partículas o gotitas del pesticida en polímeros plásticos de varios tipos. Alterando la química del polímero o cambiando los factores en el procesamiento, las microcápsulas pueden formarse de varias medidas, solubilidad, grosor de la pared y grados de penetrabilidad. Estos factores rigen la velocidad con la que los ingredientes activos dentro se liberan, que a su vez, afectan el desempeño residual, la velocidad de acción, y el olor del producto.

Los concentrados de la solución en aceite, se hacen mediante la disolución del pesticida en un solvente que mantendrá al pesticida en solución. Las soluciones de un pesticida, usualmente, proporcionan una más rápida caída y la muerte de las pestes que otras formulaciones debido a los solventes de ellos

130

misimos, teniendo una acción pesticida y disolviendo la cubierta de cera del integumento, aumentando la velocidad de la absorción del pesticida. Otras ventajas de las soluciones de aceite incluyen una mejor estabilidad durante el almacenamiento, mejor penetración en surcos, y una mejor adhesión a las superficies grasosas.

Otra realización es una emulsión de aceite en agua, en la cual la emulsión contiene glóbulos aceitosos cada uno de los cuales está provisto de un revestimiento de cristal líquido lamelar y están dispersados en una fase acuosa, en la que los glóbulos aceitosos contienen, al menos, un compuesto que es agrícolamente activo, y que está individualmente revestido con una capa monolamelar u oligolamelar que contiene: (1) al menos, un agente de superficie activo lipofílico no iónico (2) al menos, un agente de superficie activo hidrofílico no iónico y (3) al menos, un agente de superficie activo no iónico, en los cuales, los glóbulos tienen un diámetro medio de partícula menor a 800 nanómetros. Mayor información sobre la realización es revelada en la publicación de la Patente de los Estados Unidos de Norte América No. 20070027034 publicada el 1° de

Febrero del año 2007, que tiene una solicitud de Patente de los Estados Unidos de Norte América Serie No. 11/495.228. Para facilitar su uso, esta realización será denominada como "OIWE".

Para una mayor formación consultar en "Insect Pest Management" 2ª Edición por D. Dent, derecho de autor de CAB International (2000). En forma adicional, para una información más detallada consultar el Manual del Control de Pestes - El Comportamiento y el Control de las Pestes en el Hogar, "Handbook of Pest Control - The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" por Arnold Mallis, 9ª Edición, derecho de autor del 2004 para GIE Media Inc.

#### OTROS COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN

Por lo general, cuando las moléculas reveladas en la Fórmula uno se utilizan en una formulación, dicha formulación puede también contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero no están limitados a, (esta es una lista no exhaustiva y no mutuamente exclusiva) los humectantes, propagadores, adherentes, penetrantes, amortiguadores, agentes secuestrantes, agentes de reducción de sedimentos, agentes de compatibilidad,

agentes anti-espuma, agentes de limpieza, y emulsificadores. Unos pocos componentes se describen a continuación.

Un agente humectante es una sustancia que cuando se agrega a un líquido incrementa el poder de propagación o penetración del líquido mediante la reducción de la tensión interfacial entre el líquido y la superficie en la cual se propaga. Los agentes humectantes son utilizados para dos funciones principales en las formulaciones agriquímicas: durante el proceso y la manufactura para aumentar la tasa de humedad de los polvos en agua para hacer concentrados para los líquidos solubles o los concentrados de suspensiones; y durante el mezclado de un producto con agua en un tanque vaporizador para reducir el tiempo de humedad de los polvos humectables y para mejorar la penetración del agua en los gránulos dispersables en agua. Ejemplos de los agentes humectantes utilizados en las formulaciones de los polvos humectables, en los concentrados de suspensiones, y en los gránulos dispersables en agua son los siguientes: el lauril sulfato de sodio; el dioctil sulfosuccinato de sodio; los alquil fenol etoxilatos; y los etoxilatos de alcoholes alifáticos.

Un agente dispersante es una sustancia que absorbe sobre la superficie de partículas y ayuda a preservar el estado de dispersión de las partículas y las previene de la aglomeración. Los agentes dispersantes se agregan a las formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y la suspensión durante la manufactura, y para asegurar que las partículas se vuelvan a dispersar en el agua en un tanque vaporizador. Ellos son ampliamente utilizados en los polvos humectables, los concentrados de suspensiones y en los gránulos dispersables en agua. Los surfactantes que son utilizados como agentes dispersantes tienen la capacidad de absorber con fuerza sobre la superficie de las partículas y proporcionan una barrera cargada o estérica a la aglomeración de las partículas. Los surfactantes más comúnmente utilizados son los aniónicos, los no iónicos, o las mezclas de ambos tipos. Para las formulaciones de polvo humectable, los agentes dispersantes más comunes son los lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados de suspensiones, se obtiene una muy buena absorción y estabilización utilizando polielectrolitos, tales como los condensados de formaldehído de naftalen

sulfonato de sodio. Los ésteres del fosfato de tristirilfenol etoxilato son también utilizados. Los iónicos tales como los condensados del óxido de alquilariletileno y los copolímeros de bloque EO-PO, en algunas oportunidades son combinados con aniónicos como agentes dispersantes para los concentrados de suspensiones. En años recientes, nuevos tipos de surfactantes poliméricos de alto peso molecular han sido desarrollados como agentes dispersantes. Estos tienen "estructuras" hidrofóbicas muy grandes y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman un "diente" de un surfactante "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden ofrecer una muy buena estabilidad a largo plazo a los concentrados de suspensiones, debido a que las estructuras hidrofóbicas tienen muchos puntos de anclaje sobre las superficies de las partículas. Ejemplos de los agentes dispersantes utilizados en las formulaciones agroquímicas son: los lignosulfonatos de sodio; los condensados de formaldehído naftalen sulfonato de sodio; los ésteres del fosfato tristirilfenol etoxilato; los etoxilatos de alcohol alifático; los alquil etoxilatos; los copolímeros de bloque EO-PO; y los copolímeros injertados.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza a una suspensión de gotitas de una fase líquida en otras fases líquidas. Sin el agente emulsionante, los dos líquidos podrían separarse en dos fases de líquidos inmiscibles. La mezcla emulsionante más comúnmente utilizada contiene alquilofenol o alcohol alifático con doce o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite del ácido dodecilbencenosulfónico. Un rango de balance hidrófilo-lipófilo ("HLB" por sus siglas en idioma inglés) valuada desde 8 hasta 18, normalmente, proporcionará buenas emulsiones estables. La estabilidad de la emulsión puede, algunas veces, ser mejorada mediante el agregado de una pequeña cantidad de un surfactante de un copolímero de bloque EO-PO.

Un agente solubilizante es un surfactante que forma micelas en agua a concentraciones por encima de la concentración de la micela crítica. Las micelas tienen, entonces, la capacidad para disolver o solubilizar materiales insoluble en agua dentro de la parte hidrofóbica de la micela. Los tipos de surfactantes usualmente utilizados para la solubilización son no-iónicos, monooleatos de

sorbitan, etoxilatos de monooleato de sorbitan, y ésteres de metil oleato.

Los surfactants son utilizados, algunas veces, tanto solos como con otros aditivos, tales como los aceites minerales o vegetales como los adyuvantes para las mezclas de tanque con el fin de mejorar la performance biológica del pesticida objetivo. Los tipos de surfactantes utilizados para el bio-enriquecimiento dependen, por lo general, de la naturaleza y el modo de acción del pesticida. Sin embargo, a menudo son no-iónicos tal como: los alquil etoxilatos; los etoxilatos de alcohol alifático lineares; los etoxilatos de amina alifáticos.

Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material que se agrega al pesticida para suministrar un producto con la fuerza requerida. Los vehículos son, usualmente, materiales con una alta capacidad de absorción, mientras que los diluyentes son, usualmente, materiales con una baja capacidad de absorción. Los vehículos y los diluyentes son utilizados en la formulación de polvos, polvos humectables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los solventes orgánicos son utilizados, principalmente, en la formulación de los concentrados emulsionables, en las emulsiones de aceite en agua, en las suspo-emulsiones, y en las formulaciones de volumen ultra bajo, y en menor medida, en las formulaciones granulares. En algunas oportunidades se utilizan mezclas de solventes. Los primeros y principales grupos de solventes son los aceites parafínicos alifáticos, tales como el kerosen o las parafinas refinadas. El segundo principal grupo (y el más común) comprende a los solventes aromáticos, tales como el xileno y las fracciones de más alto peso molecular de los solventes aromáticos C9 y C10. Los hidrocarburos clorinados son útiles como co-solventes para prevenir la cristalización de los pesticidas cuando la formulación es emulsionada en agua. Los alcoholes son, en algunas oportunidades, utilizados como cosolventes para incrementar el poder del solvente. Otros solventes pueden incluir a los aceites vegetales, a los aceites de semillas, y a los ésteres de aceites vegetales y de semillas.

Los espesantes o agentes de gelificación son utilizados, principalmente, en la formulación de los concentrados de suspensión, emulsiones y suspo-

emulsiones con el fin de modificar la reología o las propiedades de flujo del líquido y para prevenir la separación y la sedimentación de las partículas o gotitas dispersadas. Los agentes espesantes, para gelificación, y anti-sedimentación, por lo general, caen dentro de dos categorías, a saber: partículas insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrados en suspensión utilizando arcillas y sílices. Ejemplos de estos tipos de materiales, incluyen, pero no están limitados a, montmorilonita, bentonita, silicato de aluminio magnesio, y atapulgita. Los polisacáridos solubles en agua han sido utilizados como agentes espesantes/gelificación durante muchos años. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son los extractos naturales de semillas y algas marinas o son derivados sintéticos de la celulosa. Ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero no están limitados a, la goma guar; poroto de la algarroba; carragenina; alginatos; metil celulosa; carboximetil celulosa de sodio (SCMC por sus siglas en idioma inglés); la hidroxietil celulosa (HEC por sus siglas en idioma inglés). Otros tipos de agentes anti-sedimentación se basan en almidones modificados,

poliacrilatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente de anti-sedimentación es la goma xantan.

Los microorganismos pueden causar la putrefacción de los productos formulados. Por lo tanto deben ser utilizados agentes de preservación para eliminar o reducir sus efectos. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no están limitados a: ácido propiónico y sus sal de sodio; ácido ascórbico y su sal de sodio o potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; la sal de sodio del ácido p-hidroxibenzoico; el metil p-hidroxibenzoato; y 1,2-benzisotiazolin-3-ona (BIT por sus siglas en idioma inglés).

La presencia de surfactantes, a menudo, causa que las formulaciones basadas en agua formen espuma durante las operaciones de mezclado en producción y en su aplicación por medio de un tanque vaporizador. Con el fin de reducir la tendencia a formar espuma, a menudo, se agregan agentes anti-espuma, tanto durante la etapa de producción como antes del llenado en las botellas. Por lo general, hay dos tipos de agentes anti-espuma, y ellos son las siliconas y las no siliconas. Las siliconas son, usualmente, emulsiones acuosas de dimetil polisiloxano, mientras que los

agentes anti-espumas que no son de siliconas son aceites insolubles en agua, tales como el octanol y el nonanol, o el sílice. En ambos casos, la función del agente anti-espuma es desplazar al surfactante de la interfaz aire-agua.

Los agentes "Verdes" (es decir, los adyuvantes, surfactantes, solventes) pueden reducir las huellas ambientales completas de las formulaciones de protección a las cosechas. Los agentes verdes son biodegradables y, por lo general, derivados de fuentes natural y/o sustentables, es decir, de fuentes de origen animal o de las plantas. Los ejemplos específicos son: los aceites vegetales, los aceites de semillas, y los ésteres de los mismos, también las alquil poliglucosidas alcóxiladas.

Para información adicional, ver *"Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations"* (Química y Tecnología de las Formulaciones Agroquímicas) editada por D.A. Knowles, derechos de autor 1998 para Kluwer Academic Publishers. Ver también *"Insecticides in Agricultural and Environment - Retrospects and Prospects"* (Insecticidas en la Agricultura y Medio Ambiente - Retrospectiva y Potencial) por A. S.

Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, derechos de autor 1998 para Springer-Verlag.

### PESTES

En general, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las pestes, por ejemplo, escarabajos, tijeretas, cucarachas, moscas. áfidos, insectos escamas, moscas blancas, saltamontes, hormigas, avispas, termitas, polillas, mariposas, piojos, saltamontes, langostas, grillos, pulgas, trips (insectos pequeños con alas), bristletails (insectos tisanuranos, sin alas), ácaros, garrapatas, nematodos, y sínfilos.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las pestes en los Filo Nematodos y/o Artrópodos.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las pestes en los Subfilos Crustáceos, Miriápodos, y/o Hexapodos.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las pestes en las Clases de Arácnidos, Sínfilos, y/o Insectos.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las pestes

de la Orden de Anopluros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Haematopinus* spp. (especie de), *Hoplopleura* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., y *Polyplax* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Haematopinus asini*, *Haematopinus suis*, *Linognathus setosus*, *Linognathus ovillus*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus*, y *Pthirus pubis*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas en la Orden de los Coleópteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Acanthoscelides* spp., *Agriotes* spp., *Anthonomus* spp., *Apion* spp., *Apogonia* spp., *Aulacofora* spp., *Bruchus* spp., *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp., *Ceutorhynchus* spp., *Chaetocnema* spp., *Colaspis* spp., *Ctenhielora* spp., *Curculio* spp., *Ciclocephala* spp., *Diabrotica* spp., *Hypera* spp., *Ips* spp., *Lyctus* spp., *Megascelis* spp., *Meligethes* spp., *Otiorhynchus* spp., *Pantomorus* spp., *Phyllofaga* spp., *Phyllotreta* spp., *Rhizotrogus* spp., *Rhynchites* spp., *Rhynchoforus* spp., *Scolytus* spp., *Sphenoforus* spp., *Sitophilus* spp., y *Tribolium* spp. En una lista no exhaustiva de especies

particulares incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides obtectus*, *Agrilus planipennis*, *Anoplofora glabripennis*, *Anthonomus grandis*, *Ataenius spretulus*, *Atomaria linearis*, *Bothynoderes punctiventris*, *Bruchus pisorum*, *Callosobruchus maculatus*, *Carpophilus hemipterus*, *Cassida vittata*, *Cerotoma trifurcata*, *Ceutorhynchus assimilis*, *Ceutorhynchus napi*, *Conoderus scalaris*, *Conoderus stigmosus*, *Conotrachelus nenuphar*, *Cotinis nitida*, *Crioceris asparagi*, *Cryptolestes ferrugineus*, *Cryptolestes pusillus*, *Cryptolestes turcicus*, *Cylindrocopturus adpersus*, *Deporaus marginatus*, *Dermestes lardarius*, *Dermestes maculatus*, *Epilachna varivestis*, *Faustinus cubae*, *Hylobius pales*, *Hypera postica*, *Hypothenemus hampei*, *Lasioderma serricorne*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Liogenys fuscus*, *Liogenys suturalis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Maecolaspis joliveti*, *Melanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Oberea brevis*, *Oberea linearis*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus mercator*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Oulema melanopus*, *Oulema oryzae*, *Phyllofaga cuyabana*, *Popillia japonica*, *Prostephanus truncatus*, *Rhyzopertha dominica*, *Sitona lineatus*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*,

*Sitophilus zeamais*, *Stegobium panhieloum*, *Tribolium castaneum*, *Tribolium confusum*, *Trogoderma variabile*, y *Zabrus tenebrioides*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Dermápteros.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Blatarios. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis*, y *Supella longipalpa*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Dípteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Aedes* spp., *Agromyza* spp., *Anastrepha* spp., *Anopheles* spp., *Bactrocera* spp., *Ceratitis* spp., *Chrysops* spp., *Cochliomyia* spp., *Contarinia* spp., *Culex* spp., *Dasineura* spp., *Delia* spp., *Drosophila* spp., *Fannia* spp., *Hylemyia* spp., *Liriomyza* spp., *Musca* spp.,

145

*Phorbia* spp., *Tabanus* spp., y *Tipula* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Agromyza frontella*, *Anastrepha suspensa*, *Anastrepha ludens*, *Anastrepha obliqua*, *Bactrocera cucurbitae*, *Bactrocera dorsalis*, *Bactrocera invadens*, *Bactrocera zonata*, *Ceratitis capitata*, *Dasineura brassicae*, *Delia platura*, *Fannia canicularis*, *Fannia scalaris*, *Gasterofilus intestinalis*, *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans*, *Hypoderma lineatum*, *Liriomyza brassicae*, *Melofagus ovinus*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Oestrus ovis*, *Oscinella frit*, *Pegomya betae*, *Psila rosae*, *Rhagoletis cerasi*, *Rhagoletis pomonella*, *Rhagoletis mendax*, *Sitodiplosis mosellana*, y *Stomoxys calcitrans*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Hemípteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrofora* spp., *Aphis* spp., *Bemisia* spp., *Ceroplastes* spp., *Chionaspis* spp., *Chrysomphalus* spp., *Coccus* spp., *Empoasca* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lagynotomus* spp., *Lygus* spp., *Macrosiphum* spp., *Nephotettix* spp., *Nezara* spp.,

146

*Philaenus* spp., *Phytocoris* spp., *Piezodorus* spp.,  
*Planococcus* spp., *Pseudococcus* spp., *Rhopalosiphum*  
spp., *Saissetia* spp., *Therioaphis* spp., *Toumeyella*  
spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes* spp., *Triatoma*  
spp. y *Unaspis* spp. En una lista no exhaustiva de  
especies particulares incluye, pero no se limita a,  
*Acrosternum* hilare, *Acyrtosiphon* pisum, *Aleyrodes*  
*proletella*, *Aleurodicus* dispersus, *Aleurothrixus*  
*floccosus*, *Amrasca* biguttula biguttula, *Aonidiella*  
*aurantii*, *Aphis* gossypii, *Aphis* glycines, *Aphis* pomi,  
*Aulacorthum* solani, *Bemisia* argentifolii, *Bemisia*  
*tabaci*, *Blissus* leucopterus, *Brachycorynella*  
*asparagi*, *Brevennia* rehi, *Brevicoryne* brassicae,  
*Calocoris* norvegicus, *Ceroplastes* rubens, *Cimex*  
*hemipterus*, *Cimex* lectularius, *Dagbertus* fasciatus,  
*Dichelops* furcatus, *Diuraphis* noxia, *Diaphorina*  
*citri*, *Dysaphis* plantaginea, *Dysdercus* suturellus,  
*Edessa* meditabunda, *Eriosoma* lanigerum, *Eurygaster*  
*maura*, *Euschistus* heros, *Euschistus* servus,  
*Helopeltis* antonii, *Helopeltis* theivora, *Hielorya*  
*purchasi*, *Idioscopus* nitidulus, *Laodelphax*  
*striatellus*, *Leptocorisa* oratorius, *Leptocorisa*  
*varicornis*, *Lygus* hesperus, *Maconellicoccus* hirsutus,  
*Macrosiphum* euphorbiae, *Macrosiphum* granarium,

*Macrosiphum rosae*, *Macrosteles quadrilineatus*,  
*Mahanarva frimbiolata*, *Metopolofium dirhodum*, *Mictis*  
*longicornis*, *Myzus persicae*, *Nephotettix cinctipes*,  
*Neurocolpus longirostris*, *Nezara viridula*,  
*Nilaparvata lugens*, *Parlatoria pergandi*, *Parlatoria*  
*ziziphi*, *Peregrinus maidis*, *Phylloxera vitifoliae*,  
*Physokermes phieloe*, *Phytocoris californicus*,  
*Phytocoris relativus*, *Piezodorus guildinii*,  
*Poecillocapsus lineatus*, *Psallus vaccinicola*,  
*Pseudacysta perseae*, *Pseudococcus brevipes*,  
*Quadraspidiotus perniciosus*, *Rhopalosiphum maidis*,  
*Rhopalosiphum padi*, *Saissetia oleae*, *Scaptocoris*  
*castanea*, *Schizaphis graminum*, *Sitobion avenae*,  
*Sogatella furcifera*, *Trialeurodes vaporariorum*,  
*Trialeurodes abutiloneus*, *Unaspis yanonensis*, y *Zulia*  
*entrerriana*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Himenópteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Acromyrmex* spp., *Atta* spp., *Camponotus* spp., *Diprion* spp., *Formica* spp., *Monomorium* spp., *Neodiprion* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Polistes* spp., *Solenopsis* spp., *Vespula* spp., y *Xylocopa* spp. En una lista no

exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Athalia rosae*, *Atta texana*, *Iridomyrmex humilis*, *Monomorium minimum*, *Monomorium pharaonis*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis molesta*, *Solenopsis richtery*, *Solenopsis xyloni*, y *Tapinoma sessile*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Isópteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Coptotermes* spp., *Cornitermes* spp., *Cryptotermes* spp., *Heterotermes* spp., *Kalotermes* spp., *Incisitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Marginitermes* spp., *Microcerotermes* spp., *Procornitermes* spp., *Reticulitermes* spp., *Schedorhinotermes* spp., y *Zootermopsis* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Coptotermes curvignathus*, *Coptotermes frenchi*, *Coptotermes formosanus*, *Heterotermes aureus*, *Microtermes obesi*, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes grassei*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes hageni*, *Reticulitermes hesperus*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes speratus*, *Reticulitermes tibialis*, y *Reticulitermes virginicus*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Lepidópteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Adoxophyes* spp., *Agrotis* spp., *Argyrotaenia* spp., *Cacoecia* spp., *Caloptilia* spp., *Chilo* spp., *Chrysodeixis* spp., *Colias* spp., *Crambus* spp., *Diaphania* spp., *Diatraea* spp., *Earias* spp., *Ephestia* spp., *Epimecis* spp., *Feltia* spp., *Gortyna* spp., *Helicpor* más de pa spp., *Heliothis* spp., *Indarbela* spp., *Lithocolletis* spp., *Loxagrotis* spp., *Malacosoma* spp., *Peridroma* spp., *Phyllonorycter* spp., *Pseudaletia* spp., *Sesamia* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp., y *Yponomeuta* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Achaea janata*, *Adoxophyes orana*, *Agrotis ipsilon*, *Alabama argillacea*, *Amorbia cuneana*, *Amyelois transitella*, *Anacamptodes defectaria*, *Anarsia lineatella*, *Anomis sabulifera*, *Anticarsia gemmatalis*, *Archips argyrospila*, *Archips rosana*, *Argyrotaenia citrana*, *Autographa gamma*, *Bonagota cranaodes*, *Borbo cinnara*, *Bucculatrix thurberiella*, *Capua reticulana*, *Carposina niponensis*, *Chlumetia transversa*, *Choristoneura rosaceana*, *Cnaphalocrocis*

*medinalis*, *Conopomorpha cramerella*, *Cossus cossus*,  
*Cydia caryana*, *Cydia funebrana*, *Cydia molesta*, *Cydia*  
*nigricana*, *Cydia pomonella*, *Darna diducta*, *Diatraea*  
*saccharalis*, *Diatraea grandiosella*, *Earias insulana*,  
*Earias vittella*, *Ecdytolofa aurantianum*, *Elasmopalpus*  
*lignosellus*, *Ephestia cautella*, *Ephestia elutella*,  
*Ephestia kuehniella*, *Epinotia aporema*, *Epiphyas*  
*postvittana*, *Erionota thrax*, *Eupoecilia ambiguella*,  
*Euxoa auxiliaris*, *Grapholita molesta*, *Hedylepta*  
*indicata*, *Helicpor más de pa armigera*, *Helicpor más*  
*de pa zea*, *Heliothis virescens*, *Hellula undalis*,  
*Keiferia lycopersihelolla*, *Leucinodes orbonalis*,  
*Leucoptera coffeella*, *Leucoptera malifoliella*,  
*Lobesia botrana*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria*  
*dispar*, *Lyonetia clerkella*, *Mahasena corbetti*,  
*Mamestra brassicae*, *Maruca testulalis*, *Metisa plana*,  
*Mythimna unipuncta*, *Neoleucinodes elegantalis*,  
*Nymphula depunctalis*, *Operophtera brumata*, *Ostrinia*  
*nubilalis*, *Oxidia vesulia*, *Pandemis cerasana*,  
*Pandemis heparana*, *Papilio demodocus*, *Pectinofora*  
*gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Perileucoptera*  
*coffeella*, *Ftorimaea operculella*, *Phyllocnistis*  
*citrella*, *Pieris rapae*, *Plathypena scabra*, *Plodia*  
*interpunctella*, *Plutella xylostella*, *Polychrosis*

viteana, *Prays endocarpa*, *Prays oleae*, *Pseudaletia unipuncta*, *Pseudoplusia includens*, *Rachiplusia nu*, *Scirpofaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Sesamia nonagrioides*, *Setora nitens*, *Sitotroga cerealella*, *Sparganothis pilleriana*, *Spodoptera exigua*, *Spodoptera frugiperda*, *Spodoptera eridania*, *Thecla basilides*, *Tineola bisselliella*, *Trichoplusia ni*, *Tuta absoluta*, *Zeuzera coffeae*, y *Zeuzera pirina*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Malófagos. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Anaticola* spp., *Bovicola* spp., *Chelopistes* spp., *Goniodes* spp., *Menacanthus* spp., y *Trichodectes* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Bovicola bovis*, *Bovicola caprae*, *Bovicola ovis*, *Chelopistes meleagridis*, *Goniodes dissimilis*, *Goniodes gigas*, *Menacanthus straminaus*, *Menopon gallinae*, y *Trichodectes canis*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Ortópteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a,

*Melanoplus* spp., y *Pterofylla* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Anabrus simplex*, *Gryllotalpa africana*, *Gryllotalpa australis*, *Gryllotalpa brachyptera*, *Gryllotalpa hexadactyla*, *Locusta migratoria*, *Microcentrum retinerve*, *Schistocerca gregaria*, y *Scudderia furcata*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Sifonápteros. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Ceratofyllus gallinae*, *Ceratofyllus niger*, *Ctenocephaluros canis*, *Ctenocephaluros felis*, y *Pulex irritans*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Tisanopteros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Caliothrips* spp., *Frankliniella* spp., *Scirtothrips* spp., y *Thrips* spp. En una lista no exhaustiva de particular sp. incluye, pero no se limita a, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella schultzei*, *Frankliniella williamsi*, *Heliothrips haemorrhoidalis*, *Rhipiphorothrips*

*cruentatus*, *Scirtothrips citri*, *Scirtothrips dorsalis*, y *Taeniothrips rhopalantennalis*, *Thrips hawaiiensis*, *Thrips nigropilosus*, *Thrips orientalis*, *Thrips tabaci*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Tisanuros. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Lepisma* spp. y *Thermobia* spp.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Acarinos. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Acarus* spp., *Aculops* spp., *Boophilus* spp., *Demodex* spp., *Dermacentor* spp., *Epitrimerus* spp., *Eriofyes* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp., *Panonychus* spp., *Rhizoglyphus* spp., y *Tetranychus* spp. En una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acarapis woodi*, *Acarus siro*, *Aceria mangiferae*, *Aculops lycopersici*, *Aculus pelekassi*, *Aculus schlechtendali*, *Amblyomma americanum*, *Brevipalpus obovatus*, *Brevipalpus phoenicis*, *Dermacentor variabilis*, *Dermatofagoides pteronyssinus*, *Eotetranychus carpini*, *Notoedres cati*,

*Oligonychus coffeae*, *Oligonychus ilicis*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Rhiphielophalus sanguineus*, *Sarcoptes scabiei*, *Tegolofus perseafloreae*, *Tetranychus urticae*, y *Varroa destructor*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de la Orden de los Sifilios. En una lista no exhaustiva de particular sp. incluye, pero no se limita a, *Scutigerella immaculata*.

En otra realización, las moléculas de la Fórmula uno pueden ser utilizadas para controlar las plagas de Filos Nematodos. En una lista no exhaustiva de interés general, pero no se limita a, *Aphelenchoides* spp., *Belonolaimus* spp., *Criconemella* spp., *Ditylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Hirschmanniella* spp., *Hoplolaimus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., y *Radofolus* spp. En una lista no exhaustiva de particular sp. incluye, pero no se limita a, *Dirofilaria immitis*, *Heterodera zeae*, *Meloidogyne incognita*, *Meloidogyne javanica*, *Onchocerca volvulus*, *Radofolus similis*, y *Rotylenchulus reniformis*.

Para una información adicional consultar "HANDBOOK DE PEST CONTROL - THE BEHAVIOR, LIFE HISTORY, Y CONTROL DE HOUSEHOLD PESTES" (El Manual del Control de las Plagas - El comportamiento, Historia de Vida y Control de las Plagas Caseras) por Arnold Mallis, 9ª Edición, derechos de autor 2004 por GIE Media Inc.

#### APLICACIONES

Las moléculas de la Fórmula uno son, por lo general, utilizadas en cantidades desde aproximadamente 0,01 gramos por hectárea hasta aproximadamente 5000 gramos por hectárea para proporcionar el control. Cantidades desde aproximadamente 0,1 gramos por hectárea hasta aproximadamente 500 gramos por hectárea son, por lo general, preferidas y cantidades desde aproximadamente 1 gramo por hectárea hasta aproximadamente 50 gramos por hectárea son por lo general más preferidas.

El área a la cual la molécula de la Fórmula uno se aplica puede ser cualquier área habitada (o puede ser habitada o recorrida por) una plaga, por ejemplo: donde los cultivos, los árboles, las frutas, los cereales, las especies forrajeras, la vid, el césped y las plantas ornamentales están creciendo; donde

residen los animales domésticos; las superficies interiores o exteriores de los edificios (tales como los lugares donde se almacenan los granos), los materiales de construcción utilizados en la construcción (como la madera impregnada), y el suelo alrededor de los edificios. Áreas de cultivo particulares, para usar una molécula de la Fórmula Uno son aquellas áreas en las que las manzanas, maíz, girasol, algodón, soya, canola, trigo, arroz, sorgo, cebada, avena, papa, naranja, alfalfa, lechuga, fresas, tomates, pimientos, las crucíferas, las peras, el tabaco, las almendras, la remolacha de azúcar, frijol y otros cultivos de valor están creciendo o las semillas de los mismos que van a ser plantados. También es ventajoso el uso del sulfato de aluminio con una molécula de la Fórmula Uno en el cultivo de las diferentes plantas.

El control de plagas en general significa que las poblaciones de plagas, la actividad de las plagas, o ambas, se reducen a un área. Esto puede ocurrir cuando: las poblaciones de plagas son rechazados de una zona, cuando las plagas se encuentran incapacitadas en o alrededor de un área, o las plagas son exterminadas, en su totalidad o en parte, en o

alrededor de un área. Por supuesto, una combinación de estos resultados puede ocurrir. En general, las poblaciones de plagas, la actividad, o ambas cosas son deseables para reducir más del cincuenta por ciento, preferiblemente más del 90 por ciento. En general, la zona no está en o sobre un ser humano y, en consecuencia, el lugar es generalmente un área de no-humanos.

Las moléculas de la Fórmula Uno se pueden utilizar en las mezclas, aplicar de forma simultánea o secuencial, solas o con otros compuestos para mejorar el vigor de las plantas (por ejemplo, para hacer crecer un mejor sistema de raíces, para resistir mejor a las condiciones estresantes del crecimiento). Tales otros compuestos son, por ejemplo, los compuestos que modulan los receptores de la planta de etileno, en particular 1-metilciclopropeno (también conocido como 1-MCP).

Las moléculas de la Fórmula Uno se pueden aplicar a las porciones de las hojas y a la porción de fructificación de las plantas para controlar las plagas. Las moléculas, van a tanto entrar en contacto directo con la plaga, o la plaga va a consumir los pesticidas cuando se come las hojas, la masa de la

fruta, o la extracción de la savia, que contiene el pesticida. Las moléculas de la Fórmula Uno también se pueden aplicar al suelo, y cuando se aplican de esta manera, la raíz y el tallo de alimentación de las plagas se pueden controlar. Las raíces pueden absorber una molécula tomándola hacia arriba en las porciones de las hojas de la planta para controlar las plagas que se alimentan mascando arriba de la tierra y las pestes que se alimentan de la savia.

Por lo general, con referencia a los cebos, los mismos se colocan en el suelo, donde, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con, y/o se sienten atraídas por el cebo. Los cebos también se pueden aplicar a una superficie de un edificio, (horizontal, vertical, o superficie de la pendiente) donde, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas, pueden entrar en contacto con, y/o ser atraídas por el cebo. Los cebos pueden contener una molécula de la Fórmula Uno.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser encapsuladas en el interior, o se colocan en la superficie de una cápsula. El tamaño de las cápsulas puede variar de tamaño nanométrico (alrededor de 100

a 900 nanómetros de diámetro) de tamaño micrométrico (alrededor de 10 a 900 micras de diámetro).

Debido a la capacidad única de los huevos de algunas plagas para resistir a ciertos pesticidas, la aplicación repetida de las moléculas de la Fórmula Uno puede ser deseable para controlar las larvas recién emergidas.

El movimiento sistémico de los pesticidas en las plantas puede ser utilizado para controlar las plagas en una porción de la planta mediante la aplicación (por ejemplo, de la pulverización de una zona) de las moléculas de la Fórmula Uno a una parte diferente de la planta. Por ejemplo, el control de los insectos que se alimentan de las hojas se puede lograr mediante el riego por goteo o la aplicación del surco, al tratar el suelo mojándolo, por ejemplo, antes o después de la siembra, o por el tratamiento de las semillas de una planta antes de la siembra.

El tratamiento de las semillas se puede aplicar a todo tipo de semillas, incluyendo aquellas, de donde van a germinar las plantas modificadas genéticamente para expresar los rasgos especializados. Ejemplos representativos incluyen las proteínas que expresan tóxico para las plagas de los invertebrados, tales

como el *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, las que expresan resistencia a los herbicidas, como la semilla "Roundup Ready", o aquellas con genes foráneos "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a los herbicidas, mejora en la nutrición, resistencia a la sequía, o cualquier otra características beneficiosas. Además, estos tratamientos de semillas con las moléculas de la Fórmula Uno pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para resistir mejor a las condiciones estresantes de crecimiento. Esto se traduce en una mejor salud, en plantas más vigorosas, lo que puede dar lugar a mayores rendimientos en la cosecha. Por lo general, alrededor de 1 gramo de las moléculas de la Fórmula Uno hasta alrededor de 500 gramos por cada 100.000 semillas se espera que ofrezcan buenas prestaciones, cantidades de aproximadamente 10 gramos a 100 gramos por cada 100.000 semillas se espera que ofrezcan mejores beneficios y montos de alrededor de 25 gramos a cerca de 75 gramos por cada 100.000 semillas se espera que proporcionen beneficios aún mejores.

Debería ser evidente que las moléculas de la Fórmula Uno puedan ser usadas en, o alrededor de las

plantas modificadas genéticamente para expresar rasgos especializados, como el *Bacillus thuringiensis* o las toxinas insecticidas, o aquellas que expresan resistencia a los herbicidas, o aquellas con genes foráneos "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a los herbicidas, mejora de la nutrición, o cualquier otra características benéficas.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de los endoparásitos y los ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo del mantenimiento del animal no humano. Las moléculas de la Fórmula Uno se aplican, por ejemplo, por administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, por la aplicación tópica en forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, vertido, marcando con manchas, o en polvo, y por la administración parenteral en forma de, por ejemplo, una inyección.

Las moléculas de la Fórmula Uno también se pueden emplear de manera ventajosa en la cría de ganado, por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, cerdos, pollos y gansos. También pueden emplearse ventajosamente en animales domésticos, tales como caballos, perros y

gatos. Determinadas plagas para el control serían las pulgas y las garrapatas que son molestas para estos animales. Las formulaciones adecuadas se administran por vía oral a los animales con el agua para beber, o con el alimento. Las dosis y formulaciones adecuadas dependerán de la especie.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser empleadas en los métodos terapéuticos para el cuidado de la salud humana. Tales métodos incluyen, pero están limitados a, la administración oral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, bebidas, gránulos, y por aplicación dérmica.

Las plagas en todo el mundo han estado migrando a nuevos entornos (para tales plagas) y, posteriormente, se han convertido en una nueva especie invasora en tal nuevo entorno. Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en tales nuevas especies invasoras para su control en tal nuevo medio ambiente.

Las moléculas de la Fórmula Uno también se pueden utilizar en una zona donde las plantas, tales como los cultivos, están creciendo (por ejemplo, antes de la plantación, siembra, pre-cosecha), y donde hay bajos niveles (incluso sin la presencia real) de las

163

plagas que puedan comercialmente dañar tales plantas. El uso de estas moléculas en la zona, tiene como finalidad beneficiar a las plantas que se cultivan en la zona. Estos beneficios, pueden incluir, pero no se limitan a, la mejora de la salud de una planta, mejora del rendimiento de una planta (por ejemplo, aumento de la biomasa y/o el aumento del contenido de los ingredientes valiosos), mejora del vigor de una planta (por ejemplo, el crecimiento de las plantas mejoradas y/o las hojas más verdes), mejora de la calidad de una planta (por ejemplo, mejora del contenido o la composición de ciertos ingredientes), y mejora de la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico de la planta.

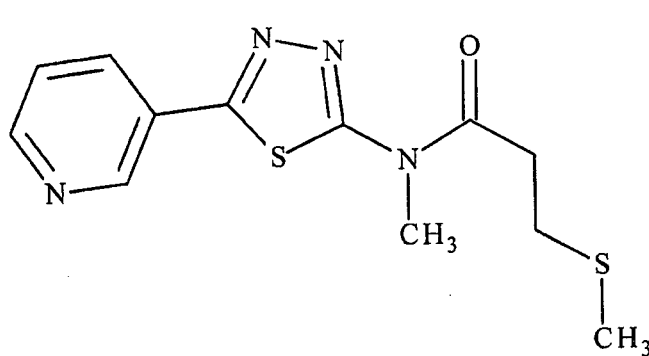
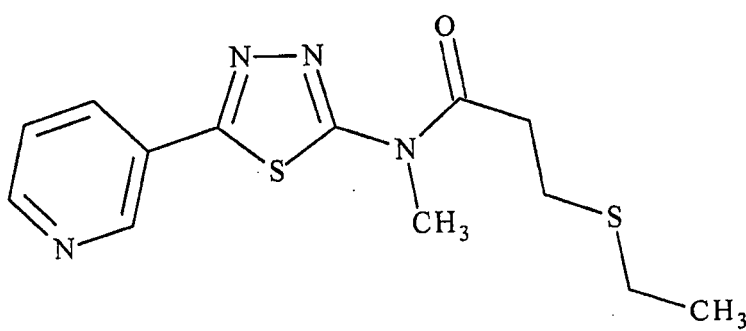
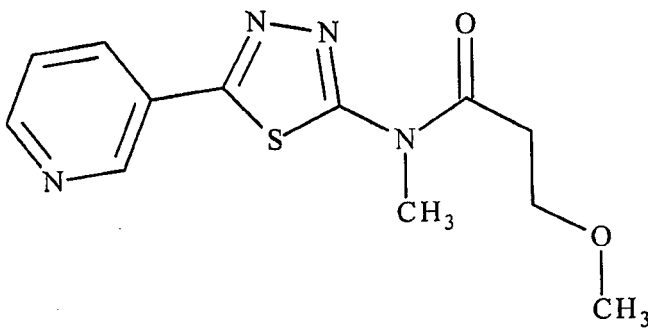
Antes de que un pesticida pueda ser usado o vendido comercialmente, tal pesticida se somete a largos procesos de evaluación por diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Los requisitos de grandes volúmenes de datos son especificados por las autoridades reguladoras y deben ser abordados a través de la generación de datos y la presentación por el titular del producto o por un tercero en nombre del registrante del producto, a menudo usando

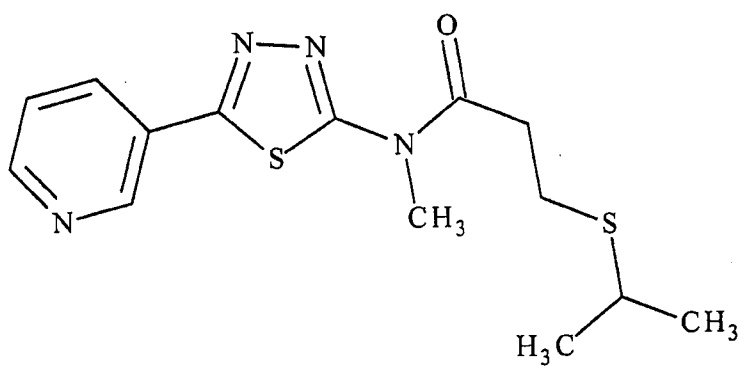
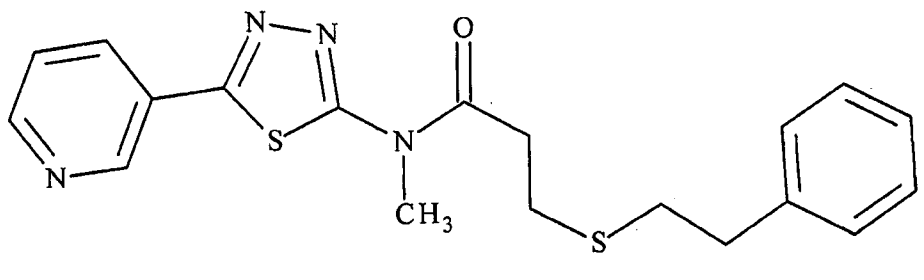
una computadora con una conexión a la World Wide Web. Estas autoridades gubernamentales luego examinarán los datos y si se concluye con la determinación de seguridad, proporcionan al usuario o vendedor potencial con la aprobación del registro del producto. A partir de entonces, en esa localidad, donde se concede el registro del producto y se lo soporta, tal usuario o vendedor puede usar o vender tales plaguicidas.

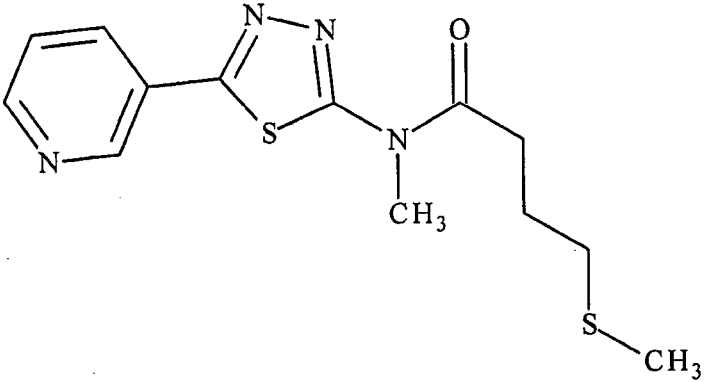
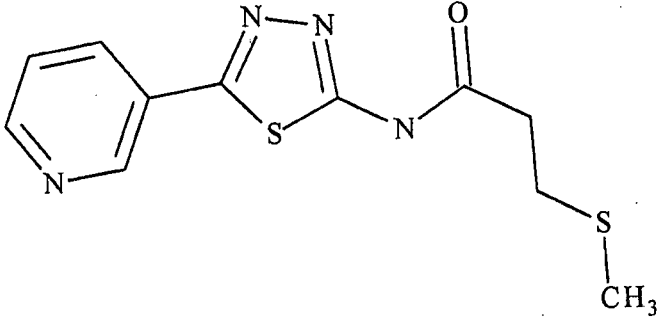
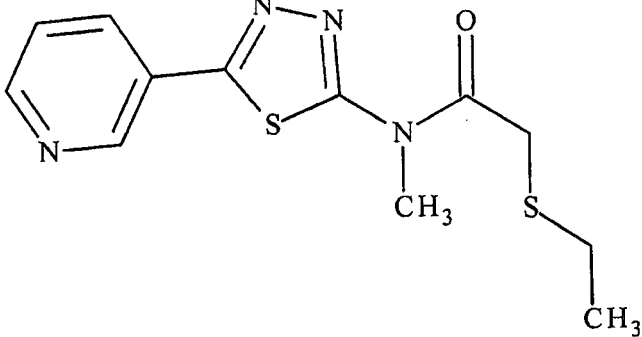
Una molécula de acuerdo con la Fórmula Uno puede ser analizada para determinar su eficacia contra las plagas. Por otra parte, la modalidad de los estudios de la acción puede llevarse a cabo para determinar si dicha molécula tiene un modo de acción diferente al de los otros pesticidas. A partir de entonces, tales los datos obtenidos pueden ser difundidos, como por ejemplo por Internet a terceros.

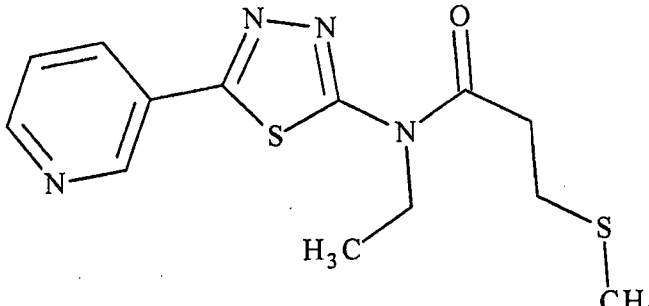
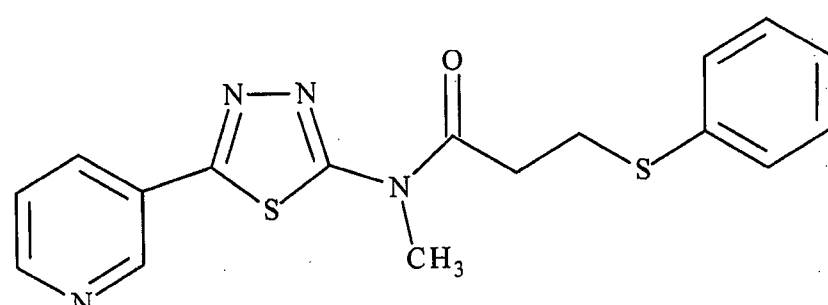
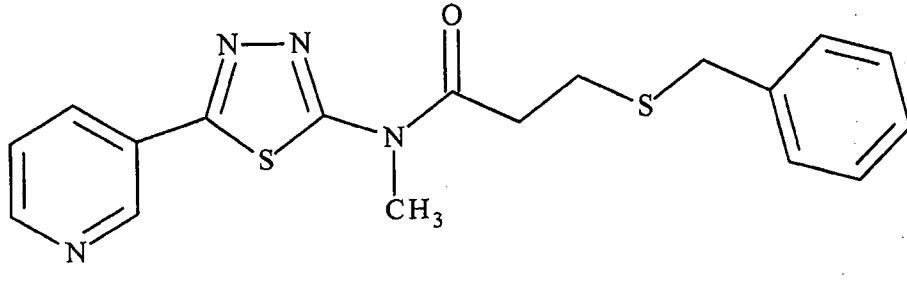
Los títulos en este documento son sólo por comodidad y no deben utilizarse para interpretar ninguna parte del presente documento.

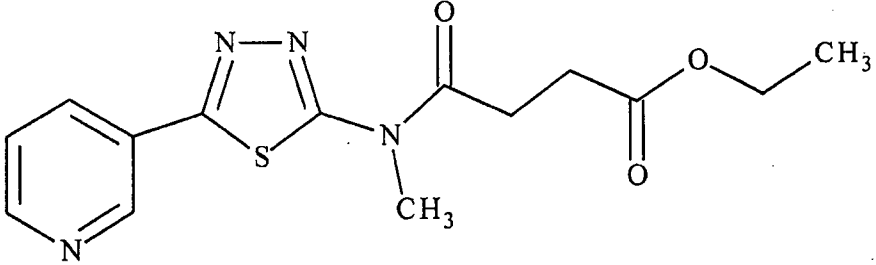
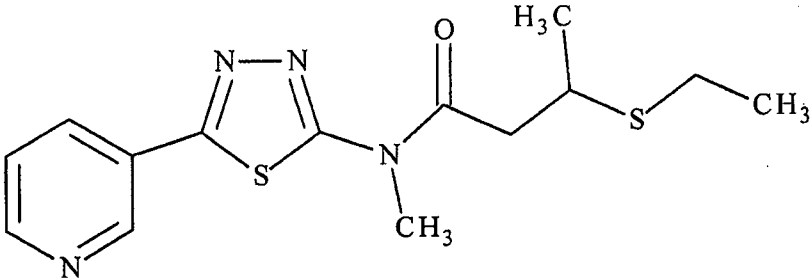
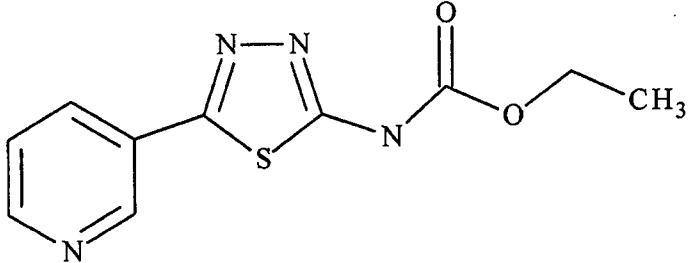
SECCIÓN DE LAS TABLASTABLA 1. Compuesto número y Estructura

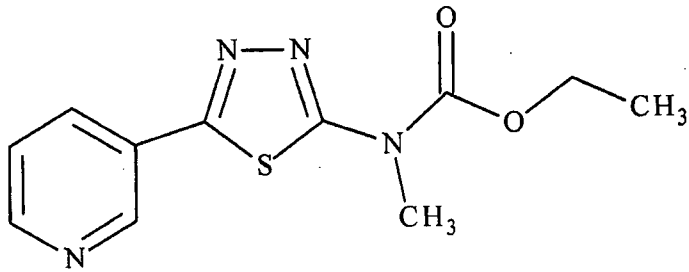
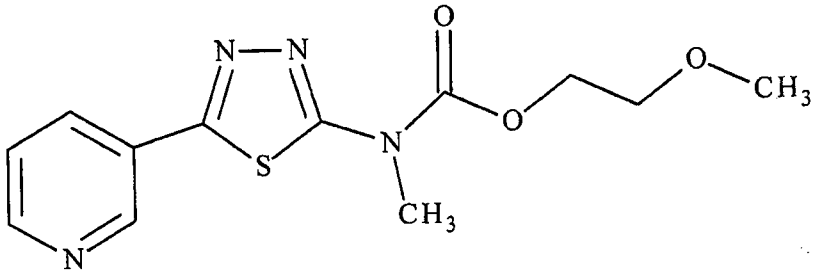
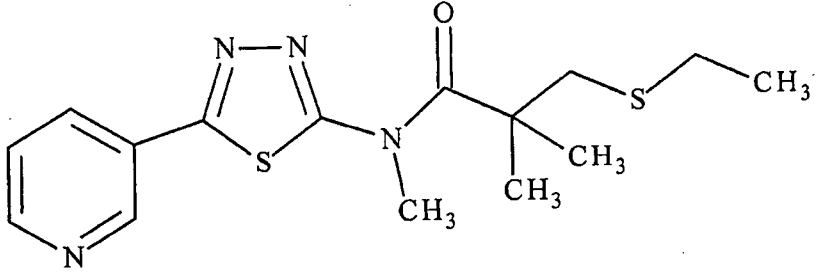
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                 | <br><chem>CN(C(=O)CCSC)c1sc(C2=CN=CC=C2)n1</chem> |
| 2                 | <br><chem>CN(C(=O)CCS)c1sc(C2=CN=CC=C2)n1</chem> |
| 3                 | <br><chem>CN(C(=O)CO)c1sc(C2=CN=CC=C2)n1</chem>  |

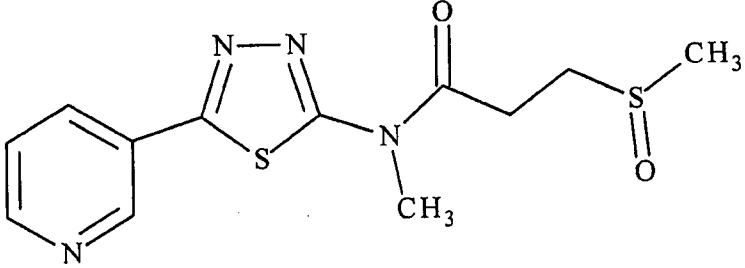
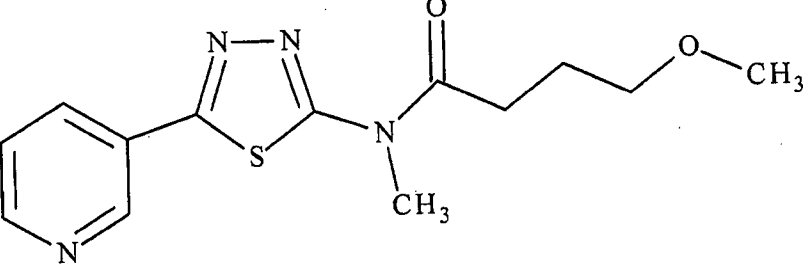
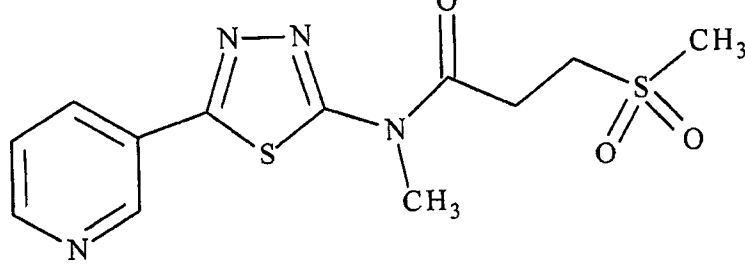
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                |
| 4                 |  <chem>CN(C(=O)CCSC(C)C)c1sc2nnc2c1c3ccncc3</chem>         |
| 5                 |  <chem>CN(C(=O)CCSCCC1=CC=CC=C1)c1sc2nnc2c1c3ccncc3</chem> |

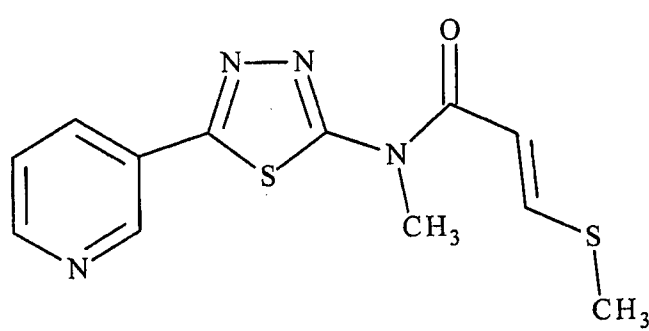
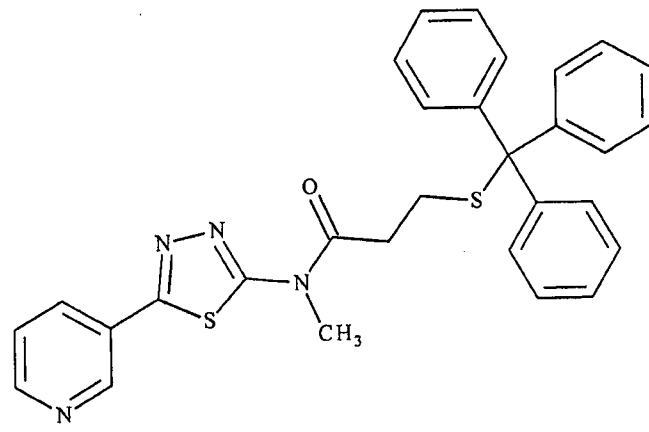
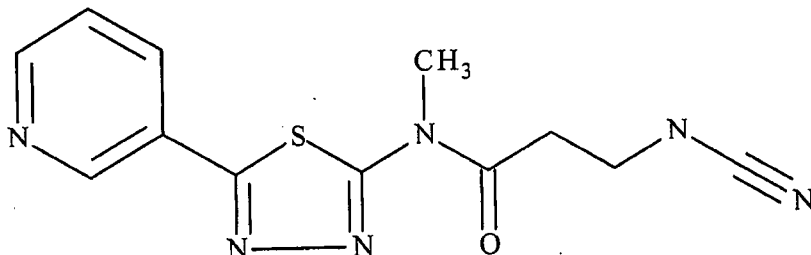
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6                 | <br><chem>CSCCC(=O)N(C)c1sc2ncnc2c1-c3ccncc3</chem>  |
| 7                 | <br><chem>CSCCC(=O)Nc1sc2ncnc2c1-c3ccncc3</chem>    |
| 8                 | <br><chem>CCSCC(=O)N(C)c1sc2ncnc2c1-c3ccncc3</chem> |

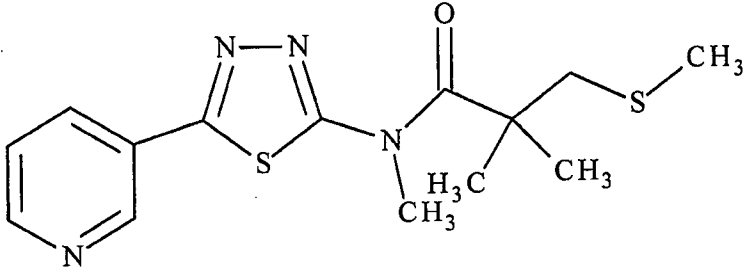
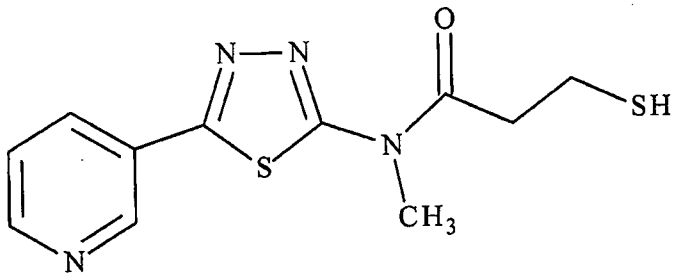
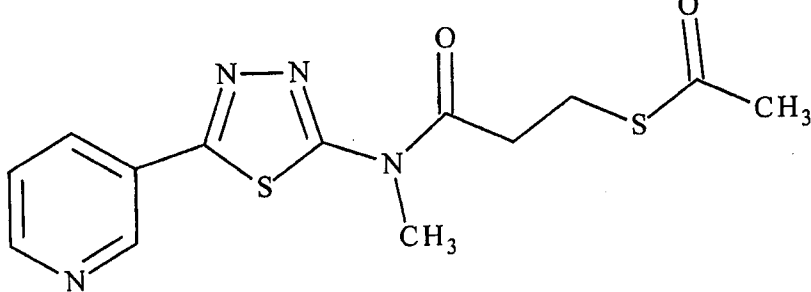
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                 |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9                 | <br><chem>CCCC(=O)N(Cc1nnnc1c2ccncc2)SC</chem>           |
| 10                | <br><chem>CCC(=O)N(Cc1nnnc1c2ccncc2)SCc3ccccc3</chem>  |
| 11                | <br><chem>CCC(=O)N(Cc1nnnc1c2ccncc2)SCCc3ccccc3</chem> |

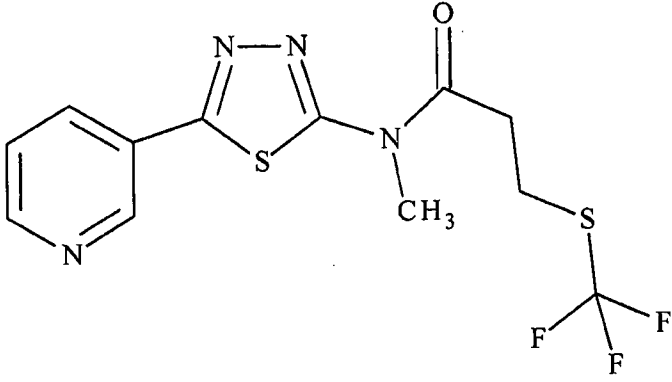
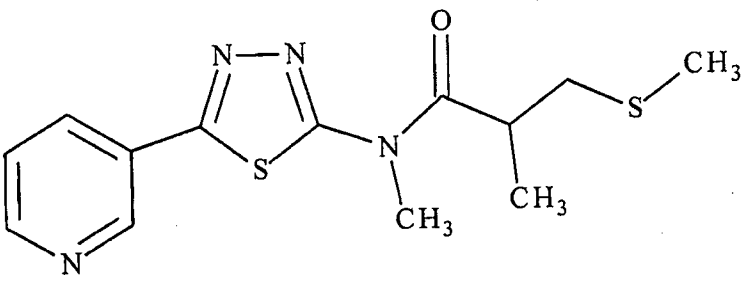
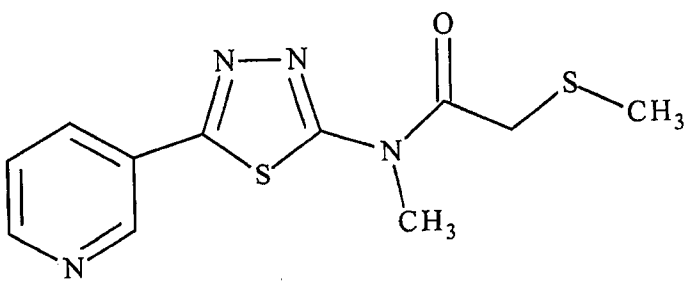
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 12                |    |
| 13                |  |
| 14                |  |

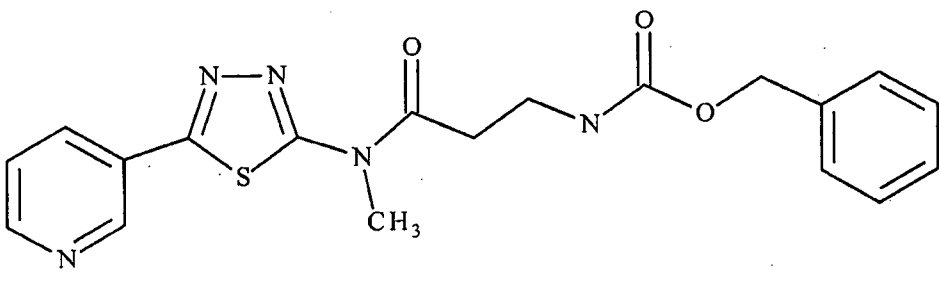
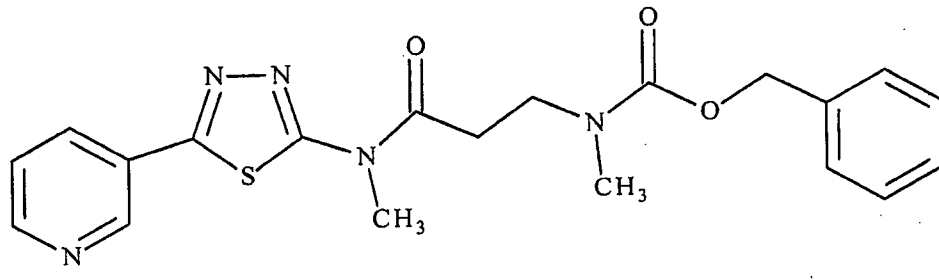
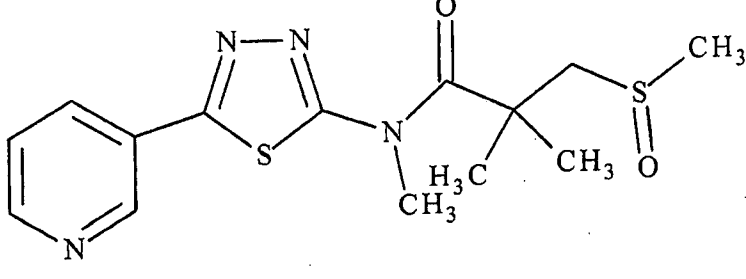
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                               |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15                |  <chem>CCOC(=O)Nc1nc2ccncc2s1c3ccncc3</chem>           |
| 16                |  <chem>COCOC(=O)Nc1nc2ccncc2s1c3ccncc3</chem>        |
| 17                |  <chem>CCSCC(C)(C)C(=O)Nc1nc2ccncc2s1c3ccncc3</chem> |

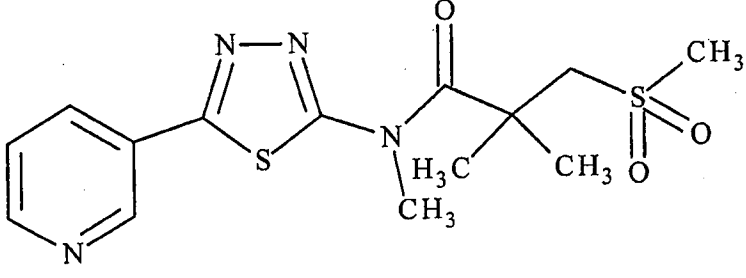
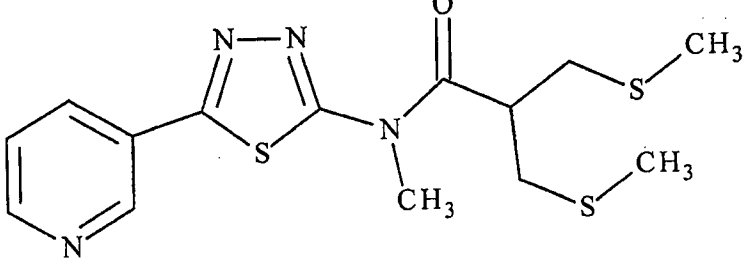
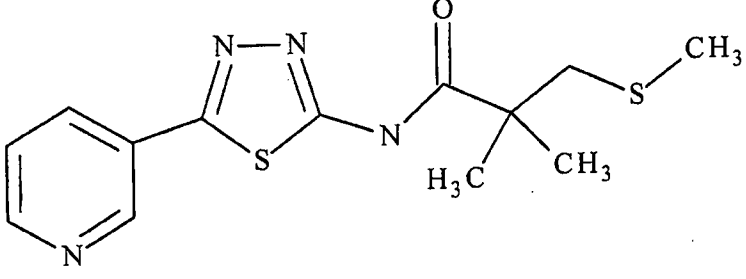
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18                | <br><chem>CCS(=O)(=O)CCC(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem>  |
| 19                | <br><chem>COCOC(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem>         |
| 20                | <br><chem>CS(=O)(=O)CCC(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem> |

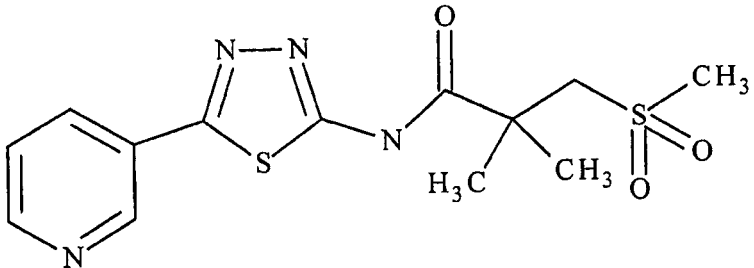
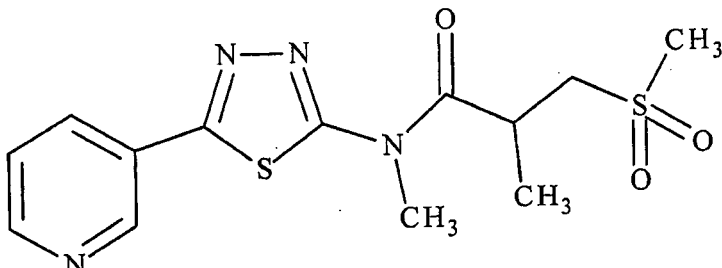
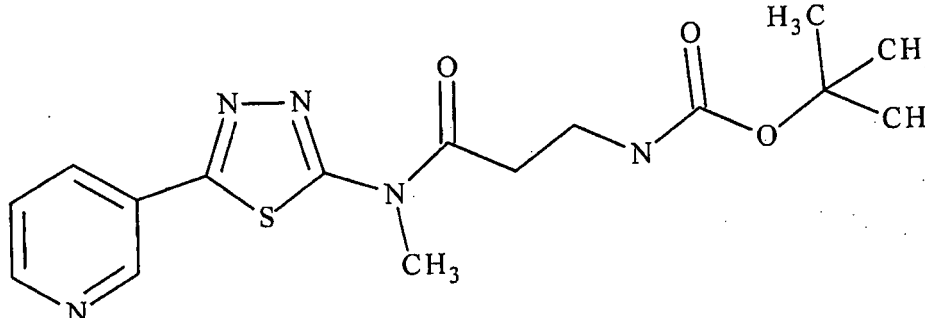
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                                          |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21                | <br><chem>CN(C(=O)/C=C/SC)C1=NC2=CC=CC=C2S1=N=N</chem>                            |
| 22                | <br><chem>CN(C(=O)CCSC(c1ccccc1)(c2ccccc2)c3ccccc3)C1=NC2=CC=CC=C2S1=N=N</chem> |
| 23                | <br><chem>CN(C(=O)CCN#N)C1=NC2=CC=CC=C2S1=N=N</chem>                            |

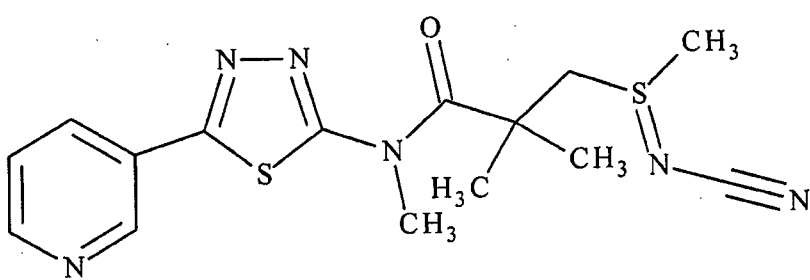
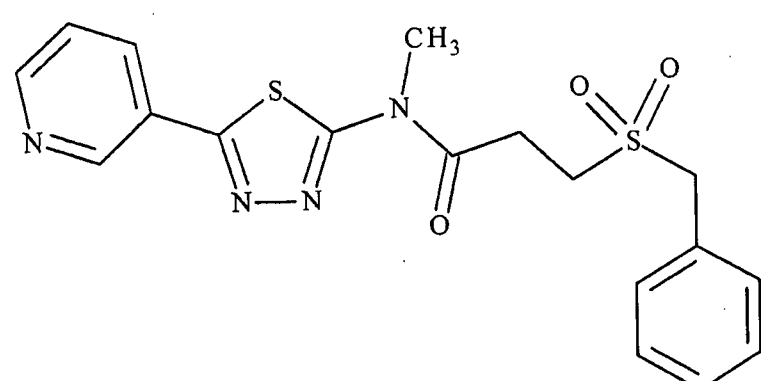
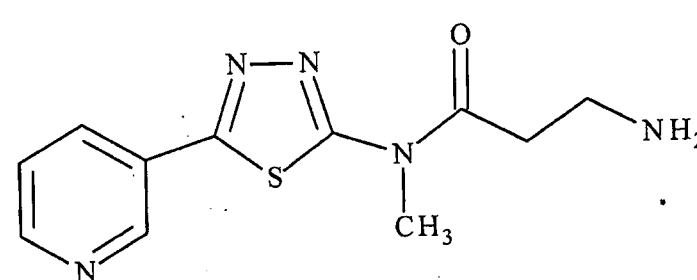
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24                | <br><chem>CCSCC1(C)C(=O)N(C2=NC=C(C3=NC=CC=N3)S2)C1=O</chem>   |
| 25                | <br><chem>SCCCC(=O)N(C4=NC=C(C5=NC=CC=N5)S4)C=O</chem>       |
| 26                | <br><chem>CC(=O)SCCCC(=O)N(C4=NC=C(C5=NC=CC=N5)S4)C=O</chem> |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27                | <br><chem>CN(C(=O)CCSC(F)(F)F)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem> |
| 28                | <br><chem>CN(C(=O)C(C)CS)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem>     |
| 29                | <br><chem>CN(C(=O)CS)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem>         |

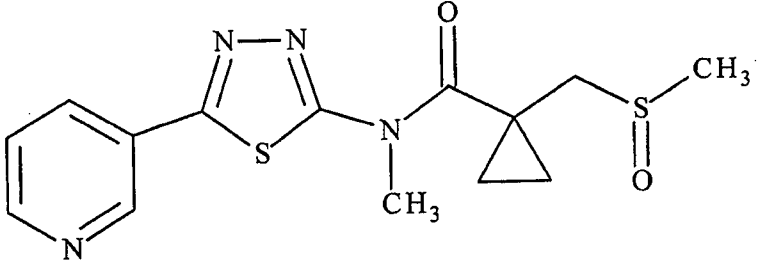
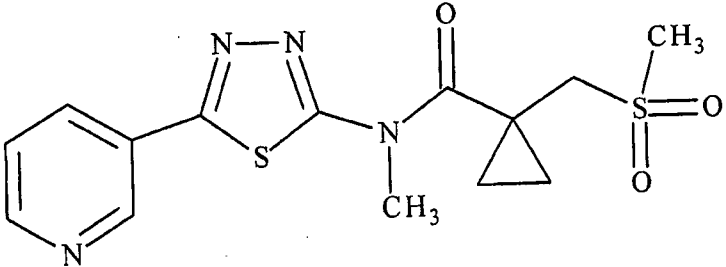
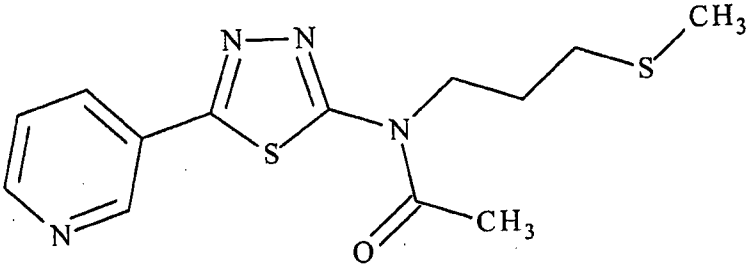
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 30                |    |
| 31                |  |
| 32                |  |

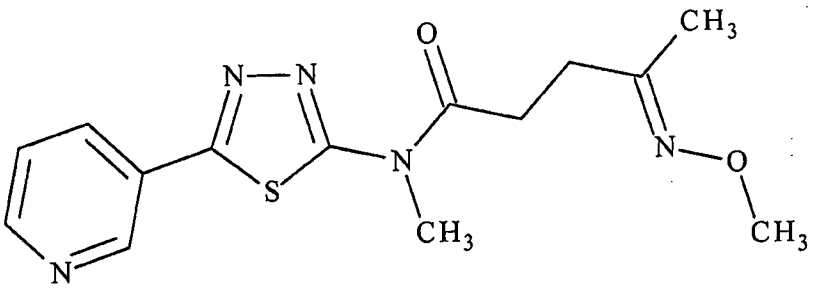
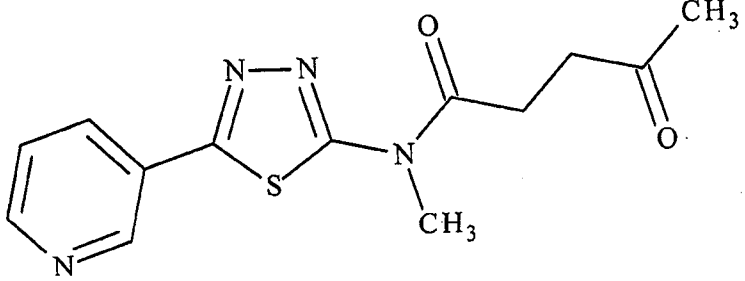
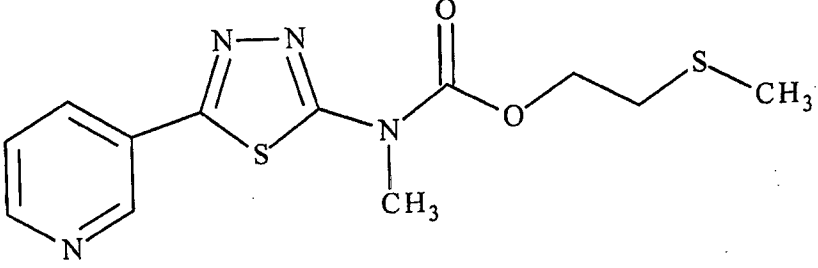
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33                | <br><chem>CN(C)C(=O)Nc1sc(C2=CN=CC=C2)n1CS(=O)(=O)C</chem> |
| 34                | <br><chem>CN(C)C(=O)Nc1sc(C2=CN=CC=C2)n1CSCH3</chem>     |
| 35                | <br><chem>CN(C)C(=O)Nc1sc(C2=CN=CC=C2)n1CSCH3</chem>     |

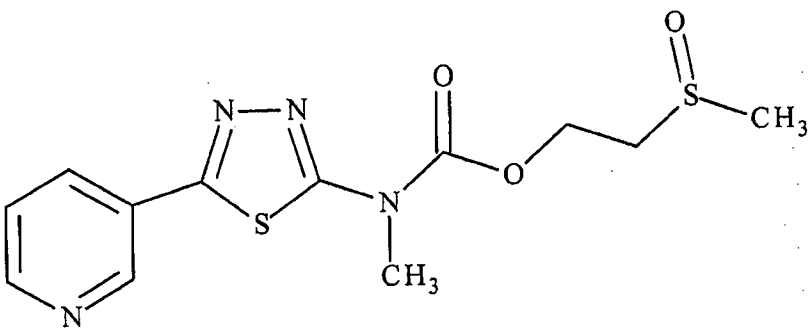
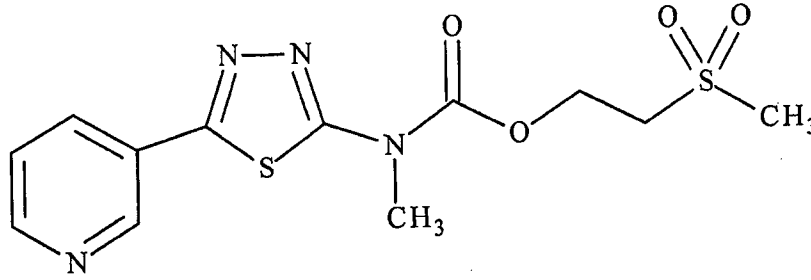
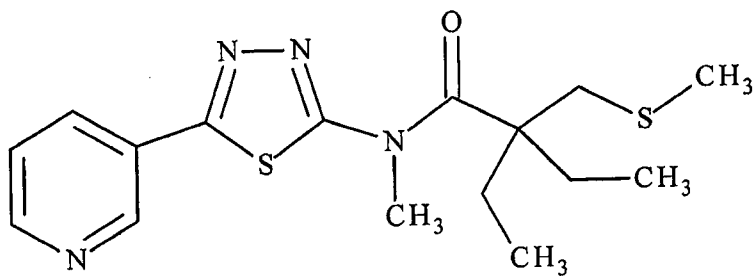
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                               |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36                | <br><chem>CC1(C)CC(S(=O)(=O)C)CC1C(=O)Nc2sc(C3=CC=CC=N3)n2</chem>      |
| 37                | <br><chem>CC1(C)CC(S(=O)(=O)C)CC1C(=O)N(C)c2sc(C3=CC=CC=N3)n2</chem> |
| 38                | <br><chem>CC1(C)CC(=O)NCC1C(=O)Nc2sc(C3=CC=CC=N3)n2</chem>           |

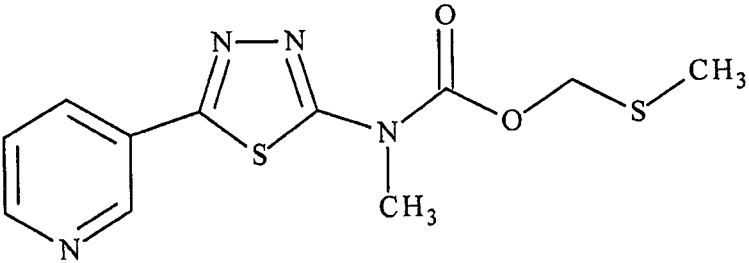
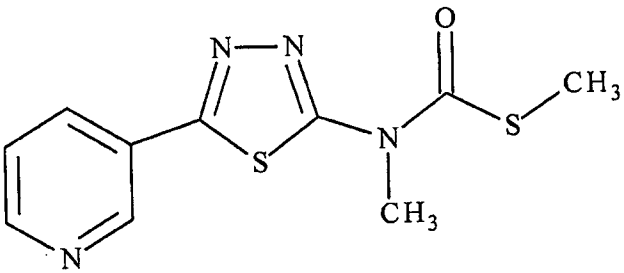
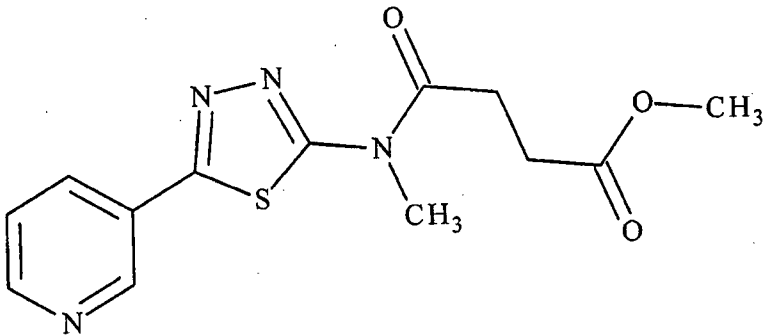
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 39                |    |
| 40                |  |
| 41                |  |

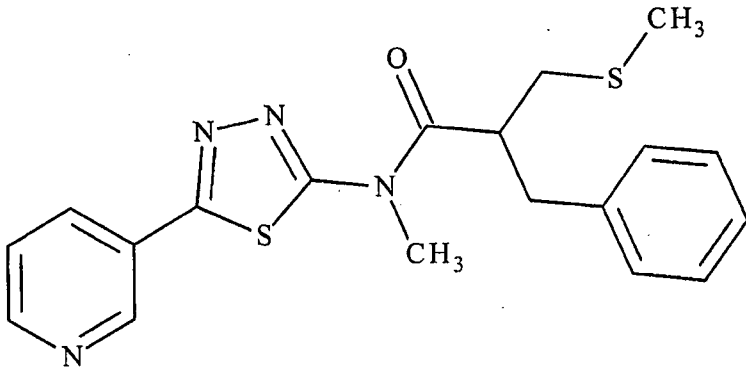
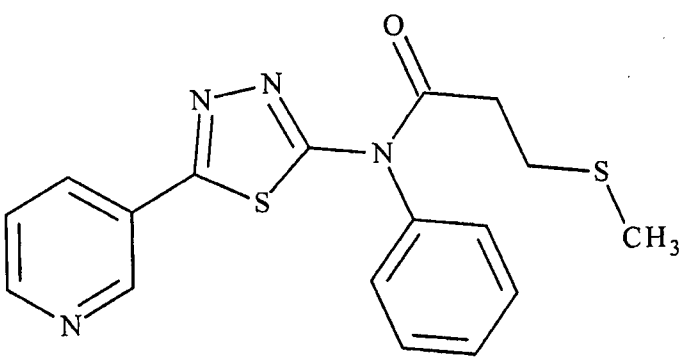
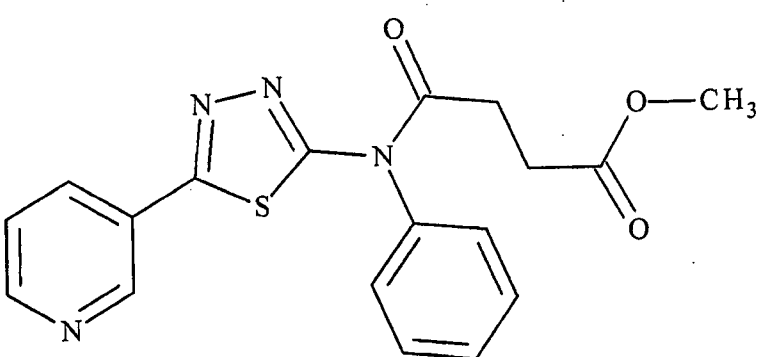


| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 45                |    |
| 46                |  |
| 47                |  |

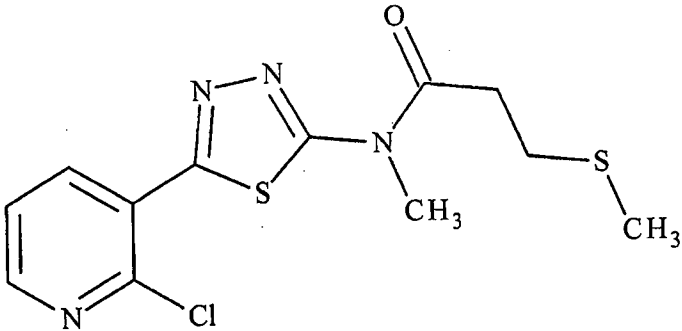
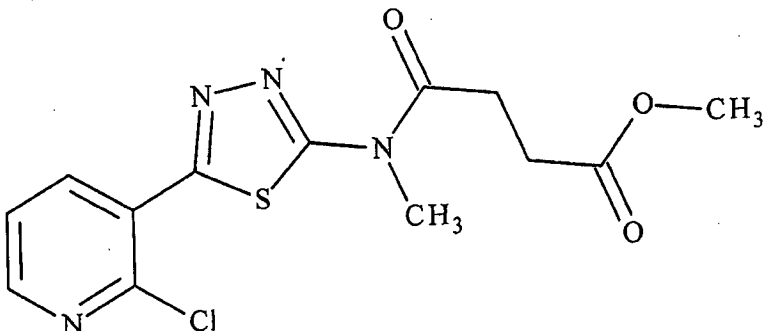
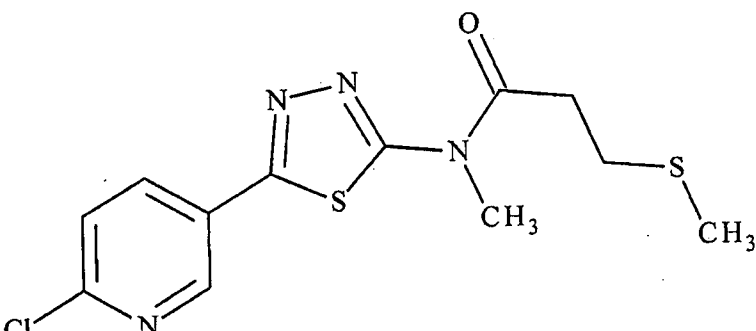
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                  |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48                | <br><chem>CN(C(=O)CC=C(C)NO)C1=NC(=C2C=CC=CC=N2)S1</chem> |
| 49                | <br><chem>CN(C(=O)CC(C)=O)C1=NC(=C2C=CC=CC=N2)S1</chem> |
| 50                | <br><chem>CN(C(=O)OCCSC)C1=NC(=C2C=CC=CC=N2)S1</chem>   |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                       |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51                |  <chem>CCS(=O)(=O)OCCOC(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem>   |
| 52                |  <chem>CCS(=O)(=O)OCCOC(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem> |
| 53                |  <chem>CCSCC(C)C(C)C(=O)N(C)c1sc2nnc(c2c1)c3ccncc3</chem>    |

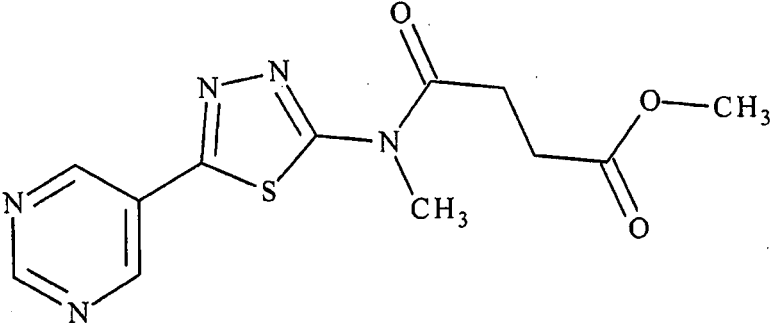
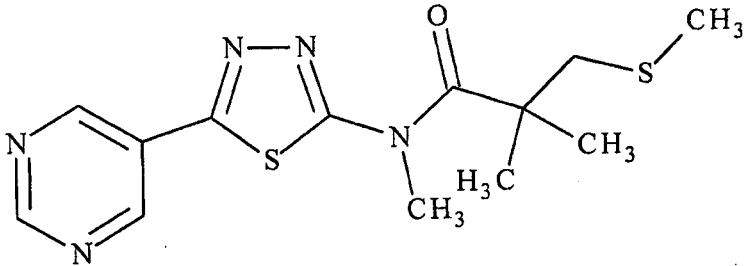
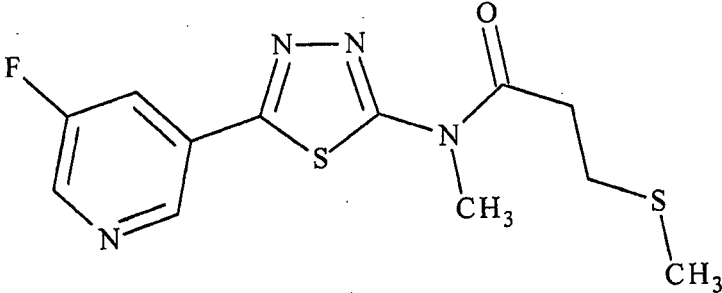
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                              |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54                |  <chem>CCSCCOC(=O)N(C)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem>     |
| 55                |  <chem>CSC(=O)N(C)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem>       |
| 56                |  <chem>COC(=O)CC(=O)N(C)c1sc2ncnc2c1c3ccncc3</chem> |

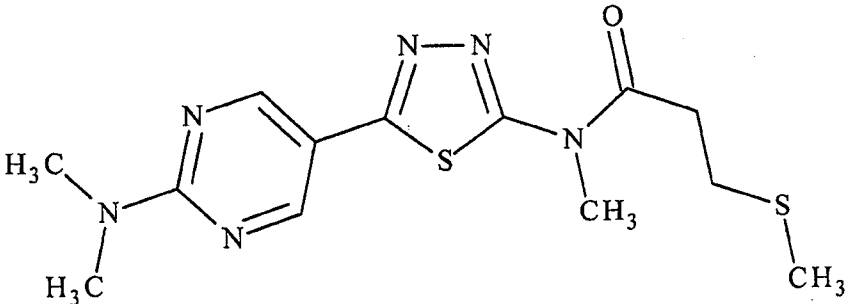
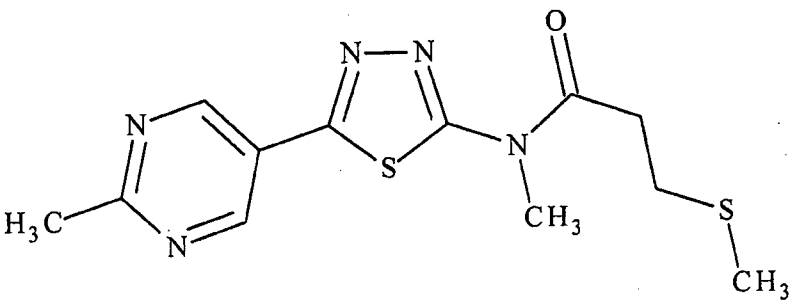
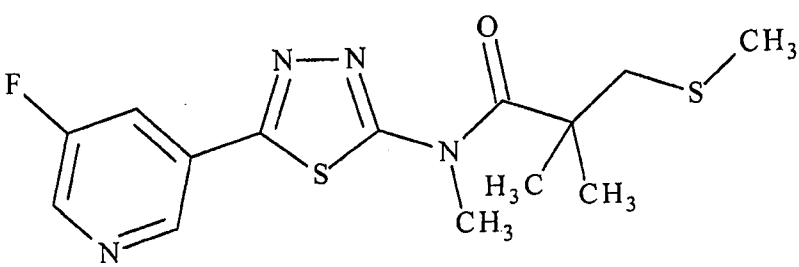
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 57                |   |
| 58                |  |
| 59                |  |

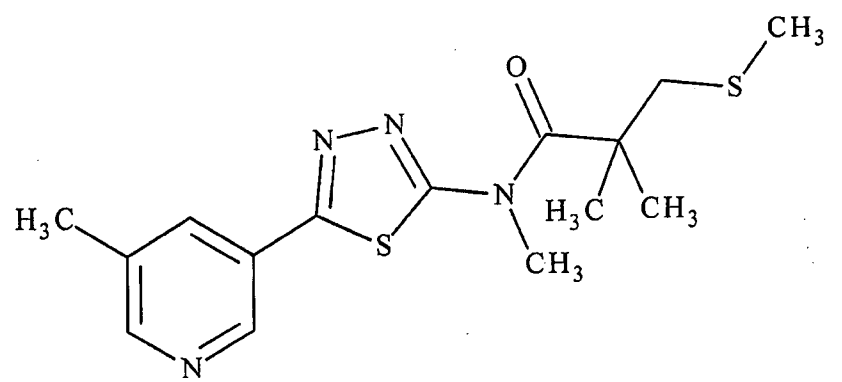
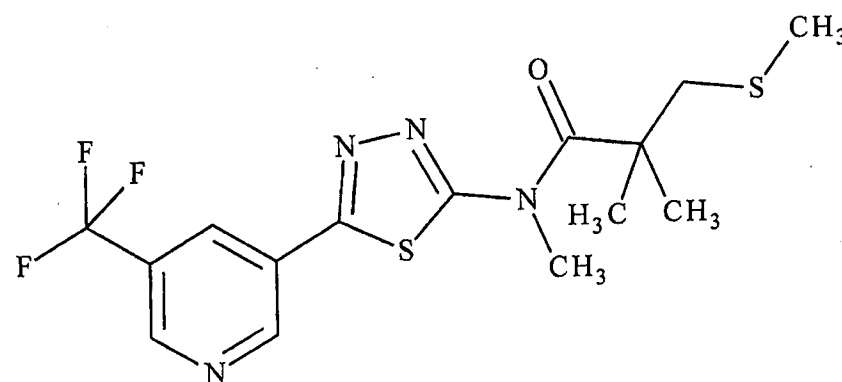
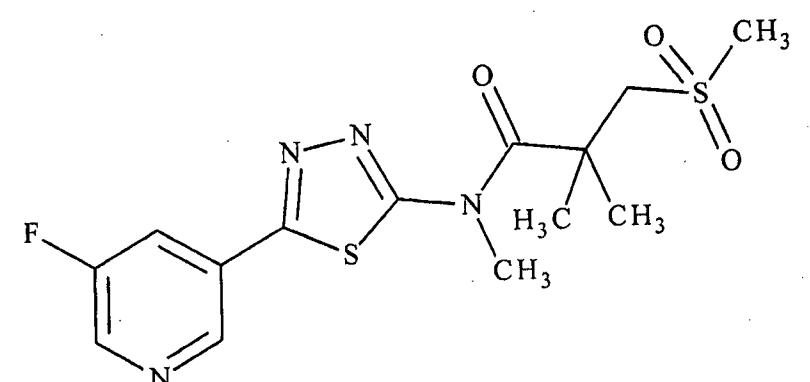


| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 63                |    |
| 64                |  |
| 65                |  |

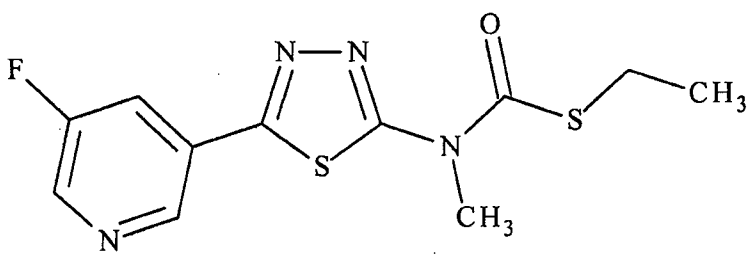
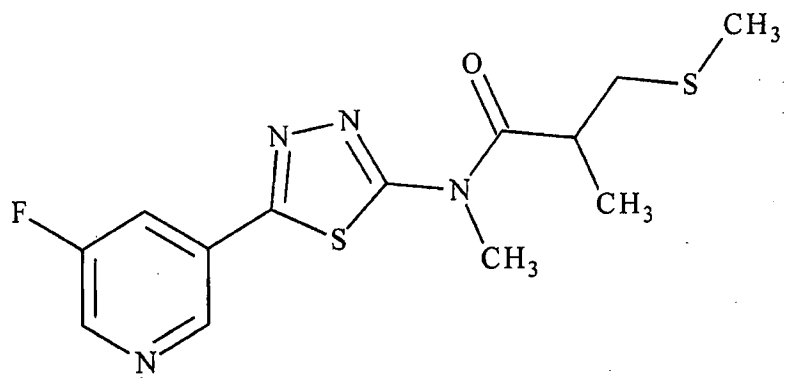
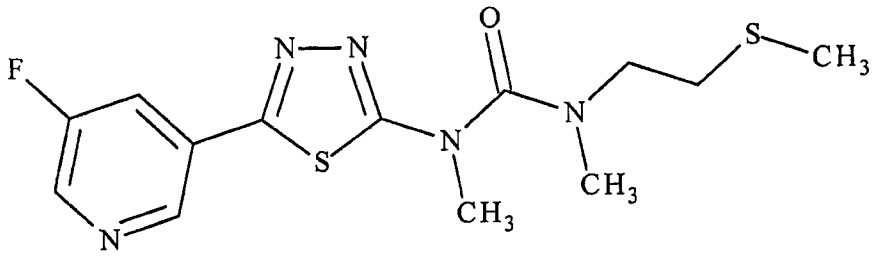
| Compues<br>to No. | Estructura |
|-------------------|------------|
| 66                |            |
| 67                |            |
| 68                |            |

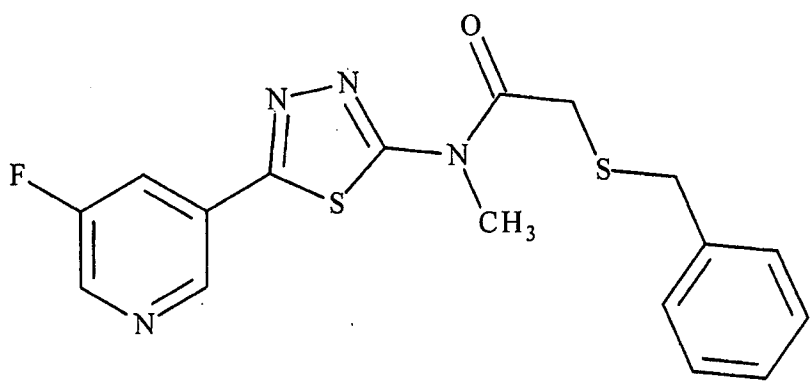
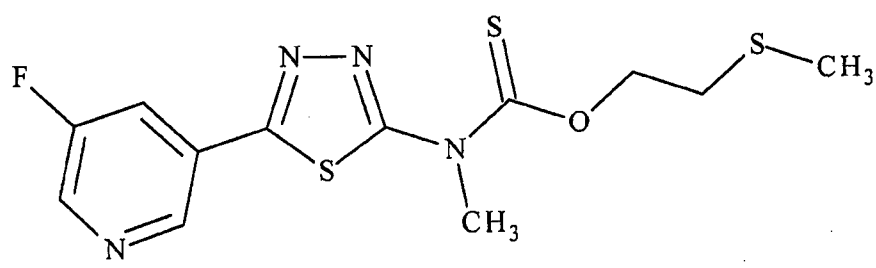
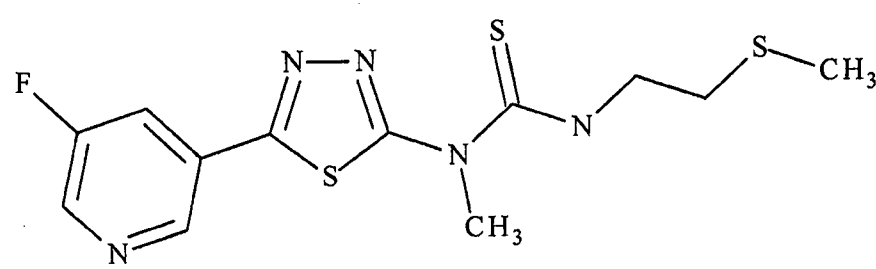
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 69                | <br><chem>COC(=O)CC(=O)N(C)c1nn(Cc2ccncc2)s1</chem>     |
| 70                | <br><chem>CSCC(C)(C)C(=O)N(C)c1nn(Cc2ccncc2)s1</chem> |
| 71                | <br><chem>CSCCC(=O)N(C)c1nn(Cc2cc(F)cc2)s1</chem>     |

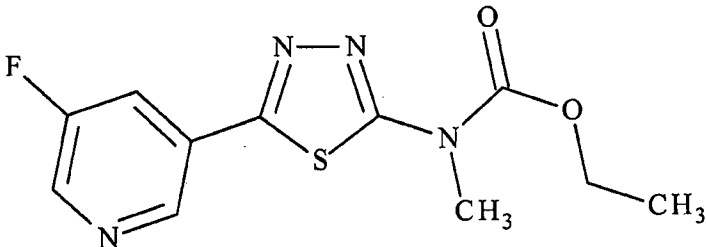
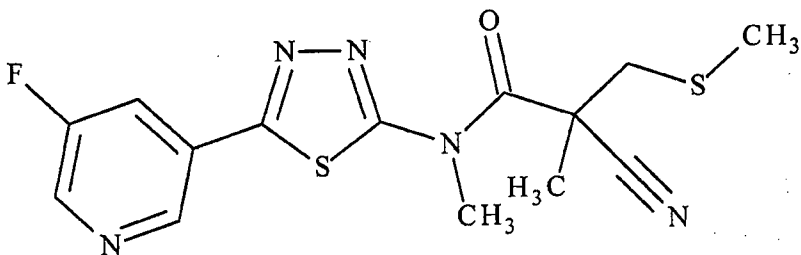
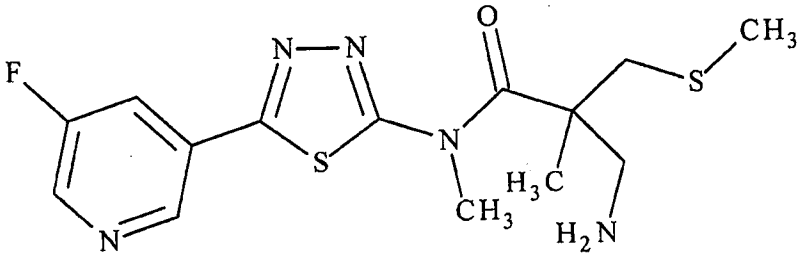
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                                             |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 72                |  <chem>CN(C)c1nc(Cc2nc(C(=O)CCSC)c3nn23)cnc1</chem>                                  |
| 73                |  <chem>Cc1nc(Cc2nc(C(=O)CCSC)c3nn23)cnc1</chem>                                    |
| 74                |  <chem>FC1=CC=C(C=C1N2C=CC(=C2)C3=C(C(=N3)N(C)C(C)C(=O)CCSC)S4C=NC=C45C5)C6</chem> |

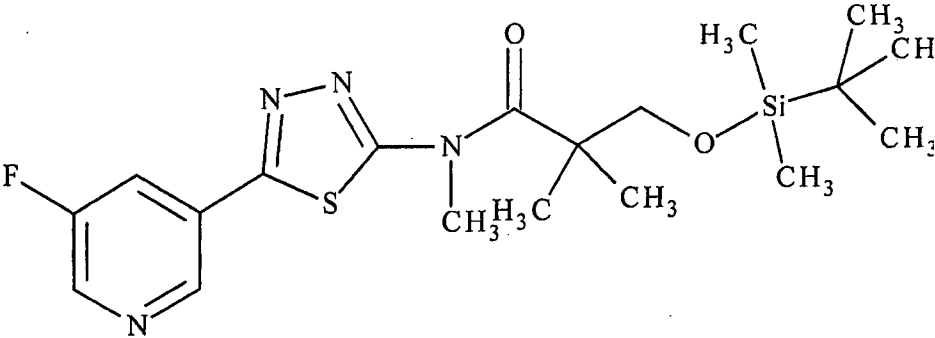
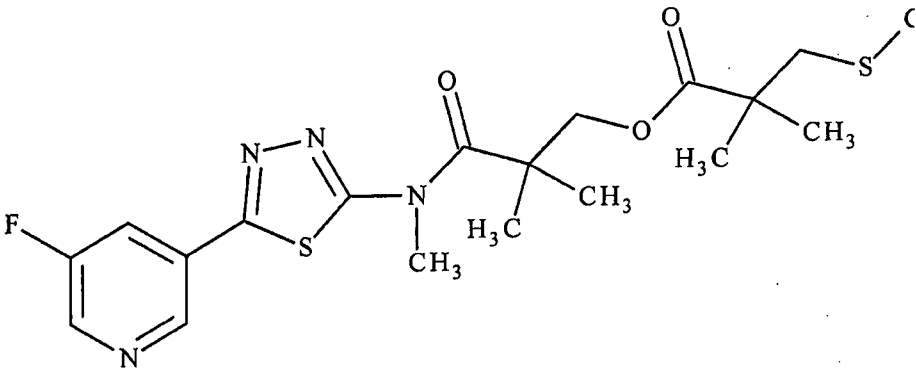
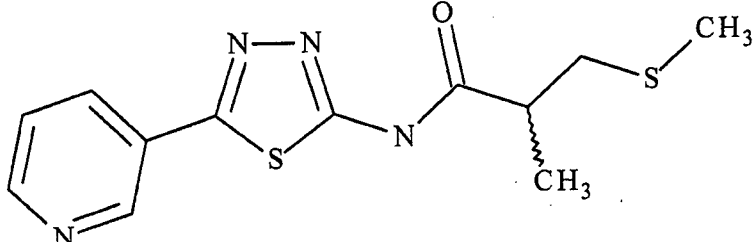
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                                   |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 75                |  <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NN=C(S2)N(C)C(=O)CCSC)C3=CC=CC=N3</chem>           |
| 76                |  <chem>FC1(F)C(F)=CC=C1C2=NN=C(S2)N(C)C(=O)CCSC</chem>                   |
| 77                |  <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=NN=C(S2)N(C)C(=O)CCS(=O)(=O)C)C3=CC=CC=N3F</chem> |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 78                | <br><chem>CN(C)C(=O)N(C1=NC=NC=C1C2=NC=NC=S2)C3(C)C(=O)C(C)CS(=O)C</chem> |
| 79                | <br><chem>CN(C)C(=O)N(C1=NC=NC=C1C2=NC=NC=S2)C3(C)C(=O)C(C)CS</chem>      |
| 80                | <br><chem>CN(C)C(=O)N(C1=NC=NC=C1C2=NC=NC=S2)C3(C)C(=O)C(C)CS</chem>      |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                   |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 81                | <br><chem>CCCC(=O)N(C)c1nc(C2=CC=CC=N2)s1</chem>           |
| 82                | <br><chem>CC(C)CSCCC(=O)N(C)c1nc(C2=CC=CC=N2)s1</chem>   |
| 83                | <br><chem>CCCC(C)CSCCC(=O)N(C)c1nc(C2=CC=CC=N2)s1</chem> |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 84                |   |
| 85                |  |
| 86                |  |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 87                |    |
| 88                |  |
| 89                |  |

| Compues<br>to No. | Estructura                                                                           |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 90                |    |
| 91                |  |
| 92                |  |

| Compues<br>to No. | Estructura |
|-------------------|------------|
| 93                |            |
| 94                |            |
| 95                |            |

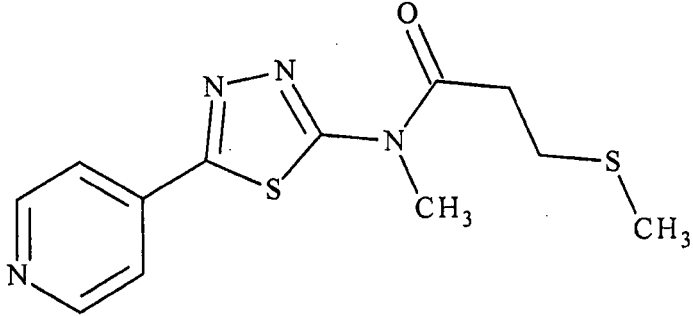
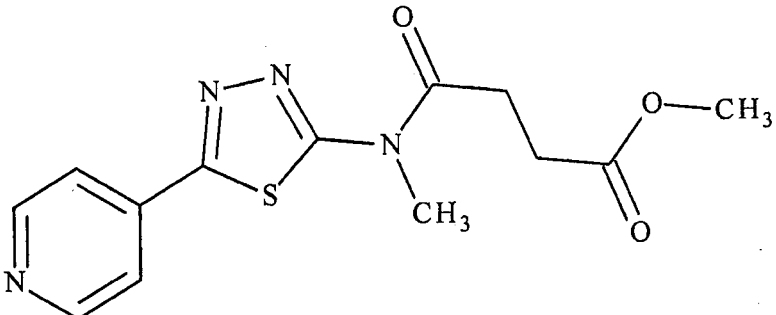
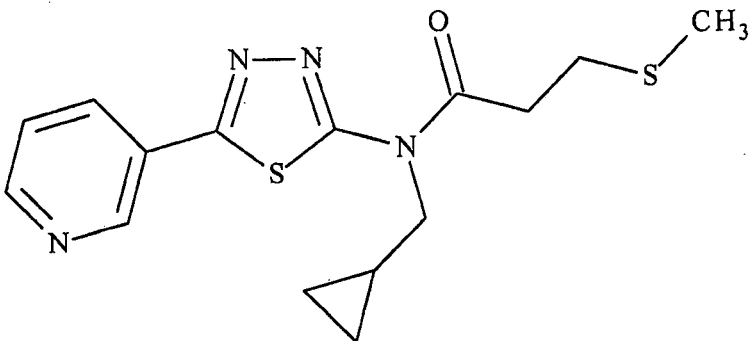
| Compues<br>to No. | Estructura                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96                | <br><chem>CN(CCCSC)C(=O)Nc1sc2nc(Cc3ccncc3)nn2</chem>            |
| 97                | <br><chem>CN(CCC(=O)OC)C(=O)Nc1sc2nc(Cc3ccncc3)nn2</chem>      |
| 98                | <br><chem>CN(CCCSC)C(=O)N(CCC1CC1)c2sc3nc(Cc4ccncc4)nn3</chem> |

TABLA 2. Datos analíticos

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                            | mp.<br>(°C) | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|---------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1                     | sólido de<br>color<br>amarillo        | 99-<br>101  |                                                  | 295,12               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 2                     | sólido de<br>color<br>blanco          | 70-<br>72   |                                                  | 310,1<br>(M+2)       |                                                                                                                                                                                                                   |
| 3                     | sólido de<br>color<br>blanco          | 92-<br>97,5 |                                                  | 279,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 4                     | sólido de<br>color<br>blanco          | 100-<br>105 |                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                   |
| 5                     | sólido de<br>color<br>blanco          | 105-<br>108 |                                                  | 385,5                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 6                     | sólido<br>tostado                     | 93-<br>95   |                                                  | 309,4                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 7                     | sólido<br>marrón<br>liviano           | 211-<br>212 |                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                   |
| 8                     | sólido<br>pálido<br>color<br>amarillo | 87-<br>92   |                                                  | 294,7                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 9                     | sólido<br>tostado                     | 116-<br>120 |                                                  | 308,7                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 10                    | película de<br>color<br>amarillo      |             |                                                  |                      | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,19<br>(br s, 1H),<br>8,74 (br s,<br>1H), 8,30 (br<br>d, J = 8 Hz,<br>1H), 7,20-7,50<br>(m, 6H), 3,80<br>(s, 3H), 3,30<br>(t, J = 7 Hz,<br>2H), 3,03 (t,<br>J = 7 Hz,<br>2H). |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                     | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11                    | sólido<br>crema                | 116-<br>118 |                                                  | 371,19               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 12                    | cristales<br>marrón<br>liviano | 137-<br>139 |                                                  | 321,02               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 13                    | pasta<br>marrón                |             |                                                  | 323,02               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15<br>(br d, J = 2<br>Hz, 1H), 8,70<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 8,30<br>(m, 1H), 7,43<br>(dd, J = 5, 8<br>Hz, 1H), 3,87<br>(s, 3H), 2,60-<br>3,50 (m, 5H),<br>1,42 (d, J =<br>7Hz, 3H), 1,2<br>6 (t, J = 7<br>Hz, 3H). |
| 14                    | polvo<br>cremoso               | 127-<br>132 |                                                  | 251,11               |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 15                    | polvo<br>tostado               | 162-<br>164 |                                                  |                      |                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 16                    | película<br>blanca             |             |                                                  | 295,16               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,10<br>(br s, 1H),<br>8,68 (br s,<br>1H), 8,25 (m,<br>1H), 7,40 (m,<br>1H), 4,48 (m,<br>2H), 3,71 (m,<br>5H), 3,42 (s,<br>3H).                                                                                           |
| 17                    | aceite<br>amarillo             |             |                                                  | 337,12               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,68<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 8,27<br>(dt, J = 2, 8<br>Hz, 1H), 7,41<br>(dd, J = 5, 8<br>Hz, 1H), 3,97                                                                                  |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                      | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                 |             |                                                  |                      | (s, 3H), 2,98<br>(s, 2H), 2,58<br>(q, J = 7 Hz,<br>2H), 1,55 (s,<br>6H), 1,25 (t,<br>J = 7 Hz,<br>3H).                                                                                                                       |
| 18                    | polvo de<br>color<br>blancuzco  | 138-<br>140 |                                                  | 310,93               |                                                                                                                                                                                                                              |
| 19                    | sólido<br>marrón<br>liviano     | 92-<br>95   |                                                  | 293,2                |                                                                                                                                                                                                                              |
| 20                    | polvo<br>blanco                 | 199-<br>201 |                                                  | 292,96               |                                                                                                                                                                                                                              |
| 21                    | polvo<br>blanco                 |             |                                                  | 292,96               | (300 MHz,<br>(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO) δ<br>9,14 (br s,<br>1H), 8,67 (m,<br>1H), 8,27 (m,<br>1H), 8,11 (d,<br>J = 14 Hz,<br>1H), 7,41 (m,<br>1H), 6,30 (d,<br>J = 14 Hz,<br>1H), 3,91 (s,<br>3H), 2,46 (s,<br>3H). |
| 22                    | espuma de<br>color<br>blanco    | 60-<br>75   |                                                  | 523,18               |                                                                                                                                                                                                                              |
| 23                    | sólido de<br>color<br>blanco    | 155-<br>159 |                                                  | 288                  |                                                                                                                                                                                                                              |
| 24                    | cristales<br>amarillo<br>pálido | 89-<br>91   |                                                  | 323,21               |                                                                                                                                                                                                                              |
| 25                    | polvo<br>blanco                 | 149-<br>151 |                                                  | 281,16               |                                                                                                                                                                                                                              |
| 26                    | polvo<br>blanco                 | 133-<br>135 |                                                  | 323,14               |                                                                                                                                                                                                                              |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                                 | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|--------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 27                    | película<br>de color<br>amarillo<br>pálido |             |                                                  | 349,12               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,70 (dd,<br>J = 2, 5 Hz,<br>1H), 8,28 (dt,<br>J = 2, 8 Hz,<br>1H), 7,43 (dd,<br>J = 5, 8 Hz,<br>1H), 3,86 (s,<br>3H), 3,30 (t,<br>J = 7 Hz,<br>2H), 3,16 (t,<br>J = 7 Hz,<br>2H).                                                                              |
| 28                    | semi-sólido<br>Marrón                      |             |                                                  | 309,2                | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,69<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 8,28<br>(dt, J = 2, 8<br>Hz, 1H), 7,42<br>(dd, J = 5, 8<br>Hz, 1H), 3,94<br>(s, 3H), 3,33<br>(m, 1H), 3,01<br>(dd, J = 8,<br>13 Hz, 1H),<br>2,69 (dd, J =<br>6, 13 Hz,<br>1H), 2,15 (s,<br>3H), 1,37 (d,<br>J = 7 Hz,<br>3H). |
| 29                    | sólido<br>tostado                          | 135-<br>139 |                                                  | 281,18               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                   | mp<br>(°C) | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------|------------------------------|------------|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30                    | espuma<br>amarilla<br>pálida |            |                                                  | 398,05               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,14<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,70<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 8,28<br>(dt, J = 2, 8<br>Hz, 1H),<br>7,31-7,45 (m,<br>6H), 5,45 (br<br>s, 1H), 5,10<br>(s, 2H), 3,82<br>(s, 3H), 3,65<br>(m, 2H), 2,94<br>(m, 2H). |
| 31                    | semi-sólida<br>blancuzca     |            |                                                  | 412,06               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,14<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,70<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 8,28<br>(dt, J = 2, 8<br>Hz, 1H),<br>7,31-7,45 (m,<br>6H), 5,14 (br<br>s, 2H), 3,67-<br>3,87 (m, 5H),<br>2,85-3,08 (m,<br>5H).                     |
| 32                    | aceite<br>marrón             |            |                                                  | 339                  | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,13<br>(m, 1H), 8,69<br>(dd, 1H, J =<br>2, 5 Hz),<br>8,28 (m, 1H),<br>7,42 (ddd,<br>1H, J = 1,<br>5,8 Hz), 3,98<br>(s, 3H), 3,50<br>(d, 1H, J =<br>13 Hz), 2,81<br>(d, 1H, J =<br>13 Hz), 2,78<br>(s, 3H), 1,83   |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                       | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                  |             |                                                  |                      | (s, 3H), 1,64<br>(s, 3H).                                                                                                                                                                            |
| 33                    | cristales<br>blancos             |             |                                                  | 355                  | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,14<br>(br s, 1H),<br>8,70 (br s,<br>1H), 8,29 (m,<br>1H), 7,43 (m,<br>1H), 3,98 (s,<br>3H), 3,64 (s,<br>2H), 3,09 (s,<br>3H), 2,78 (s,<br>3H), 1,74 (s,<br>6H). |
| 34                    | polvo<br>tostado                 | 121-<br>123 |                                                  | 236,04               |                                                                                                                                                                                                      |
| 35                    | pale yellow<br>powder            | 182-<br>188 |                                                  | 309,2                |                                                                                                                                                                                                      |
| 36                    | polvo<br>blanco                  |             |                                                  | 341,18               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ<br>10,48 (br s,<br>1H), 9,14 (br<br>s, 1H), 8,72<br>(m, 1H), 8,27<br>(m, 1H), 7,45<br>(m, 1H), 3,65<br>(s, 2H), 2,99<br>(s, 3H), 1,69<br>(s, 6H).                 |
| 37                    | película<br>de color<br>amarillo |             |                                                  | 340,99               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,14<br>(br s, 1H),<br>8,71 (br s,<br>1H), 8,29 (d,<br>J = 8 Hz,<br>1H), 7,42 (br<br>s, 1H), 3,79-                                                                |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                      | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------|---------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                 |             |                                                  |                      | 4,01 (m, 5H),<br>3,16 (dd, J =<br>3, 13 Hz,<br>1H), 2,96 (s,<br>3H), 1,43 (d,<br>J = 7 Hz,<br>3H).                                                                                                                                                                                         |
| 38                    | espuma<br>tostada               | 41-<br>48   |                                                  | 364,08               |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 39                    | espuma de<br>color<br>blancuzco | 42-<br>52   |                                                  | 326,9                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 40                    | polvo<br>blanco                 | 198-<br>201 |                                                  | 403                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 41                    | polvo<br>tostado                | 110-<br>112 |                                                  | 264,1                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 42                    | espuma de<br>color<br>blancuzco |             |                                                  | 379,19               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,12<br>(br s,<br>1H), 8,70 (d,<br>J = 4 Hz, 1H),<br>8,29 (dt, J =<br>2, 8 Hz, 1H),<br>7,43 (dd, J =<br>8, 5 Hz, 1H),<br>4,21 (d, J =<br>15 Hz, 1H),<br>3,97 (s, 3H),<br>3,69 (d, J =<br>15 Hz, 1H),<br>3,53 (s, 3H),<br>1,92 (s, 3H),<br>1,63 (s, 3H). |
| 43                    | sólido de<br>color<br>blanco    | 175-<br>177 |                                                  | 355                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 44                    | polvo<br>tostado                | 144-<br>147 |                                                  | 321,03               |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 45                    | polvo<br>blanco                 | 166-<br>168 |                                                  | 337                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 46                    | polvo<br>blanco                 | 208-<br>212 |                                                  | 353                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                       | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48                    | amarillo<br>amorfo               | 114-<br>121 |                                                  | 320,1                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 49                    | agujas<br>amarillas              | 146-<br>147 |                                                  | 291,16               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 50                    | polvo<br>blanco                  | 126-<br>128 |                                                  | 311,12               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 51                    | polvo<br>blanco                  | 170-<br>172 |                                                  | 327                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 52                    | polvo<br>blanco                  | 198-<br>200 |                                                  | 343                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 53                    | aceite<br>amarillo               |             |                                                  | 351,23               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,98<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,75<br>(dd, J = 2, 5<br>Hz, 1H), 7,99<br>(dt, J = 2, 8<br>Hz, 1H), 7,46<br>(dd, J = 5, 8<br>Hz, 1H), 3,32<br>(s, 3H), 3,11<br>(s, 2H), 2,12<br>(s, 3H),<br>1,96-2,11 (m,<br>4H), 0,84 (t,<br>J = 7 Hz,<br>6H). |
| 54                    | película de<br>color<br>amarillo |             |                                                  | 282<br>(M-Me)        | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,89<br>(br s, 1H),<br>8,64 (br s,<br>1H), 7,97 (dt,<br>J = 2, 8 Hz,<br>1H), 7,37 (dd,<br>J = 5, 8 Hz,<br>1H), 5,12 (s,<br>2H), 3,14 (s,<br>3H), 2,32 (s,<br>3H).                                                                             |
| 55                    | polvo de<br>color<br>blancuzco   | 192-<br>194 |                                                  | 267,1                |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                       | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------|----------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 56                    | polvo de<br>color<br>blancuzco   | 152-<br>154 |                                                  | 307                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 57                    | aceite<br>amarillo               |             |                                                  | 385                  | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,15<br>(d, J = 2 Hz,<br>1H), 8,70 (dd,<br>J = 2, 5 Hz,<br>1H), 8,28 (dt,<br>J = 2, 8 Hz,<br>1H), 7,42 (dd,<br>J = 5, 8 Hz,<br>1H), 7,11<br>7,28 (m, 5H),<br>3,52-3,61 (m,<br>4H), 2,98-<br>3,07 (m, 3H),<br>2,82 (dd, J =<br>5, 13 Hz,<br>1H), 2,13 (s,<br>3H). |
| 58                    | película<br>tostada              | 117-<br>120 |                                                  | 357, 18              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 59                    | polvo<br>marrón                  | 152-<br>155 |                                                  | 369, 2               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 60                    | película de<br>color<br>amarillo |             |                                                  | 363                  | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,96<br>(s, 1H), 8,92<br>(d, J = 5 Hz,<br>1H), 7,71 (d,<br>J = 5 Hz,<br>1H), 3,90 (s,<br>3H), 2,90-<br>3,05 (m, 4H),<br>2,20 (s, 3H).                                                                                                                            |
| 61                    | película de<br>color<br>amarillo |             |                                                  | 375                  | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,95<br>(s, 1H), 8,92<br>(d, J = 5 Hz,<br>1H), 7,71 (d,<br>J = 5 Hz,<br>1H), 3,93 (s,<br>3H), 3,74 (s,<br>3H), 3,04 (t,                                                                                                                                          |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                                 | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                              |
|-----------------------|--------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                            |             |                                                  |                      | $J = 7 \text{ Hz,}$<br>2H), 2,83 (t,<br>$J = 7 \text{ Hz,}$<br>2H).                                                                             |
| 62                    | polvo<br>tostado                           | 137-<br>140 |                                                  | 328,9                |                                                                                                                                                 |
| 63                    | polvo de<br>color<br>blancuzco             | 130-<br>132 |                                                  | 341                  |                                                                                                                                                 |
| 64                    | polvo de<br>color<br>blancuzco             | 153-<br>155 |                                                  | 328,9                |                                                                                                                                                 |
| 65                    | polvo de<br>color<br>blancuzco             | 176-<br>178 |                                                  | 341                  |                                                                                                                                                 |
| 66                    | polvo<br>tostado                           | 99-<br>102  |                                                  | 296                  |                                                                                                                                                 |
| 67                    | sólido<br>amarillento                      |             | 1674                                             | 329                  |                                                                                                                                                 |
| 68                    | polvo de<br>color<br>blancuzco             | 177-<br>180 |                                                  | 308                  |                                                                                                                                                 |
| 69                    | película de<br>color<br>amarillo<br>pálido |             |                                                  | 323,94               | (300 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,29<br>(s, 1H), 9,27<br>(s, 2H), 4,00<br>(s, 3H), 2,98<br>(s, 2H), 2,18<br>(s, 3H), 1,57<br>(s, 6H). |
| 70                    | sólido<br>color<br>amarillo                | 108-<br>110 |                                                  | 312,39               |                                                                                                                                                 |
| 71                    | sólido de<br>color<br>amarillo             | 165-<br>167 |                                                  | 338,45               |                                                                                                                                                 |
| 72                    | sólido de<br>color<br>amarillo             | 163         |                                                  | 309,41               |                                                                                                                                                 |
| 73                    | aceite<br>amarillo                         |             |                                                  | 340,44               |                                                                                                                                                 |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                     | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 74                    | aceite<br>oscuro               |             |                                                  | 336,48               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 75                    | sólido de<br>color<br>amarillo | 114-<br>115 |                                                  | 390,45               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 76                    | sólido de<br>color<br>blanco   | 169-<br>175 |                                                  | 372,44               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 77                    | sólido de<br>color<br>blanco   | 135-<br>137 |                                                  | 356,44               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 78                    | sólido<br>amarillento          | 104-<br>106 |                                                  | 329,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 79                    | sólido de<br>color<br>blanco   | 100-<br>104 |                                                  | 328,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 80                    | sólido de<br>color<br>blanco   | 137-<br>140 |                                                  | 299,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 81                    | sólido<br>tostado              | 74-<br>76   |                                                  | 326,41               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 83                    | goma<br>incolora               |             | 1658                                             | 342,2                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 84                    | sólido<br>marrón<br>liviano    | 145-<br>147 |                                                  | 374,46               |                                                                                                                                                                                                                   |
| 85                    | sólido de<br>color<br>amarillo | 150-<br>152 |                                                  | 345,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 86                    | Vidrio<br>marrón               |             | 1478                                             | 344,1                |                                                                                                                                                                                                                   |
| 87                    | sólido de<br>color<br>blanco   |             |                                                  | 283,1                | (CDCl <sub>3</sub> , 400<br>MHz) δ ppm<br>8,90 (br s,<br>1H), 8,55 (br<br>s, 1H), 8,05<br>(ddd, J =<br>8,9, 2,6, 1,6<br>Hz, 1H), 4,42<br>(q, J = 7,1<br>Hz, 2H), 3,73<br>(s, 3H), 1,43<br>(t, J = 7,4<br>Hz, 3H). |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia                             | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|----------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 88                    | sólido<br>beige                        | 109-<br>111 | 1665                                             | 352,1                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 89                    | Sólido<br>beige                        | 154-<br>157 |                                                  | 356,2                | (CDCl <sub>3</sub> , 400<br>MHz) δ ppm<br>11,17 (br,<br>1H), 9,02 (t,<br>J = 1,6 Hz,<br>1H), 8,43 (d,<br>J = 2,8 Hz,<br>1H), 8,11<br>(ddd, J =<br>9,8, 2,8, 1,8<br>Hz, 1H), 3,87<br>(d, J = 2,9<br>Hz, 1H), 3,48<br>(s, 3H), 3,47<br>(d, J = 2,9<br>Hz, 1H), 2,99<br>(d, J = 12,7<br>Hz, 1H), 2,78<br>(d, J = 13,6<br>Hz, 1H), 2,20<br>(s, 3H), 1,41<br>(s, 3H). |
| 90                    | sólido de<br>color<br>blanco           | 102-<br>105 | 1654                                             | 425,3                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 91                    | sólido de<br>color<br>blanco           | 90-<br>93   | 1724,<br>1644                                    | 441,2                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 92                    | Sólido de<br>color<br>amarillo         | 176         | 1694                                             | 295,45               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 93                    | Sólido de<br>color<br>amarillo         | 143-<br>147 | 1691                                             | 322,37               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 94                    | sólido de<br>color<br>blanco<br>Ceroso | 43-<br>46   | 1667                                             | 336,52               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 95                    | Sólido de<br>color<br>amarillo         | 118-<br>121 | 1571                                             | 310,7                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Com-<br>puesto<br>No. | Apariencia       | mp<br>(°C)  | IR (KBr<br>película<br>fina)<br>cm <sup>-1</sup> | MS<br>(ESIMS<br>m/z) | <sup>1</sup> H NMR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|------------------|-------------|--------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 96                    | polvo<br>tostado | 152-<br>154 | 1667                                             |                      | (CDCl <sub>3</sub> , 300<br>MHz) δ ppm<br>8,84 (br s,<br>2H), 7,86 (m,<br>2H), 3,88 (s,<br>3H), 2,91-<br>3,06 (m, 4H),<br>2,20 (s, 3H).                                                                                                                                                                                                                                      |
| 97                    | polvo<br>marrón  | 175-<br>177 | 1725,<br>1667                                    | 307,0                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 98                    | goma<br>amarilla |             | 1666,<br>1436                                    | 334,1                | (400 MHz,<br>CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,16<br>(d, J = 1,5<br>Hz, 1H), 8,70<br>(d, J = 3,5<br>Hz, 1H), 8,28<br>(dt, J = 7,9,<br>2,0 Hz, 1H),<br>7,42 (ddd, J<br>= 8,0, 4,8,<br>0,6 Hz, 1H),<br>4,31 (d, J =<br>6,9 Hz, 2H),<br>3,11 - 3,03<br>(m, 2H), 3,01<br>- 2,92 (m,<br>2H), 2,20 (s,<br>3H), 1,37 -<br>1,26 (m, 1H),<br>0,67 - 0,61<br>(m, 2H), 0,61<br>- 0,55 (m,<br>2H). |

TABLA 3. Datos Biológicos

| Compuesto<br>No. | AFIGO<br>por<br>ciento<br>Ctrl @<br>200 ppm | MYZUPE<br>por ciento<br>Ctrl @ 200<br>ppm | BEMITA por<br>ciento Ctrl @<br>200 ppm |
|------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 2                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 3                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 4                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 5                | B                                           | B                                         | B                                      |
| 6                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 7                | B                                           | B                                         | B                                      |
| 8                | A                                           | A                                         | D                                      |
| 9                | A                                           | A                                         | B                                      |
| 10               | B                                           | A                                         | C                                      |
| 11               | B                                           | B                                         | B                                      |
| 12               | A                                           | B                                         | B                                      |
| 13               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 14               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 15               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 16               | A                                           | B                                         | C                                      |
| 17               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 18               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 19               | A                                           | B                                         | B                                      |
| 20               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 21               | B                                           | A                                         | C                                      |

| Compuesto<br>No. | AFIGO<br>por<br>ciento<br>Ctrl @<br>200 ppm | MYZUPE<br>por ciento<br>Ctrl @ 200<br>ppm | BEMITA por<br>ciento Ctrl @<br>200 ppm |
|------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 22               | D                                           | B                                         | C                                      |
| 23               | A                                           | A                                         | C                                      |
| 24               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 25               | A                                           | A                                         | C                                      |
| 26               | B                                           | B                                         | C                                      |
| 27               | A                                           | B                                         | C                                      |
| 28               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 29               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 30               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 31               | D                                           | D                                         | C                                      |
| 32               | A                                           | A                                         | A                                      |
| 33               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 34               | D                                           | D                                         | C                                      |
| 35               | A                                           | B                                         | C                                      |
| 36               | A                                           | B                                         | C                                      |
| 37               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 38               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 39               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 40               | D                                           | D                                         | C                                      |
| 41               | A                                           | B                                         | C                                      |
| 42               | B                                           | A                                         | B                                      |

| Compuesto<br>No. | AFIGO<br>por<br>ciento<br>Ctrl @<br>200 ppm | MYZUPE<br>por ciento<br>Ctrl @ 200<br>ppm | BEMITA por<br>ciento Ctrl @<br>200 ppm |
|------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 43               | A                                           | B                                         | D                                      |
| 44               | A                                           | A                                         | D                                      |
| 45               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 46               | A                                           | C                                         | B                                      |
| 47               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 48               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 49               | A                                           | B                                         | B                                      |
| 50               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 51               | A                                           | A                                         | B                                      |
| 52               | B                                           | B                                         | C                                      |
| 53               | A                                           | B                                         | B                                      |
| 54               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 55               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 56               | A                                           | B                                         | D                                      |
| 57               | B                                           | B                                         | C                                      |
| 58               | D                                           | C                                         | C                                      |
| 59               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 60               | B                                           | D                                         | C                                      |
| 61               | A                                           | B                                         | B                                      |
| 62               | B                                           | B                                         | C                                      |
| 63               | B                                           | B                                         | D                                      |

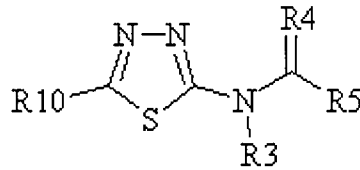
| Compuesto No. | AFIGO por ciento Ctrl @ 200 ppm | MYZUPE por ciento Ctrl @ 200 ppm | BEMITA por ciento Ctrl @ 200 ppm |
|---------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 64            | D                               | C                                | C                                |
| 65            | B                               | B                                | B                                |
| 66            | B                               | C                                | C                                |
| 67            | A                               | A                                | D                                |
| 68            | B                               | B                                | B                                |
| 69            | B                               | B                                | C                                |
| 70            | A                               | B                                | B                                |
| 71            | C                               | A                                | B                                |
| 72            | C                               | B                                | C                                |
| 73            | C                               | B                                | C                                |
| 74            | C                               | A                                | B                                |
| 75            | C                               | A                                | B                                |
| 76            | C                               | B                                | B                                |
| 77            | C                               | A                                | B                                |
| 78            | C                               | A                                | A                                |
| 79            | C                               | A                                | B                                |
| 80            | C                               | A                                | B                                |
| 81            | C                               | B                                | B                                |
| 83            | C                               | A                                | B                                |
| 84            | C                               | B                                | B                                |
| 85            | C                               | B                                | B                                |

| Compuesto No. | AFIGO por ciento Ctrl @ 200 ppm | MYZUPE por ciento Ctrl @ 200 ppm | BEMITA por ciento Ctrl @ 200 ppm |
|---------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 86            | C                               | A                                | A                                |
| 87            | C                               | C                                | A                                |
| 88            | C                               | A                                | B                                |
| 89            | C                               | B                                | B                                |
| 90            | C                               | C                                | C                                |
| 91            | C                               | A                                | A                                |
| 92            | C                               | B                                | B                                |
| 93            | C                               | A                                | B                                |
| 94            | C                               | A                                | A                                |
| 95            | C                               | A                                | B                                |
| 96            | B                               | C                                | C                                |
| 97            | B                               | D                                | C                                |
| 98            | C                               | A                                | D                                |

| Tabla de clasificación de MYZUPE, AFIGO y BEMITA   |               |
|----------------------------------------------------|---------------|
| Porcentaje de control (o Mortalidad)               | Clasificación |
| 80-100                                             | A             |
| Más que 0 - Menos que 80                           | B             |
| No Probado                                         | C             |
| No se observó ninguna actividad en este bioensayos | D             |

REIVINDICACIONES

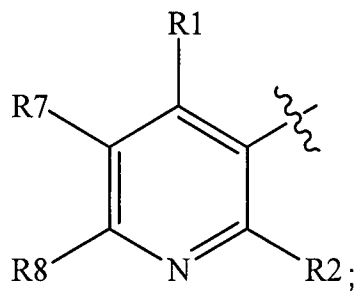
1. Una molécula de acuerdo con la Fórmula uno:



Fórmula uno

donde

R10 es



R1 es seleccionado del grupo consistente en H, F, Cl, Br, I o alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

donde cada R1 mencionado, que está sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br o I;

R2 es seleccionado del grupo consistente en H, F, Cl, Br, I o un alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

donde cada R2 mencionado, que está sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br o I;

R3 es H, o un alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R4 es O o S;

R5 es

(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)C(=NO(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>))(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)N(R9)<sub>2</sub>,  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)N(R9)C(=O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>(=NCN)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>),  
 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>R6, or  
 O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>);

R6 es H;

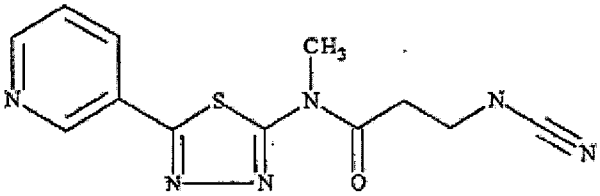
R7 es seleccionado del grupo consistente en H, F, Cl, Br, I o un alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

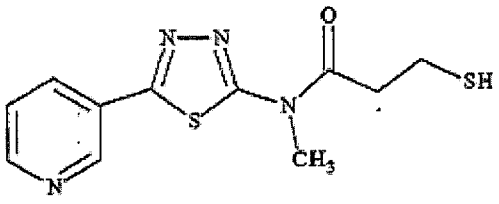
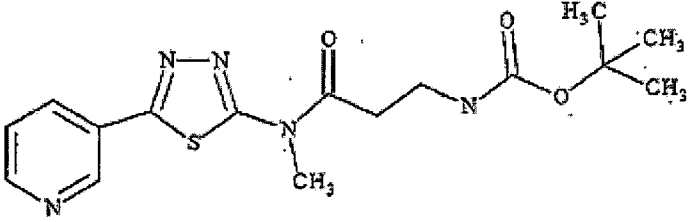
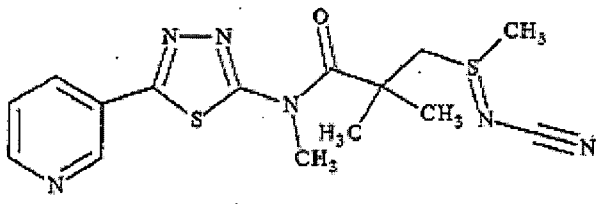
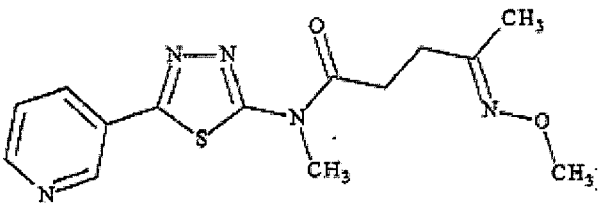
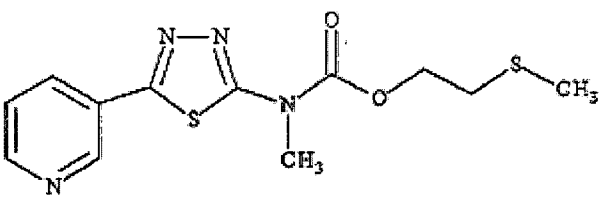
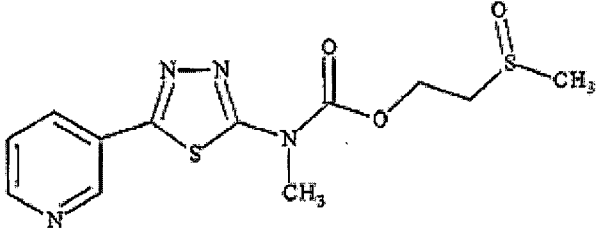
R8 es H, F, Cl, Br, I o un alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R9 (cada uno independientemente) es H o un alquilo sustituido o no sustituido C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde cada R9 dicho, el cual es sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I CN o NO<sub>2</sub>; y

n es (cada uno independientemente) 0, 1 o 2.

2. Una molécula de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene una de las siguientes estructuras:

| Compuesto No. | Estructura                                                                           |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 23            |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 25 |    |
| 38 |    |
| 39 |   |
| 48 |  |
| 50 |  |
| 51 |  |

**RESUMEN**

Moléculas que tienen la siguiente fórmula ("fórmula uno")



Formula One

y composiciones pesticidas que las contienen.

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

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

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

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. 632; 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, ejerzan 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,

hereby ratify the  
filed without a Power of Attorney by  
before  
in  
on

and do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 632; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

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

A la vuelta →

Over →

CAVELIER ABOGADOS  
WPPODERE-21 (MINUTA N° 12.1.12.9.r USA)

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.

221

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

Given and signed this/Dado y firmado hoy \_\_\_\_\_

February 6, 1998

In/en Indianapolis, Indiana 46268

United States of America

Kenneth L. Loertscher

Signature

Firma

Kenneth L. Loertscher  
Assistant Secretary  
& General Patent Counsel





*Consulado General de Colombia*

500 NORTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 2040  
CHICAGO, ILLINOIS 60611

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

No. 254

Chicago, FEB 20 1998

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA, que el señor (a) MAEY 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  
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*Am los*  
221220  
*Reynat*  
CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1998 MAR 11 11:55

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

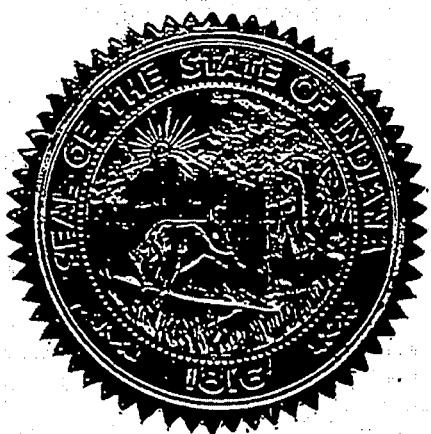
*Bernarda R. de Martínez*

Traductora-e-Interprete Oficial

Resolución 683 Minjusticia 1991

UNITED STATES OF AMERICA  
CERTIFICATE OF OFFICE  
STATE OF INDIANA

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



Sue Anne Gilroy  
Secretary of State

by: CHICAGO Henry Reever  
Deputy

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 documento en representación de la Sociedad/compañía denominada Dow AgroSciences LLC

Certifico:

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

2. Que dichos documentos prueban lo siguiente:

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

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

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

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

Ciudad INDIANAPOLIS  
Estado INDIANA

Hoy 6 FEB. de 19 98

Notario Público — Notary Public

\* Los documentos deben identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 6<sup>th</sup> 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 6<sup>th</sup> day of February 19 98  
appeared before me  
Kenneth L. Loertscher

who(m) I know personally and who(m) signed this document as representative(s) of the DOW AGROSCIENCES LLC Limited Liability Company named Dow AgroSciences LLC

I Certify:

1. That I have seen the following documents:

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

2. That the above documents duly prove the following:

2.1. That Dow AgroSciences LLC  
Limited Liability  
is a Corporation 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 is Limited Liability 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.

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

City Indianapolis

State Indiana

This 6<sup>th</sup> day of Feb. 19 98

Lydia S. Owens

Lydia S. Owens

Notary Public, State of Indiana  
Hendricks County  
My Commission Expires 03/05/00

\* Documents must be identified with date and origin.

**CERTIFICACION NOTARIAL  
Y AUTENTICACION CONSULAR**

1. Es necesaria la legalización con certificado notarial. El Notario Público debe certificar:
  - 1.1. Que la compañía está legalmente constituida y actualmente existente.
  - 1.2. Su domicilio.
  - 1.3. Que el propósito del poder está incluido en el objeto social de la compañía.
  - 1.4. Que el poderdante está autorizado para dar el poder en nombre de la compañía.
2. Los documentos que hay que mostrarle al Notario Público para probar los puntos anteriores, deben estar expresados en el Certificado Notarial con fecha y origen:
  - 2.1. Respecto a los puntos 1.1, 1.2 y 1.3 sugerimos referirse a los artículos de constitución con fecha y lugar de otorgamiento; y
  - 2.2. Para el punto 1.4 sugerimos mencionar la resolución de la Junta Directiva o los estatutos, según los cuales la persona que otorga el poder está autorizada para ello.
3. Enseguida el Señor Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

**NOTARIAL CERTIFICATION AND  
CONSULAR AUTHENTICATION**

1. Notarial legalization is necessary. The Notary Public must certify:
  - 1.1. That the company is legally constituted and presently existent.
  - 1.2. Its place of business.
  - 1.3. That the purpose of the Power-of-Attorney is included in the activities of the company.
  - 1.4. That the grantor is empowered to give the Power of Attorney in the name of the company he represents.
2. The documents which the Notary Public had before him to prove the above points must be listed by him in the Notarial Certificate with dated and origin:
  - 2.1. In connection with points 1.1., 1.2. and 1.3 we suggest referring to the articles of incorporation with date and place of execution.
  - 2.2. For point 1.4 we suggest to mention the resolution of the Board of Directors and/or the by-laws whereby the person who grants the Power of Attorney has been authorized to give it.
3. Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

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

276

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

---

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

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

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

---

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

---

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

(Firmado), Lydia S. Owens, Notario Público

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

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

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

ESTADO UNIDOS DE AMERICA

CERTIFICADO DEL CARGO

ESTADO DE INDIANA

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

(Firma facsimilar), Sue Ann Gilroy

Secretario de Estado

(Firmado),

Por: Mary Reeve

Suplente

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

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

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

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

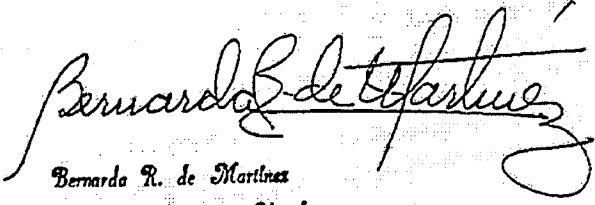
(al dorso), Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 221220, de fecha 11 de marzo de 1998 y firmada por el Jefe de Legalizaciones.

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

Bogotá, 17 de marzo de 1998

COLO 6641-801-001-3

BRM.137

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

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

*[Circular Notary Seal]*

BO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAR 18 AMU 56

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

*[Signature]*

022686

CUYA FIRMA APARECE EN  
DOCUMENTO DESEMPLEO  
LAS FUNCIONES INDICADAS

# CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

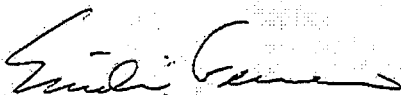
E. S. D.

Poderdante : DOW AGROSCIENCES LLC

Poder conferido el : 06/02/1998

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

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



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

**NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ**  
**RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL**  
 Bogotá, D.C.  
 Ante mí AMPARO QUINTERO AZUARO  
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE  
 BOGOTÁ, D.C.  
 Comparado(aron) *Emilio Federico Williamson y Luz Clemencia Gómez de Páez*  
 Quien(es) escribió(aron) la(s) C.C.  
*CC 438019 TP 31929*  
*CC 35456344 TP 20555*  
 y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)  
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y  
 que el contenido del mismo es cierto.  
 En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Federico Williamson*  
*Luz Clemencia Gómez de Páez*



## SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



## RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0096714

Bogotá D.C., Septiembre 11 de 2014 - 12:41:50

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 | 636834321 | 11/09/2014 | 8.152.000.00 |

## \*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                     | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION | 464.000.00     | 464.000.00   |
|                           |                                                              |                | \$464.000.00 |

SON: \*\*CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

\*\*\*\*\*

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-201559-00000-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17  
Tra. 11 PATENTEIYII  
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Eve: 378 FASENACIONALI  
Folios: 231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-040360-00007-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 231

0010: 10975-842-242-2

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

, Septiembre 11 de 2014 - 12:41:56

|                                                                                                                                      |                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>LISTA DE CHEQUEO</b><br><b>ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|

PATENTE DE INVENCION ☐      MODELO DE UTILIDAD ☐      Art 33 Decisión 486/00

|                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                     |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐      MODELO DE UTILIDAD PCT ☐      Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>                                              | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐      (Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐      (Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-201559- -00000-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17      Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII      Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION      Folios: 231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-040360- -00007-0000

Fecha: 2014-09-11 16:59:17      Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII      Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 851 DIVISIONAL      Folios: 231