SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-115896- -00000-0000

Fecha: 2015-05-21 15:24:34 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004196- -00007-0000

Fecha: 2015-05-21 15:24:33 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 5

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO:** COMPOSICIONES PESTICIDAS Y PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON ÉSTAS

51. **CLASIFICACION INTRNACIONAL** C07D 403/02

71. **SOLICITANTE:** DOW AGROSCIENCES LLC

DOMICILIO: Indianápolis, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** CAROLINA DAZA MONTALVO

22. **BOGOTÁ, D.C.**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-115896- -00000-0000

Fecha: 2015-05-21 15:24:34 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004196- -00007-0000

Fecha: 2015-05-21 15:24:33 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 5

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] Conversión [X] División [ ] Fusión

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

DOW AGROSCIENCES LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	9330 Zionsville Road Indianapolis,	Indianapolis 46268,

[ ] 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:

CAROLINA DAZA MONTALVO — Apellidos y Nombre

C.C. 66.783.790 — Documento de identificación

T.P. 141563 CSJ — Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificaciones@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

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

_____

P-4066

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____ De: _____ A: _____	Expediente 14-004.196 De: _____ A: _____	Expediente_____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No. **Fecha**

6. Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CAROLINA DAZA MONTALVO	
Nombre y apellidos	**Firma**
C.C. 66.783.790	**Tarjeta Profesional T.P. 141563 CSJ**

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capitulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/043418	Fecha	21 de Junio de 2012
Publicación Internacional No.	WO 2012/177813 A1	Fecha	27 de Diciembre de 2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES PESTICIDAS Y PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON ÉSTAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07D 403/02

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
DOW AGROSCIENCES LLC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **9330 Zionsville Road Indianapolis,**

No. TELÉFONO:

CIUDAD: **Indianapolis 46268,**

CORREO ELECTRONICO:

PAÍS DE RESIDENCIA: **Estados Unidos de América**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN: **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES) **VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA**

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DAZA MONTALVO	CAROLINA MERCEDES	C.C. 66.783.790 T.P. 141563 CSJ

DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	notificaciones@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1.Estados Unidos de América	US	61/500.685	2011/06/24
2. Estados Unidos de América	US	61/540.056	2011/09/28
3.Estados Unidos de América	US	61/601.077	2012/02/21
4.Estados Unidos de América	US	61/645.267	2012/05/10

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	☐
Universidades públicas o privadas	☐
Entidades sin ánimo de lucro	☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 15-052816	Fecha 11/05/2015

16	FIRMA DEL APODERADO :

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 T.P. 141563 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — Nº de folios: 438
2. ☒ Reivindicaciones — Nº Reivindicaciones: 3
3. ☐ Dibujos y/o figuras — Nº folios:
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0052816

Bogotá D.C., Mayo 11 de 2015 - 16:35:10

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	225321725	11/05/2015	8.343.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-004196- -00007-0000
Fecha 2015-05-21 15:24:33 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-115896- -00000-0000
Fecha: 2015-05-21 15:24:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: 4

Dependencia Jerárquica: DELG. PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2020
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 144196-7 15-115896-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El cd contiene:
1 Archivo en formato pdf
procesado y cargado al Sistema.
Maria vf

Claudia

Unidad de Conservación

- ○ Bolsa
- ○ Caja
- ○ Libro
- ○ Sobre
- ○ Tomo
- ○ Otro

Soporte Documental

- ✓ CD
- ○ Disquete
- ○ DVD
- ○ Folleto
- ○ Periódico
- ○ Plano
- ○ Publicación Periódica
- ○ USB
- ○ Otro

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-115896- -00000-0000

Fecha 2015-05-21 15:24:34 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-004196- -00007-0000

Fecha 2015-05-21 15:24:33 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act 851 DIVISIONAL Folios 5

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o d
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas esta

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ANEXO INVENTORES

1.) HUNTER, James E.
(5953 North Evanston Avenue, Indianápolis 46220, Estados Unidos de América);

2.) LO, William C.
(12027 Weathered Edge Drive Fishers, 46037, Estados Unidos de América);

3.) WATSON, Gerald B.
(535 Quail Valley Drive Zionsville 46077**,** Estados Unidos de América);

4.) PATNY, Akshay
(352 West Haydn Drive Apt 1126 Carmel, Indianapolis 46032, Estados Unidos de América);

5.) GUSTAFSON, Gary D.
(4572 Ivywood Court Zionsville, Indianapolis 46077, Estados Unidos de América);

6.) PERNICH, Dan
(211 W. 47th Street Indianapolis, Indianapolis 46208-3509, Estados Unidos de América);

7.) BREWSTER, William K.
(1927 Pamona Drive Indianapolis, Indianapolis 46214, Estados Unidos de América);

8.) CAMPER, Debra L.
(5340 North Delaware Street Indianapolis, Indianapolis 46220, Estados Unidos de América);

9.) LORSBACH, Beth
(6034 Haverford Avenue Indianapolis, Indianapolis 46220, Estados Unidos de América);

10.) LOSO, Michael R.
(11439 Sutton Place Drive Carmel, Indianapolis 46032, Estados Unidos de América);

11.) SPARKS, Thomas C.
(1322 Greenhills Road Greenfield, Indianapolis 46140, Estados Unidos de América);

12.) JOSHI, Hemant
(E 603, Neel Sidhi Residency Plot No. 20, Secto 11 Koparkhairane Navi Mumbai 400709, India);

13.) MANDALESWARAN, Adiraj

(17-36/1 Ram Nagar Colony, Alwal Secunderabad 500010, India);

14.) SANAM, Ramadevi

(Flat #302, Sita Towers, Brahmanwadi Begumpet Hyderabad India);

15.) GUNDLA, Rambabu

(H.No. 9-34/3, Plot No. 7A Street No. -6, S.V. Nagar Colony Nagaram, Ranga Reddy Dist 500083, India);

16.) IYER, Pravin S.

(302 Manbhum Millenium Residency St. 10 West Marredpally Secunderabad 500026, India).

COMPOSICIONES PESTICIDAS Y PROCEDIMIENTOS RELACIONADOS CON ÉSTAS

REFERENCIAS CRUZADAS A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/500,685 presentada el 24 de junio de 2011 el contenido íntegro de esta solicitud provisional es incorporado por la presente para referencia en esta solicitud. Esta solicitud también reclama la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/540,056 presentada el 28 de septiembre de 2011 el contenido íntegro de esta solicitud provisional es incorporado también por la presente para referencia en esta solicitud. Esta solicitud también reclama la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/601,077 presentada el 21 de febrero de 2012 el contenido íntegro de esta solicitud provisional es incorporado también por la presente para referencia en esta solicitud. Esta solicitud también reclama la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos 61/645,267 presentada el 10 de mayo de 2012 el contenido íntegro de esta solicitud provisional es incorporado también por la presente para referencia en esta solicitud.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención descrita en este documento se relaciona con el campo de los procedimientos para producir moléculas que sirven como pesticidas (por ejemplo, acaricidas, insecticidas, molusquicidas y nematicidas), esas moléculas y procedimientos del uso de estas moléculas para controlar las plagas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las plagas causan millones de muertes humanas en el mundo cada año. Además, hay más de 10 mil especies de plagas que causan pérdidas en la agricultura. Las pérdidas agrícolas de todo el mundo ascienden a miles de millones de dólares cada año.

Las termitas dañan todo tipo de estructuras públicas y privadas. Las pérdidas de daños de termitas en el mundo ascienden a miles de millones de dólares cada año.

Las plagas de alimentos almacenados comen y adulteran los alimentos almacenados. Las pérdidas de alimentos almacenados por todo el mundo ascienden a miles de millones de dólares cada año, pero más importante aún, privan a la gente de los alimentos necesarios.

Hay una necesidad aguda de nuevos pesticidas. Ciertas plagas están desarrollando resistencia a los pesticidas de uso actual. Cientos de especies de plagas son resistentes a los uno o más pesticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de

los pesticidas más viejos, como el DDT, los carbamatos y los organofosforados, es bien conocido. Pero la resistencia se ha desarrollado contra algunos de los nuevos pesticidas, por ejemplo, imidacloprid.

Por lo tanto, por muchas razones, incluyendo las razones anteriores, existe una necesidad para nuevos pesticidas.

Definiciones

Los ejemplos dados en las definiciones son generalmente 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 unión química y limitaciones de compatibilidad estérica en relación con la molécula particular al que esté unido.

"Alquenilo" significa un sustituyente acíclico, insaturado (por lo menos un doble enlace carbono-carbono), ramificado o no ramificado, que consta de carbono e hidrógeno, por ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alqueniloxi" significa un alquenilo que consiste además de un enlace sencillo de carbono y oxígeno, por ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi.

"Alcoxi" significa un alquilo que consta además de un enlace sencillo carbono y oxígeno, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y terc-butoxi.

"Alquilo" significa un sustituyente acíclico, saturado, ramificado o no ramificado, que consta de carbono e hidrógeno, por ejemplo, metilo, etilo, alquilo (C_3) que representa el n-propilo e isopropilo), alquilo (C_4) que representa n-butilo, sec-butilo,

isobutilo y terc-butilo.

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

"Alquiniloxi" significa un alquinilo que consta además de un solo enlace de carbono y oxígeno, por ejemplo, pentiniloxi, hexiniloxi, heptiniloxi y octiniloxi.

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

"(Cx-Cy)" donde los subíndices "x" e "y" son números enteros como 1, 2 ó 3, significa el intervalo de átomos de carbono para un sustituto – por ejemplo, alquilo de (C_1-C_4) significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y terc-butilo, cada uno individualmente.

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

"Cicloalqueniloxi" significa un cicloalquenilo que consta además de un enlace sencillo de carbono y oxígeno, por ejemplo, ciclobuteniloxi, ciclopenteniloxi, norborneniloxi y biciclo[2.2.2]octeniloxi.

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

"Cicloalcoxi" significa un cicloalquilo que consta además de un enlace

sencillo de carbono y oxígeno, por ejemplo, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, norborniloxi y biciclo[2.2.2]octiloxi.

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

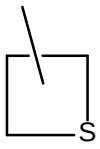
"Haloalcoxi" significa un alcoxi que consiste además de uno al máximo número posible de idénticos o diferentes, halos, por ejemplo, fluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2-difluoropropoxi, clorometoxi, triclorometoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi y pentafluoroetoxi.

"Haloalquilo" significa un alquilo que consiste además, de uno al máximo número posible de, idénticos o diferentes, halos, por ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoropropilo, clorometilo, triclormetilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

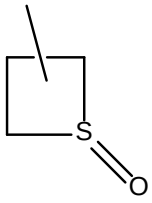
"**Heterociclilo**" significa un sustituto cíclico que puede ser completamente saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, donde la estructura cíclica contiene al menos un carbono y por lo menos un heteroátomo, donde dicho heteroátomo es nitrógeno, oxígeno o azufre. En el caso del azufre, ese átomo puede estar en otros estados de oxidación como un sulfóxido y sulfona. Ejemplos de heterociclilos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, cinnolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, 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 heterociclilos completamente saturados incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo y tetrahidropiranilo.

Ejemplos de heterociclilos parcialmente insaturados incluyen, pero son no limitado a, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-1H-pirazolilo, 4,5-dihidro-isoxazolilo y 2,3 - dihidro-[1,3,4]-oxadiazolilo.

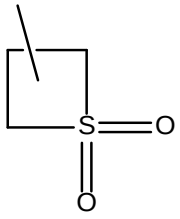
Ejemplos adicionales incluyen lo siguiente



tietanil



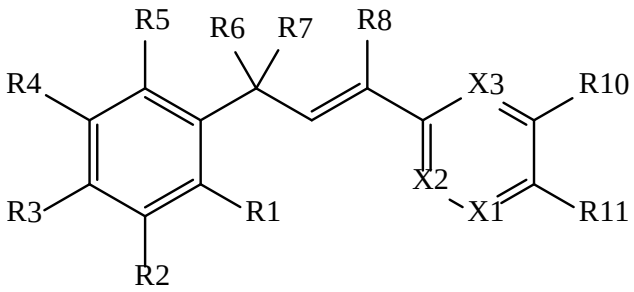
tietanil-óxido



tietanil-dióxido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Este documento describe moléculas que tienen la siguiente fórmula ("fórmula uno")



Fórmula Uno

en donde:

(a) R1 es seleccionado de

(1) H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), N(R14)(R15),

(2) alquilo (C_1-C_8)sustituido, en donde dicho alquilo(C_1-C_8)sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(3) halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(4) (C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2, y

(5) halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alcoxi

sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2;

(b) R2 es seleccionado de

(1) H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), N(R14)(R15),

(2) (C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(3) halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(4) (C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2, y

(5) halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2;

(c) R3 es seleccionado de

(1) H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), N(R14)(R15),

(2) (C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(3) halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(4) (C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2, y

(5) halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2;

(d) R4 es seleccionado de

(1) H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), N(R14)(R15),

(2) (C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(3) halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(4) (C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2, y

(5) halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2;

(e) R5 es seleccionado de

(1) H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), N(R14)(R15),

(2) (C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido

tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(3) halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2,

(4) (C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2, y

(5) halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido, en donde dicho halo(C_1-C_8)alcoxi sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN y NO_2;

(f) R6 es un (C_1-C_8)haloalquilo;

(g) R7 es seleccionado de H, F, Cl, Br, I, OH, (C_1-C_8)alcoxi, y halo(C_1-C_8)alcoxi;

(h) R8 es seleccionado de H, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, OR14, y N(R14)(R15);

(i) R9 es seleccionado de H, F, Cl, Br, I, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, OR14, y N(R14)(R15);

(j) R10 es seleccionado de

(1) (u), H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, ciclo(C_3-C_6)alquilo, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), S(O)(C_1-C_8)alquilo, S(O)(halo(C_1-C_8)alquilo), $S(O)_2$(C_1-C_8)alquilo, $S(O)_2$(halo(C_1-C_8)alquilo), NR14R15, C(=O)H, C(=O)N(R14)(R15), CN(R14)(R15)(=NOH), (C=O)O(C_1-C_8)alquilo, (C=O)OH, heterociclilo, (C_2-C_8)alquenilo, halo(C_2-C_8)alquenilo, (C_2-C_8)alquinilo,

(2) (C_1-C_8)alquilo sustituido, en donde dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de OH, (C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo,

$S(O)(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $S(O)_2(C_1\text{-}C_8)$alquilo, NR14R15, y

(3) halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido, en donde dicho halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $S(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $S(O)(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $S(O)_2(C_1\text{-}C_8)$alquilo, y N(R14)(R15);

(k) R11 es seleccionado de (u), $(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido, C(=O)OH, $C(=O)O(C_1\text{-}C_8)$alquilo, C(=O)(sustituido- $(C_1\text{-}C_8)$alquilo), $C(=O)O((C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido), C(=O)N(R14)(R15), C(=O)heterociclilo, C(=O)(heterociclilo sustituido), C(=S)N(R14)(R15), C(=S)heterociclilo, C(=S)(heterociclilo sustituido), $(C_1\text{-}C_8)$alquiloN(R11a)(C(=X11)R11b), N(11a)(11d), ON(11c)(11d), halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquiloN(H)(heterociclilo), $(C_1\text{-}C_8)$alquilo(N(R15))(C=O)O$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo(R14)(R15), N(H)N(H)(heterociclilo), $B(OH)_2$, $(C_1\text{-}C_8)$alquiloN(R11a)(C(=X11)R14), $(C_1\text{-}C_8)$alquiloN(R11a)(C(=X11)N(R14)(R15)), $(C_1\text{-}C_8)$alquiloN(R11a)(C(=X11)OR14), heterociclilo sustituido o no sustituido, C(=O)N(R14)(N(R16)(R17), $C(=O)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=O)N(R14)N(R14)(R15)), $C(=O)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=O)N(R14)(R15)), $C(=S)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=S)N(R14)(R15)), $C(=S)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=O)N(R14)(R15)), $C(=O)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=S)N(R14)(R15)), $C(=O)N(R14)((C_1\text{-}C_8)$alquiloC(=O)(R15),

(1) en donde cada uno de dicho $(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, arilo, arilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo, en donde cada uno de dicho arilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halo$(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $S(C_1\text{-}C_8)$alquilo, S(halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo), $N((C_1\text{-}C_8)$alquilo$)_2$

(en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo,

(2) en donde cada uno de dicho heterociclilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), C(=O)(C_1-C_8)alquilo, C(=O)(C_3-C_6)cicloalquilo, S(=O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, NR14R15, y oxo,

(3) en donde R11a es seleccionado de H, (C_1-C_8)alquilo, y (C_1-C_8)alquilo-heterociclilo, R14, C(X11)R14, (C_1-C_8)alquiloR14

(4) en donde R11b es seleccionado de (C_1-C_8)alquilo, ciclo(C_3-C_6)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, heterociclilo, heterociclilo-sustituido (donde dichos sustituyentes son uno o más de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo), (C_1-C_8)alquiloS(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquiloS(O)(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquiloS(O)$_2$(C_1-C_8)alquilo, N(R11c)(R11d), O(C_1-C_8)alquilo, Oheterociclilo, O-heterociclilo-sustituido (donde dichos sustituyentes son uno o más de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo), C(=O)OR11d, C(=O)N(R11c)(R11d), C(=O)(R11d)arilo, arilo sustituido (donde dichos sustituyentes son uno o más de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado),

(5) en donde X11 es O o S,

(6) en donde R11c es seleccionado de H,

(7) en donde R11d es seleccionado de H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_1$-$C_8)$alquenilo, halo$(C_1$-$C_8)$alquilo, heterociclilo, heterociclilo-sustituido (donde dichos sustituyentes son uno o más de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $(C_1$-$C_8)$alquilo, halo$(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_1$-$C_8)$alcoxi, halo$(C_1$-$C_8)$alcoxi, S$(C_1$-$C_8)$alquilo, S(halo$(C_1$-$C_8)$alquilo), N$((C_1$-$C_8)$alquilo$)_2$ (en donde cada $(C_1$-$C_8)$alquilo es independientemente seleccionado), y oxo), N(H)(C(=O)ciclo$(C_3$-$C_6)$alquilo), N(H)(C(=O)halo$(C_1$-$C_8)$alquilo),

(8) en donde opcionalmente R11c y R11d junto con N forman un anillo de 5, 6, 7, o 8 miembros que además pueden contener opcionalmente 1, 2, o 3, heteroátomos adicionales seleccionado de O, N, o S, en el anillo;

(l) R12 es seleccionado de (v), H, F, Cl, Br, I, CN, $(C_1$-$C_8)$alquilo, halo$(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_1$-$C_8)$alcoxi, halo$(C_1$-$C_8)$alcoxi, y ciclo$(C_3$-$C_6)$alquilo;

(m) R13 es seleccionado de (v), H, F, Cl, Br, I, CN, $(C_1$-$C_8)$alquilo, halo$(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_1$-$C_8)$alcoxi, y halo$(C_1$-$C_8)$alcoxi;

(n) cada R14 es independientemente seleccionado de H, $(C_1$-$C_8)$alquilo, $(C_1$-$C_8)$alquenilo, $(C_1$-$C_8)$alquilo sustituido, halo$(C_1$-$C_8)$alquilo, halo sustituido$(C_1$-$C_8)$alquilo), $(C_1$-$C_8)$alcoxi, ciclo$(C_3$-$C_6)$alquilo, arilo, arilo-sustituido, $(C_1$-$C_8)$alquilo-arilo, $(C_1$-$C_8)$alquilo-(arilo-sustituido), O-$(C_1$-$C_8)$alquilo-arilo, O-$(C_1$-$C_8)$alquilo-(arilo-sustituido), heterociclilo, heterociclilo-sustituido, $(C_1$-$C_8)$alquilo-heterociclilo, $(C_1$-$C_8)$alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-$(C_1$-$C_8)$alquilo-heterociclilo, O-$(C_1$-$C_8)$alquilo-(heterociclilo-sustituido), N(R16)(R17), $(C_1$-$C_8)$alquilo-C(=O)N(R16)(R17), C(=O)$(C_1$-$C_8)$alquilo, C(=O)(halo$(C_1$-$C_8)$alquilo),C(=O)$(C_3$-$C_6)$cicloalquilo, $(C_1$-$C_8)$alquilo-

$C(=O)O(C_1\text{-}C_8)$alquilo, C(=O)H

en donde cada uno de dicho $(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo) sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho arilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halo$(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, S$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, S(halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo), N($(C_1\text{-}C_8)$alquilo$)_2$ (en donde cada $(C_1\text{-}C_8)$alquilo es independientemente seleccionado), y oxo, y

en donde cada uno de dicho heterociclilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, halo$(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, $(C_3\text{-}C_6)$cicloalquilo S$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, S(halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo), N($(C_1\text{-}C_8)$alquilo$)_2$ (en donde cada $(C_1\text{-}C_8)$alquilo es independientemente seleccionado), heterociclilo, C(=O)$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, C(=O)O$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, y oxo, (en donde dicho alquilo, alcoxi, y heterociclilo, además puede ser sustituido con uno o más de F, Cl, Br, I, CN, y NO_2);

(o) cada R15 es independientemente seleccionado de H, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquenilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo sustituido, halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo, halo$(C_1\text{-}C_8)$alquilo) sustituido, $(C_1\text{-}C_8)$alcoxi, ciclo$(C_3\text{-}C_6)$alquilo, arilo, arilo-sustituido, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo-arilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo-(arilo-sustituido), O-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo-arilo, O-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo-(arilo-sustituido), heterociclilo, heterociclilo-sustituido, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo-heterociclilo, $(C_1\text{-}C_8)$alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo-heterociclilo, O-$(C_1\text{-}C_8)$alquilo-(heterociclilo-sustituido), N(R16)(R17), $(C_1\text{-}C_8)$alquilo-C(=O)N(R16)(R17), C(=O)$(C_1\text{-}$

C_8)alquilo, C(=O)(halo(C_1-C_8)alquilo), C(=O)(C_3-C_6)cicloalquilo, (C_1-C_8)alquilo-C(=O)O(C_1-C_8)alquilo, C(=O)H

en donde cada uno de dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho halo(C_1-C_8)alquilo) sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho arilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo, y

en donde cada uno de dicho heterociclilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, (C_3-C_6)cicloalquilo S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), heterociclilo, C(=O)(C_1-C_8)alquilo, C(=O)O(C_1-C_8)alquilo, y oxo, (en donde dicho alquilo, alcoxi, y heterociclilo, además puede ser sustituido con uno o más de F, Cl, Br, I, CN, y NO_2);

(p) cada R16 es independientemente seleccionado de H, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquilo sustituido, halo(C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, ciclo(C_3-C_6)alquilo, arilo, arilo-sustituido, (C_1-C_8)alquilo-arilo, (C_1-C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo-arilo, O-(C_1-C_8)alquilo-(arilo-sustituido), heterociclilo, heterociclilo-sustituido, (C_1-C_8)alquilo-heterociclilo, (C_1-C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo-heterociclilo, O-(C_1-C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo

en donde cada uno de dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho halo(C_1-C_8)alquilo) sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho arilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo, y

en donde cada uno de dicho heterociclilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo;

(q) cada R17 es independientemente seleccionado de H, (C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alquilo sustituido, halo(C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo sustituido, ciclo(C_3-C_6)alquilo, arilo, arilo-sustituido, (C_1-C_8)alquilo-arilo, (C_1-C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo-arilo, O-(C_1-C_8)alquilo-(arilo-sustituido), heterociclilo, heterociclilo-sustituido, (C_1-C_8)alquilo-heterociclilo, (C_1-C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo-heterociclilo, O-(C_1-C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_1-C_8)alquilo

en donde cada uno de dicho (C_1-C_8)alquilo sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho halo(C_1-C_8)alquilo) sustituido, tiene uno o más sustituyentes seleccionados de CN, y NO_2,

en donde cada uno de dicho arilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo, y

en donde cada uno de dicho heterociclilo-sustituido tiene uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, NO_2, (C_1-C_8)alquilo, halo(C_1-C_8)alquilo, (C_1-C_8)alcoxi, halo(C_1-C_8)alcoxi, S(C_1-C_8)alquilo, S(halo(C_1-C_8)alquilo), N((C_1-C_8)alquilo)$_2$ (en donde cada (C_1-C_8)alquilo es independientemente seleccionado), y oxo;

(r) X1 es seleccionado de N y CR12;

(s) X2 es seleccionado de N, CR9, y CR13;

(t) X3 es seleccionado de N y CR9;

(u) R10 y R11 juntos forman un enlace que contiene 3 a 4 átomos seleccionados de C, N, O, y S, en donde dicho enlace conecta de nuevo al anillo para formar un anillo cíclico saturado o instaurado de 5 a 6 miembros, en donde dicho enlace tiene al menos un sustituyente X4 en donde X4 es seleccionado de F, Cl, Br, I, R14, N(R14)(R15), N(R14)(C(=O)R14), N(R14)(C(=S)R14), N(R14)(C(=O)N(R14)(R14)), N(R14)(C(=S)N(R14)(R14)), N(R14)(C(=O)N(R14)((C_1-C_8)alquenilo)), N(R14)(C(=S)N(R14)((C_1-C_8)alquenilo)), oxo, C(=O)(C_1-C_8)alquiloN(R14)(R14), (C_1-C_8)alquiloC(=O)N(R14)R(15), en donde cada R14 es independientemente seleccionado; y

(v) R12 y R13 juntos forman un enlace que contiene 3 a 4 átomos seleccionados de C, N, O, y S, en donde dicho enlace se conecta de nuevo al anillo

para formar un anillo cíclico saturado o instaurado de 5 a 6 miembros, en donde dicho enlace tiene al menos un sustituyente X4 en donde X4 es seleccionado de R14, N(R14)(R15), N(R14)(C(=O)R14), N(R14)(C(=S)R14), N(R14)(C(=O)N(R14)(R14)), N(R14)(C(=S)N(R14)(R14)), N(R14)(C(=O)N(R14)((C_1-C_8)alquenilo)), N(R14)(C(=S)N(R14)((C_1-C_8)alquenilo)), en donde cada R14 es independientemente seleccionado.

En otra modalidad de esta invención R1 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R2 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R3 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo,

halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R4 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R5 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R2 y R4 son seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, y NO_2 y R1, R3, y R5 son H.

En otra modalidad de esta invención R2, R3, y R4 son seleccionados de F, Cl, Br, I, CN, y NO_2 y R1, y R5 son H.

En otra modalidad de esta invención R2, R3, y R4 son

independientemente seleccionados de F y Cl y R1 y R5 son H.

En otra modalidad de esta invención R1 es seleccionado de Cl y H.

En otra modalidad de esta invención R2 es seleccionado de CF_3, CH_3, Cl, F, y H.

En otra modalidad de esta invención R3 es seleccionado de OCH_3, CH_3, F, Cl, o H.

En otra modalidad de esta invención R4 es seleccionado de CF_3, CH_3, Cl, F, y H.

En otra modalidad de esta invención R5 es seleccionado de F, Cl, y H.

En otra modalidad de esta invención R6 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, y halo(C_8)alquilo.

En otra modalidad de esta invención R6 is trifluorometilo.

En otra modalidad de esta invención R7 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, y I.

En otra modalidad de esta invención R7 es seleccionado de H, OCH_3, y OH.

En otra modalidad de esta invención R8 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, y halo(C_8)alquilo.

En otra modalidad de esta invención R8 es seleccionado de CH_3 y H.

En otra modalidad de esta invención R9 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metoxi, etoxi, (C_3)alcoxi, (C_4)alcoxi, (C_5)alcoxi, (C_6)alcoxi, (C_7)alcoxi, (C_8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R10 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, F, Cl, Br, I, CN, metilo, etilo, (C3)alquilo, (C4)alquilo, (C5)alquilo, (C6)alquilo, (C7)alquilo, (C8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C3)alquilo, halo(C4)alquilo, halo(C5)alquilo, halo(C6)alquilo, halo(C7)alquilo, halo(C8)alquilo, metoxi, etoxi, (C3)alcoxi, (C4)alcoxi, (C5)alcoxi, (C6)alcoxi, (C7)alcoxi, (C8)alcoxi, halometoxi, haloetoxi, halo(C3)alcoxi, halo(C4)alcoxi, halo(C5)alcoxi, halo(C6)alcoxi, halo(C7)alcoxi, halo(C8)alcoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

En otra modalidad de esta invención R10 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, Cl, Br, CH_3, y CF_3.

En otra modalidad de esta invención R10 es seleccionado de Br, $C(=NOH)NH_2$, $C(=O)H$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)OCH_2CH_3$, $C(=O)OH$, CF_3, CH_2CH_3, CH_2OH, CH3, Cl, CN, F, H, NH_2, $NHC(=O)H$, $NHCH_3$, NO_2, OCH_3, $OCHF_2$, y piridilo.

En otra modalidad de esta invención R11 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - $C(=O)((C_1$-$C_8)$alquilo

sustituido), C(=O)N(R14)(R15), C(=O)heterociclilo, y C(=O)(heterociclilo-sustituido).

En otra modalidad de esta invención R11 es C(=O)morfolinilo.

En otra modalidad de esta invención R11 puede ser seleccionado de cualquier combinación de $CH_2N(H)C(=O)CH_3$, $CH_2N(H)C(=O)$ciclopropilo, $CH_2N(H)C(=O)CH_2CF_3$, $CH_2N(H)C(=O)CH_2CH_3$, $CH_2N(H)C(=O)C(CH_3)_3$, $CH_2N(H)C(=O)$(cloropiridilo), $CH_2N(H)C(=O)CH_2$(cloropiridilo), $CH_2N(H)C(=O)CH_2CH_2SCH_3$, $N(H)C(=O)$(piridilo), $CH_2N(CH_2$piridilo$)C(=O)$ciclopropilo, $CH_2N(H)C(=O)N(H)(CH_2CH_3)$, $CH_2N(H)C(=O)$morfolinilo, $CH_2N(H)C(=O)N(H)$(piridilo), $CH_2N(H)C(=O)NH_2$, $CH_2N(H)C(=O)NH(CH_2CH_3)$, $CH_2N(H)C(=O)NH(CH_2CHCH_2)$, $CH_2N(H)C(=O)OC(CH_3)_3$, $CH_2N(H)C(=O)O$(clorofenilo), $CH_2N(H)C(=O)(C=O)OCH_3$, $CH_2N(H)C(=O)(C=O)N(H)CH_2CF_3$, $CH_2N(H)$(piridilo), $N(H)N(H)C(=O)$ciclopropilo, $N(H)N(H)C(=O)CH_2CF_3$, $ON(H)C(=O)$ciclopropilo, y $ON(H)C(=O)CH_2CF_3$.

En otra modalidad de esta invención R11 puede ser seleccionado de cualquier combinación de 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-triazolilo-C(=O)ciclopropilo, 1,2,4-triazolilo-$C(=O)CH_3$, 1,2,- metiltriazolilo, 1,2,4-triazolilo-$N(C(=O)$ciclopropilo$)_2$, 1,2,4-triazoliloN(H)(C(=O)ciclopropilo), 1,2,4-triazoliloNH$_2$, 1,2,4-triazolilo-NO_2, 1,2,4-triazoliloS$(O)_2CH_3$, 1,2,4-triazoliloSCH_3, C(=O)(morfolinilo), $C(=O)N(CH_3)(CH_3)$, C(=O)N(H)(CH(CH_3)cloropiridinilo), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(CH_3)(CH_2CF_3)$), C(=O)N(H)($CH_2$-benzotiazolilo), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)(CH_2CF_3)$), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)(CH_2CH=CH_2)$), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)$(ciclopropilo)), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)(N(CH_3)_2)$), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)(OCH_3)$), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)$(tietanilo)), C(=O)N(H)($CH_2C(=O)N(H)$(dióxido de tietanilo)) C(=O)N(H)($CH_2C(=O)OC(CH_3)_3$), C(=O)N(H)($CH_2C(=S)N(H)(CH_2CF_3)$),

$C(=O)N(H)(CH_2CF_3)$, $C(=O)N(H)(CH_2CH_2$-cloropiridinilo) $C(=O)N(H)(CH_2$-furanilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-metilimidazolilo) $C(=O)N(H)(CH_2$-ciclopropiloxadiazolilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-fenilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-trifluorometilfenilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-fluorofenilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-pirazinilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-trifluorometilpiridinilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-cloropiridinilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-piridinilo-NO_2), $C(=O)N(H)(CH_2$-piridinilo-OCH_3), $C(=O)N(H)(CH_2$-pirimidinilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-tetrahidrofuranilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-clorotiazolilo), $C(=O)N(H)(CH_3)$, $C(=O)NH_2$, $C(=O)N(H)(N(CH_3)$(fluorofenilo)), $C(=O)N(H)(N(H)$(fluorofenilo)), $C(=O)N(H)(OCH_2$-cloropiridinilo), $C(=O)N(H)$(piperidinilo), $C(=O)N(H)$(piperidinilo$C(=O)CH_2CF_3$), $C(=O)N(H)$(piperidinilo--CH_2CN), $C(=O)N(H)$(piperidinilo$C(=O)CH_3$), $C(=O)N(H)$(piperidiniloCH_2CH_2OH), $C(=O)N(H)$(piperidinilo-oxetanilo), $C(=O)N(H)$(cloropiridinilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-tetrahidropiranilo), $C(=O)N(H)$(tietanilo), $C(=O)N(H)$(dióxido de tietanilo), $C(=O)N(H)$(óxido de tietanilo), $C(=O)N(H)(CH_2$-pirazinilo) $C(=O)$pirrolidinil-oxo, $C(=S)N(H)(CH_2C(=O)N(H)(CH_2CF_3))$, $C(=S)N(H)(CH_2C(=S)N(H)(CH_2CF_3))$, $C(=S)N(H)(CH_2$-cloropiridinilo), $CH_2N(CH_2$-piridinilo)$(C(=O)$-ciclopropilo), $CH_2N(H)(C(=O)C(=O)N(H)(CH_2CF_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)C(=O)OCH_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)C(CH_3)_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)$-CH_2-cloropiridinilo), $CH_2N(H)(C(=O)CH_2CF_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)CH_2CH_2S(O)_2CH_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)CH_2CH_2SCH_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)CH_2CH_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)$-ciclopropilo), $CH_2N(H)(C(=O)$morfolinil), $CH_2N(H)(C(=O)N(CH_3)_2$, $CH_2N(H)(C(=O)N(H)(CH_2CH_3))$, $CH_2N(H)(C(=O)N(H)$(piridinilo)), $CH_2N(H)(C(=O)OC(CH_3)_3)$, $CH_2N(H)(C(=O)O$-

clorofenilo), $CH_2N(H)(C(=O)$-piridinilo), $CH_2N(H)(C(=O)$-cloropiridinilo), $CH_2N(H)(C(=S)$ciclopropil), $CH_2N(H)(C(=S)N(H)(CH_2CH=CH_2))$, $CH_2N(H)(C(=S)N(H)(CH_2CH_3))$, $CH_2N(H)$(piridinilo), $N(H)(N(H)(C(=O)CH_2CF_3)$, N(H)(N(H)(C(=O)ciclopropilo), $ON(H)(C(=O)CH_2CF_3)$, y ON(H)(C(=O)ciclopropilo).

En otra modalidad de esta invención R12 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R12 es seleccionado de CH3, y H.

En otra modalidad de esta invención R13 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, F, Cl, Br, I, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, halometoxi, haloetoxi, halo(C_3)alcoxi, halo(C_4)alcoxi, halo(C_5)alcoxi, halo(C_6)alcoxi, halo(C_7)alcoxi, y halo(C_8)alcoxi.

En otra modalidad de esta invención R13 es seleccionado de CH_3, Cl y H.

En otra modalidad de esta invención R12-R13 son un enlace hidrocarbilo que contiene CH=CHCH=CH.

En otra modalidad de esta invención R14 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo,

halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metil-arilo, etilo-arilo, (C_3)alquilo-arilo, (C_4)alquilo-arilo, (C_5)alquilo-arilo, (C_6)alquilo-arilo, (C_7)alquilo-arilo, (C_8)alquilo-arilo, metil-(arilo-sustituido), etilo-(arilo-sustituido), (C_3)alquilo-(arilo-sustituido), (C_4)alquilo-(arilo-sustituido), (C_5)alquilo-(arilo-sustituido), (C_6)alquilo-(arilo-sustituido), (C_7)alquilo-(arilo-sustituido), (C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-metilo-arilo, O-etilo-arilo, O-(C_3)alquilo-arilo, O-(C_4)alquilo-arilo, O-(C_5)alquilo-arilo, O-(C_6)alquilo-arilo, O-(C_7)alquilo-arilo, O-(C_8)alquilo-arilo, O-metilo-(arilo-sustituido), O-etilo-(arilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(arilo-sustituido), metilo-heterociclilo, etilo-heterociclilo, (C_3)alquilo-heterociclilo, (C_4)alquilo-heterociclilo, (C_5)alquilo-heterociclilo, (C_6)alquilo-heterociclilo, (C_7)alquilo-heterociclilo, (C_8)alquilo-heterociclilo, metilo-(heterociclilo-sustituido), etilo-(heterociclilo-sustituido), (C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-metilo-heterociclilo, O-etilo-heterociclilo, O-(C_3)alquilo-heterociclilo, O-(C_4)alquilo-heterociclilo, O-(C_5)alquilo-heterociclilo, O-(C_6)alquilo-heterociclilo, O-(C_7)alquilo-heterociclilo, O-(C_8)alquilo-heterociclilo, O-metilo-(heterociclilo-sustituido), O-etilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), metilo-C(=O)N(R16)(R17), etilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_3)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_4)alquilo-C(=O)N(R16)(R17),

(C_5)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_6)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_7)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), y (C_8)alquilo-C(=O)N(R16)(R17).

En otra modalidad de esta invención R14 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, CH_3, CH_2CF_3, CH_2-halopiridilo, oxo-pirrolidinilo, halofenilo, tietanilo, CH_2-fenilo, CH_2-piridilo, tietanilo-dióxido, CH_2-halotiazolilo, C((CH_3)$_2$)-piridilo, N(H)(halofenilo), CH_2-pirimidinilo, CH_2-tetrahidrofuranilo, CH_2-furanilo,

O-CH_2-halopiridilo, y CH_2C(=O)N(H)(CH_2CF_3).

En otra modalidad de esta invención R15 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metil-arilo, etil-arilo, (C_3)alquilo-arilo, (C_4)alquilo-arilo, (C_5)alquilo-arilo, (C_6)alquilo-arilo, (C_7)alquilo-arilo, (C_8)alquilo-arilo, metil-(arilo-sustituido), etil-(arilo-sustituido), (C_3)alquilo-(arilo-sustituido), (C_4)alquilo-(arilo-sustituido), (C_5)alquilo-(arilo-sustituido), (C_6)alquilo-(arilo-sustituido), (C_7)alquilo-(arilo-sustituido), (C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-metil-arilo, O-etil-arilo, O-(C_3)alquilo-arilo, O-(C_4)alquilo-arilo, O-(C_5)alquilo-arilo, O-(C_6)alquilo-arilo, O-(C_7)alquilo-arilo, O-(C_8)alquilo-arilo, O-metil-(arilo-sustituido), O-etil-(arilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(arilo-sustituido), metil-heterociclilo, etil-heterociclilo, (C_3)alquilo-heterociclilo, (C_4)alquilo-heterociclilo, (C_5)alquilo-heterociclilo, (C_6)alquilo-heterociclilo, (C_7)alquilo-heterociclilo, (C_8)alquilo-heterociclilo, metil-

(heterociclilo-sustituido), etil-(heterociclilo-sustituido), (C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-metil-heterociclilo, O-etil-heterociclilo, O-(C_3)alquilo-heterociclilo, O-(C_4)alquilo-heterociclilo, O-(C_5)alquilo-heterociclilo, O-(C_6)alquilo-heterociclilo, O-(C_7)alquilo-heterociclilo, O-(C_8)alquilo-heterociclilo, O-metil-(heterociclilo-sustituido), O-etil-(heterociclilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), metil-C(=O)N(R16)(R17), etil-C(=O)N(R16)(R17), (C_3)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_4)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_5)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_6)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), (C_7)alquilo-C(=O)N(R16)(R17), y (C_8)alquilo-C(=O)N(R16)(R17).

En otra modalidad de esta invención R15 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, CH_3, CH_2CF_3, CH_2-halopiridilo, oxo-pirrolidinilo, halofenilo, tietanilo, CH_2-fenilo, CH_2-piridilo, tietanil-dióxido, CH_2-halotiazolilo, C((CH_3)$_2$)-piridilo, N(H)(halofenilo), CH_2-pirimidinilo, CH_2-tetrahidrofuranilo, CH_2-furanilo,

O-CH_2-halopiridilo, y CH_2C(=O)N(H)(CH_2CF_3).

En otra modalidad de esta invención R16 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo,

halo(C_8)alquilo, metil-arilo, etil-arilo, (C_3)alquilo-arilo, (C_4)alquilo-arilo, (C_5)alquilo-arilo, (C_6)alquilo-arilo, (C_7)alquilo-arilo, (C_8)alquilo-arilo, metil-(arilo-sustituido), etil-(arilo-sustituido), (C_3)alquilo-(arilo-sustituido), (C_4)alquilo-(arilo-sustituido), (C_5)alquilo-(arilo-sustituido), (C_6)alquilo-(arilo-sustituido), (C_7)alquilo-(arilo-sustituido), (C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-metil-arilo, O-etil-arilo, O-(C_3)alquilo-arilo, O-(C_4)alquilo-arilo, O-(C_5)alquilo-arilo, O-(C_6)alquilo-arilo, O-(C_7)alquilo-arilo, O-(C_8)alquilo-arilo, O-metil-(arilo-sustituido), O-etil-(arilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(arilo-sustituido), metil-heterociclilo, etilo-heterociclilo, (C_3)alquilo-heterociclilo, (C_4)alquilo-heterociclilo, (C_5)alquilo-heterociclilo, (C_6)alquilo-heterociclilo, (C_7)alquilo-heterociclilo, (C_8)alquilo-heterociclilo, metil-(heterociclilo-sustituido), etilo-(heterociclilo-sustituido), (C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-metilo-heterociclilo, O-etilo-heterociclilo, O-(C_3)alquilo-heterociclilo, O-(C_4)alquilo-heterociclilo, O-(C_5)alquilo-heterociclilo, O-(C_6)alquilo-heterociclilo, O-(C_7)alquilo-heterociclilo, O-(C_8)alquilo-heterociclilo, O-metilo-(heterociclilo-sustituido), O-etilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), y O-(C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido).

En otra modalidad de esta invención R16 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, CH_2CF_3, ciclopropilo,

tietanilo, dióxido de tietanilo, y halofenilo.

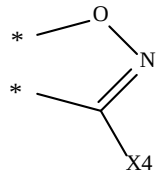
En otra modalidad de esta invención R17 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes - H, metilo, etilo, (C_3)alquilo, (C_4)alquilo, (C_5)alquilo, (C_6)alquilo, (C_7)alquilo, (C_8)alquilo, halometilo, haloetilo, halo(C_3)alquilo, halo(C_4)alquilo, halo(C_5)alquilo, halo(C_6)alquilo, halo(C_7)alquilo, halo(C_8)alquilo, metilo-arilo, etilo-arilo, (C_3)alquilo-arilo, (C_4)alquilo-arilo, (C_5)alquilo-arilo, (C_6)alquilo-arilo, (C_7)alquilo-arilo, (C_8)alquilo-arilo, metilo-(arilo-sustituido), etilo-(arilo-sustituido), (C_3)alquilo-(arilo-sustituido), (C_4)alquilo-(arilo-sustituido), (C_5)alquilo-(arilo-sustituido), (C_6)alquilo-(arilo-sustituido), (C_7)alquilo-(arilo-sustituido), (C_8)alquilo-(arilo-sustituido), O-metil-arilo, O-etilo-arilo, O-(C_3)alquilo-arilo, O-(C_4)alquilo-arilo, O-(C_5)alquilo-arilo, O-(C_6)alquilo-arilo, O-(C_7)alquilo-arilo, O-(C_8)alquilo-arilo, O-metilo-(arilo-sustituido), O-etilo-(arilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_4)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(arilo-sustituido), O-(C_8)alquilo-(arilo-sustituido), metilo-heterociclilo, etilo-heterociclilo, (C_3)alquilo-heterociclilo, (C_4)alquilo-heterociclilo, (C_5)alquilo-heterociclilo, (C_6)alquilo-heterociclilo, (C_7)alquilo-heterociclilo, (C_8)alquilo-heterociclilo, metil-(heterociclilo-sustituido), etilo-(heterociclilo-sustituido), (C_3)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), (C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-metilo-heterociclilo, O-etilo-heterociclilo, O-(C_3)alquilo-heterociclilo, O-(C_4)alquilo-heterociclilo, O-(C_5)alquilo-heterociclilo, O-(C_6)alquilo-heterociclilo, O-(C_7)alquilo-heterociclilo, O-(C_8)alquilo-heterociclilo, O-metilo-(heterociclilo-sustituido), O-etilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_3)alquilo-(heterociclilo-

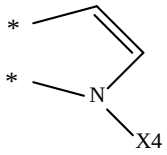
sustituido), O-(C_4)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_5)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_6)alquilo-(heterociclilo-sustituido), O-(C_7)alquilo-(heterociclilo-sustituido), y O-(C_8)alquilo-(heterociclilo-sustituido).

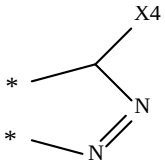
En otra modalidad de esta invención R17 puede ser seleccionado de cualquier combinación de uno o más de los siguientes – H, CH_2CF_3, ciclopropilo, tietanilo, dióxido de tietanilo, y halofenilo.

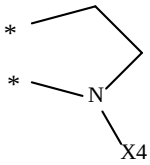
En otra modalidad de esta invención X1 es CR12, X2 es CR13, y X3 es CR9.

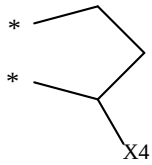
En otra modalidad de esta invención cuando R10 y R11 forman un enlace dicho enlace es seleccionado de (a) – (l).

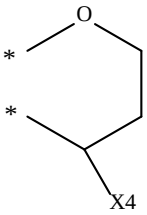
(a) 

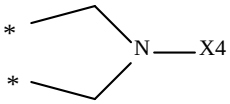
(b) 

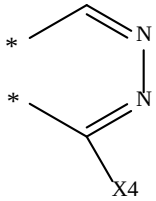
(c) 

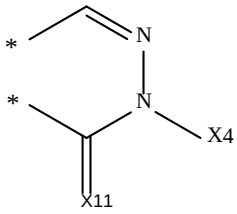
(d) 

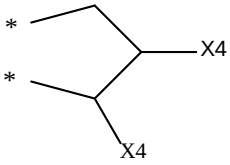
(e) 

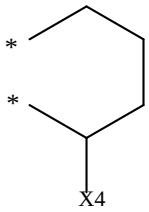
(f) 

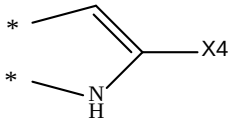
(g) 

(h) 

(i) 

(j) 

(k) 

(l) 

donde “*” indica unión de vuelta al anillo, (Nótese que aunque las estructuras están trazadas de esta manera, se pueden voltear de abajo hacia arriba girando 180 grados

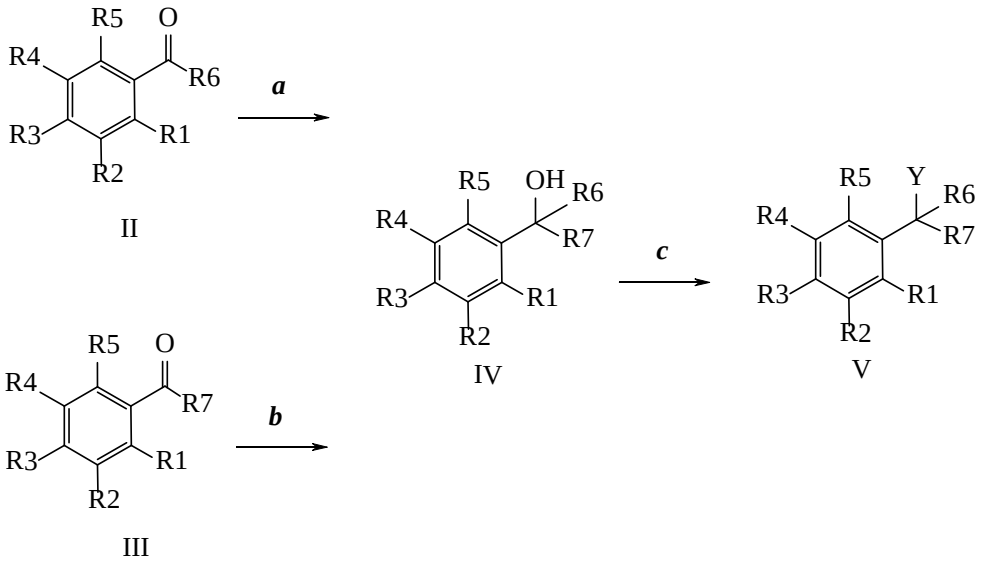
En otra modalidad de esta invención un heterociclilo tiene preferiblemente alrededor de 6 a 10 átomos en la estructura del anillo, más preferentemente, 6 a 8 átomos.

Las moléculas de fórmula uno generalmente tendrán una masa molecular de aproximadamente 100 Dalton a unos 1200 Daltons. Sin embargo, generalmente es preferido si la masa molecular es de aproximadamente 120 Dalton a cerca de 900 Daltons, y es incluso más generalmente preferido si la masa molecular es de alrededor de 140 Dalton a cerca de 600 Daltons.

El alcohol bencílico de fórmula IV, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son descritos anteriormente, puede sintetizarse de dos maneras. Una manera, descrita en el paso a del esquema I, es por el tratamiento de la cetona de fórmula II, en donde R1, R2, R3, R4, R5 y R6 son como se describió anteriormente descritos, con un agente reductor, como borohidruro de sodio ($NaBH_4$), bajo condiciones básicas, como el hidróxido de sodio acuoso (NaOH), en un solvente polar aprótico, tales como el alcohol metílico (CH_3OH) a 0°C. Alternativamente, un aldehído de fórmula III, en donde R1, R2, R3, R4, R5 y R7 son como se describió anteriormente, puede reaccionar con trifluorotrimetilsilano en presencia de una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio en un solvente aprótico polar, como el tetrahidrofurano (THF), como en el paso b del esquema I. El compuesto de fórmula IV puede transformarse en el compuesto de fórmula V, en donde se selecciona Y de Br, Cl, o, y R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, por la reacción con un reactivo de halogenación, tal como N-bromosuccinimida y trietil fosfito en un solvente no reactivo, tal como diclorometano (CH_2Cl_2) a temperatura de reflujo para proporcionar Y = Br, o

tal como el cloruro de tionilo y piridina en un solvente de hidrocarburo, como tolueno a temperatura de reflujo para proporcionar Y = Cl, como en el paso c del esquema I.

ESQUEMA I

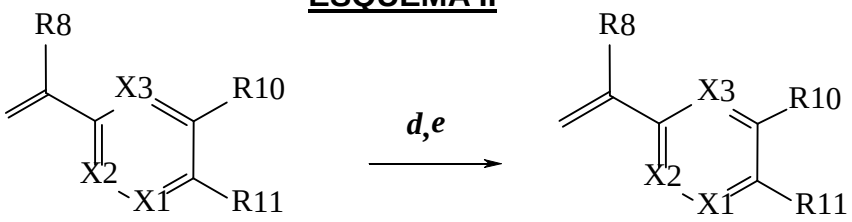


La formación de los socios de acoplamiento de estireno puede lograrse como en los esquemas II, III IV y V.

En el esquema II, un ácido vinilbenzoico de fórmula VI, en donde R11 es (C = O) OH y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2, y X3 son como de describió anteriormente, se puede convertir en dos pasos al vinilbenzamida de fórmula VIIa, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15 y X como previamente se describió. Como en el paso d del esquema II, el ácido benzoico de fórmula VI se trata con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de N,N-Dimetilformamida (DMF) en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 para formar el cloruro de ácido, que posteriormente se permite reaccionar con una amina (HN(R14)(R15)), en donde R14 y R15 son como previamente se describió, en

presencia de una base, como trietilamina, en un solvente aprótico polar, tal como THF, para proporcionar la benzamida de vinilo de fórmula VIIa, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2, y X3 son como previamente se describió, como en el paso e del esquema II.

ESQUEMA II

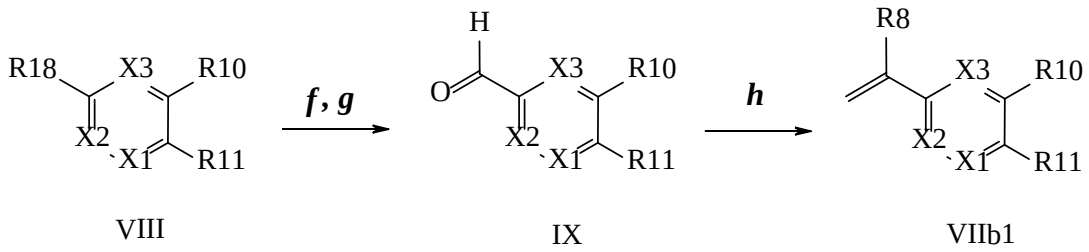


VI VIIa

En los esquemas III y IV, un ácido halobenzoico de fórmula VIII, en donde R18 es Br o I, R11 es (C = O) OH y R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se pueden convertir en un éster del ácido vinilbenzoico de fórmula VIIb1 o fórmula VIIb2, en donde R18 es Br o I, R11 es (C = O) O (alquilo C_1-C_6), y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como previamente se describió. En el paso f del esquema III, el ácido halobenzoico de fórmula VIII, en donde R18 es Br, se trata con una base, tales como n-butillitio (n-BuLi) y DMF en un solvente aprótico, polar, como THF, a una temperatura de aproximadamente -78°C. El resultante ácido benzoico formilo se deja reaccionar con un ácido, como el ácido sulfúrico (H_2SO_4), en presencia de un alcohol, tal como el alcohol etílico (EtOH), como en el paso g, para proporcionar el éster de etilo del ácido benzoico formilo de fórmula IX, en donde R11 es (C = O) O (alquilo C_1-C_6) y R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió previamente. El éster de ácido benzoico vinilo de fórmula VIIb1 es accesible vía la

reacción de los compuestos de fórmula IX, con una base, tales como el carbonato de potasio (K_2CO_3) y el trifenil fosfonio metil bromuro en un solvente aprótico polar, tal como 1,4-dioxano, a temperatura ambiente, al igual que en el paso h del esquema III.

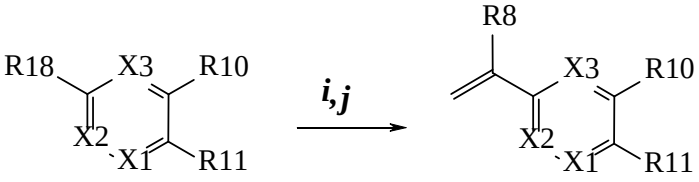
ESQUEMA III



VIII IX VIIb1

En el paso i del esquema IV, el ácido halobenzoico de fórmula VIII, donde R18 es Br, R11 es (C=O)OH y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se trata con dicarbonato de di-terc-butilo en presencia de una base, tal como trietilamina (Et_3N) y una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) en un solvente aprótico polar, tal como THF, a temperatura ambiente. El éster de terc-butilo ácido benzoico resultante se deja reaccionar con complejo vinil piridina anhídrido borónico en presencia de un catalizador de paladio, tal tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) ($Pd(PPh_3)_4$) y una base, tal como K_2CO_3, en un solvente no reactivo como tolueno a temperatura de reflujo, como en el paso j, para proporcionar el vinil éster del ácido benzoico de fórmula VIIb2, donde R11 es (C=O) O(alquilo C1-C6), y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente.

ESQUEMA IV

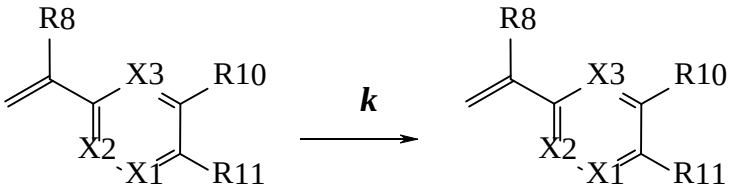


VIII VIIb2

En el paso k del esquema V, el vinil éster del ácido benzoico de fórmula

VIIb2, en donde R10 es Br, R11 es (C = O)O(alquilo C_1-C_6) y R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, puede transformarse además en el correspondiente vinil éster del ácido benzoico de fórmula VIIb3, en donde R10 es CN, R11 es (C = O) O (alquilo C_1-C_6), y R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente y por la reacción con cianuro de cobre(I) (CuCN) en un solvente aprótico polar, como DMF, a 140°C.

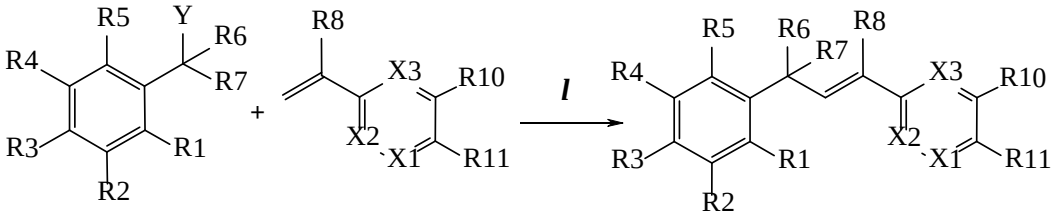
ESQUEMA V



VIIb2 VIIb3

El acoplamiento de los compuestos de fórmula V con los compuestos de fórmula VIIa, VIIb1, VIIb2 y VIIb3 pueden lograrse como en los esquemas VI, VII y VIII. En el paso l del esquema VI, un compuesto de fórmula V, en el cual Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y la vinilbenzamida de fórmula VIIa, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de cloruro de cobre(I) (CuCl) y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1, 2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente.

ESQUEMA VI

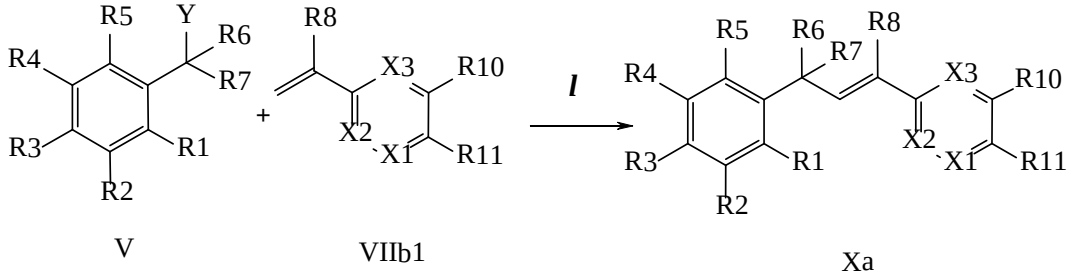


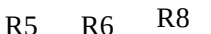
V VIIa Fórmula Uno

En el paso l del esquema VII, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y el éster de ácido vinilbenzoico de fórmula VIIb1, en donde R11 es (C = O)O(alquilo C_1-C_6) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tales como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los compuestos de fórmula Xa, en donde R11 es (C=O) O (alquilo C_1-C_6) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de

fórmula Xa se convierten entonces en las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por un procedimiento de dos pasos como se describió en los pasos m y n o en un solo paso como se describió en el paso o. En el paso m del esquema VII, el éster de la fórmula Xa es saponificado al ácido correspondiente en condiciones ácidas, tal como ácido clorhídrico (HCl) aproximadamente 11 Normal (N), en un solvente aprótico polar, tal como 1,4-dioxano, a unos 100°C. El ácido posteriormente se acopla a una amina (HN(R14)(R15)), en donde R14 y R15 son como se describió anteriormente, con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt•H_2O) y el clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDC•HCl) en presencia de una base, tal como N,N-diisopropiletilamina (DIEA) y en un solvente aprótico polar, como DMF, para dar las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15), y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. Alternativamente, el éster de la fórmula Xa se deja reaccionar con una amina (HN(R14)(R15)) en presencia de una solución de trimetilaluminio en tolueno en un solvente no reactivo, como CH_2Cl_2, a temperatura ambiente, al igual que en el paso o del esquema VII, para acceder a las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente.

ESQUEMA VII

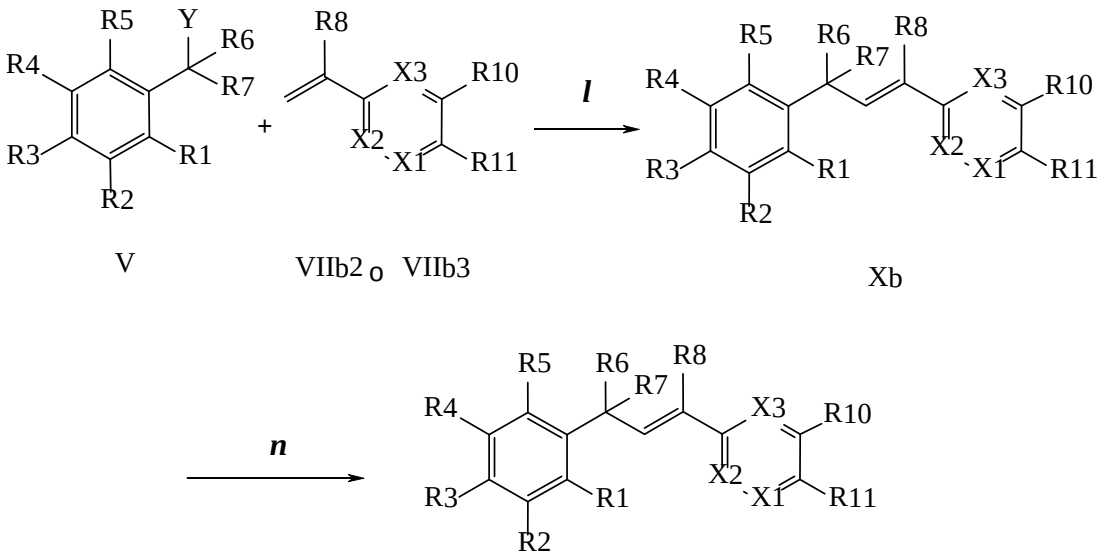




En el paso l del esquema VIII, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7, son como se describió anteriormente y el éster de ácido vinilbenzoico de fórmula VIIb2 o VIIb3, en donde R11 es (C = O)O(alquilo C_1-C_6) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los compuestos de fórmula Xb, en donde R11 es (C = O) OH y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula Xb se convierten entonces en las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, en un paso como se describió en el paso n. En el paso n del esquema VII, el ácido del fórmula Xb se acopla a una amina (HN(R14)(R15)), en donde R14 y R15 son como se describió anteriormente, con HOBt•H_2O y EDC•HCl en presencia de una base, como DIEA y en

un solvente aprótico polar, como DMF, para dar las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15), y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, R14, R15, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente.

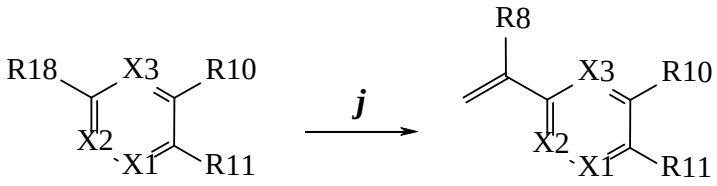
ESQUEMA VIII



En el paso j del esquema IX, la halobenzocetona de fórmula VIIIb, en donde R18 es Br, R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto oxo y con los átomos de carbono del anillos forman un anillo cíclico de 5 o 6 miembros, y R8, R9, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se deja reaccionar con complejo de vinil piridina anhídrido borónico en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd $(PPh_3)_4$ y una base, como K_2CO_3, en un solvente no reactivo como tolueno en la temperatura de reflujo, para proporcionar la benzocetona de vinilo de fórmula VIIb4, en donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto de oxo y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo de 5 o 6-miembros y R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como

se describió anteriormente.

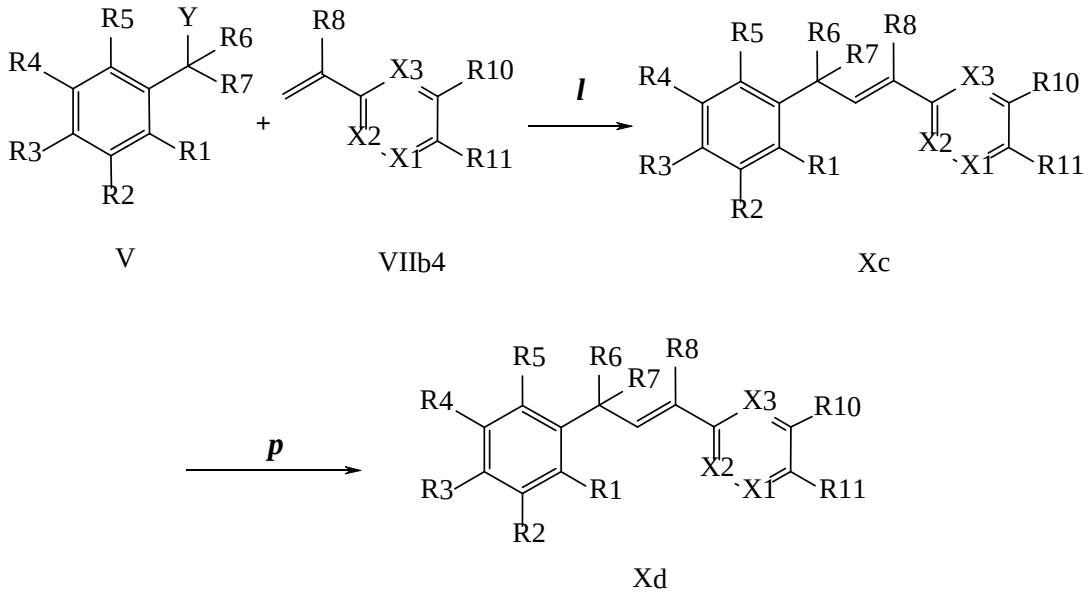
ESQUEMA IX



VIIIb VIIb4

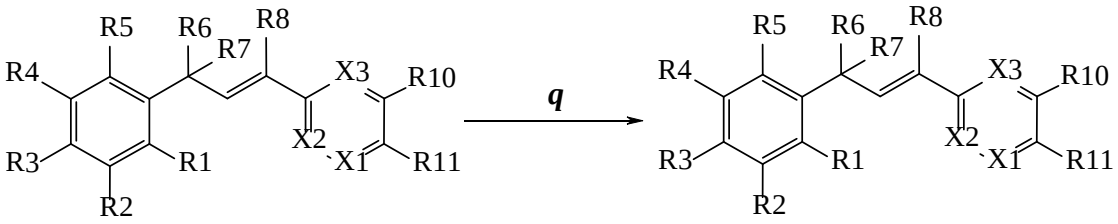
En el paso l del esquema X, el compuesto de fórmula V, donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente y la vinilbenzocetona de fórmula VIIb4 son como se describió anteriormente, en donde R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los compuestos de fórmula Xc, donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto de oxo y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo de 5 o 6-miembros y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1, X2, y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula Xc se convierten entonces en las moléculas de fórmula Xd, donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto de oxima [(C=N)(OH)] y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo de 5 o 6-miembros, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, en el paso p. En el paso p del esquema X, la cetona de fórmula Xc se deja reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de acetato de sodio y en un solvente polar aprótico, tal como aEtOH, a una temperatura de alrededor de 78°C, para dar las moléculas de fórmula Xd son como se describió anteriormente.

ESQUEMA X



Los compuestos de fórmula Xc se convierten también a las moléculas de fórmula Xe, donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto de amina y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo de 5 o 6-miembros y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, como se demostró en el paso q del esquema XI. La cetona de fórmula Xc se permite reaccionar con acetato de amonio en presencia de cianoborohidruro de sodio y en un solvente polar aprótico, como CH_3OH, a una temperatura de aproximadamente 65°C, para dar a las moléculas de fórmula Xe.

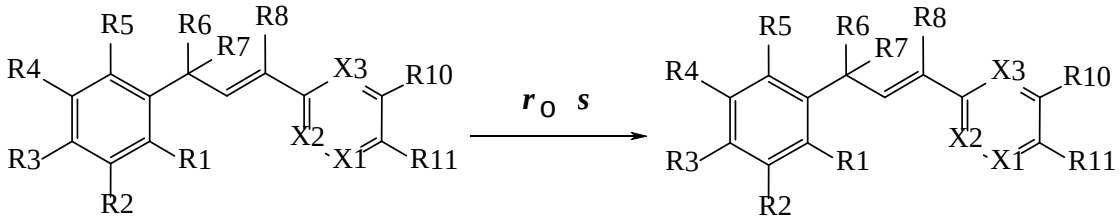
ESQUEMA XI



Xc Xe

Los compuestos de fórmula Xe se convierten a las moléculas de fórmula uno, donde R10 y R11 juntos forman un enlace como se describió antes en (u), y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, en un solo paso como se describió en los pasos r o s. En el paso r del esquema XII, la amina de fórmula Xe se deja reaccionar con un isocianato con un solvente aprótico, polar como éter dietílico a temperatura ambiente para proporcionar las moléculas de fórmula uno son como se describió anteriormente. En el paso s del esquema XII, la amina de fórmula Xe está acoplada a un ácido con HOBt•H_2O y EDC•HCl en presencia de una base, como DIEA, en un solvente no reactivo, tal como CH_2Cl_2, para dar las moléculas de fórmula uno, como previamente.

ESQUEMA XII

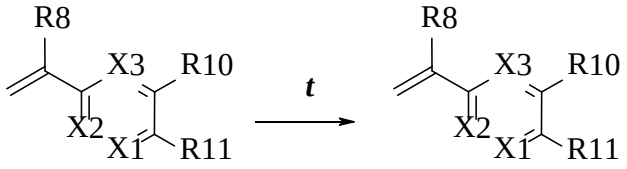


Xe

Fórmula Uno

En el paso t del esquema XIII, el cloruro de bencilo vinilo de fórmula XIa, en donde R11 es -CH_2Cl y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, puede transformarse en la correspondiente amina bencílica ftalimida protegida de fórmula XIIa, en donde R11 es CH_2N(fthalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con potasio ftalimida en un solvente aprótico polar, como DMF, a 70°C.

ESQUEMA XIII



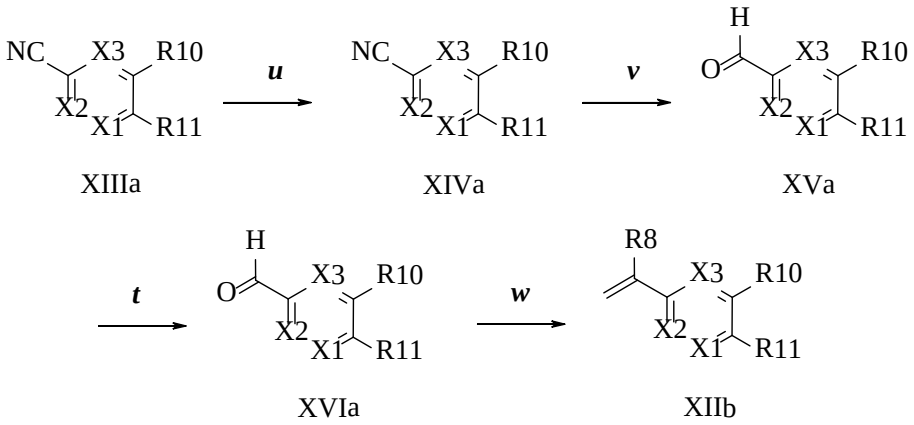
XIa

XIIa

En el paso u del esquema XIV, el 4-metilbenzonitrilo de fórmula XIIIa, en donde R11 es CH3 y R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, puede transformarse en el bromuro de bencilo correspondiente de fórmula XIVa, en donde R11 es CH_2Br y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con N-bromosuccinimida (NBS) y azobisisobutironitrilo (AIBN) en un solvente no reactivo, como el tetracloruro de carbono a 77°C. El grupo nitrilo (CN) de fórmula XIVa puede reducirse al aldehído correspondiente de fórmula XVa, en donde R11 es CH_2Br y R9, R10, R12, R13, X1, X2

y X3 son como se describió anteriormente mediante la reacción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un solvente aprótico, tal como el tolueno, a 0°C, seguido de templado con 1.0 M de ácido clorhídrico (HCl) como en el paso v del esquema XIV. El compuesto de fórmula XVa puede ser además transformado a la amina bencilo protegida con ftalimida correspondiente de fórmula XVIa, en donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por reacción con potasio ftalimida en un solvente aprótico polar, como DMF, a 60°C como en el paso t del esquema XIV. En el paso w del esquema XIV, el aldehído de fórmula XVIa puede convertirse a la olefina de fórmula XIIb, en donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por reacción con bromuro de metilo trifenil fosfonio en un solvente aprótico polar, tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base, como K_2CO_3, a temperatura ambiente.

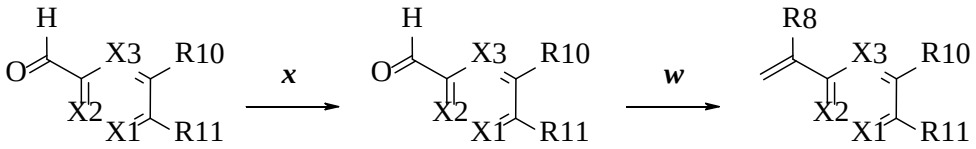
ESQUEMA XIV



El aldehído de fórmula XVa, donde R11 es CH_2Br y R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, pueden reaccionar con un nucleófilo, tal como 2-aminopiridina, en un solvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilacetamida

(DMA), en presencia de una base, como K_2CO_3, a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto de fórmula XVII, en donde R11 es CH_2NH(2-piridina) y R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, como en el paso x del esquema XV. En el paso w del esquema XV, el compuesto de fórmula XVII se puede convertir a la olefina de fórmula XVIII, en donde R11 es CH_2NH(2-piridina) y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente.

ESQUEMA XV

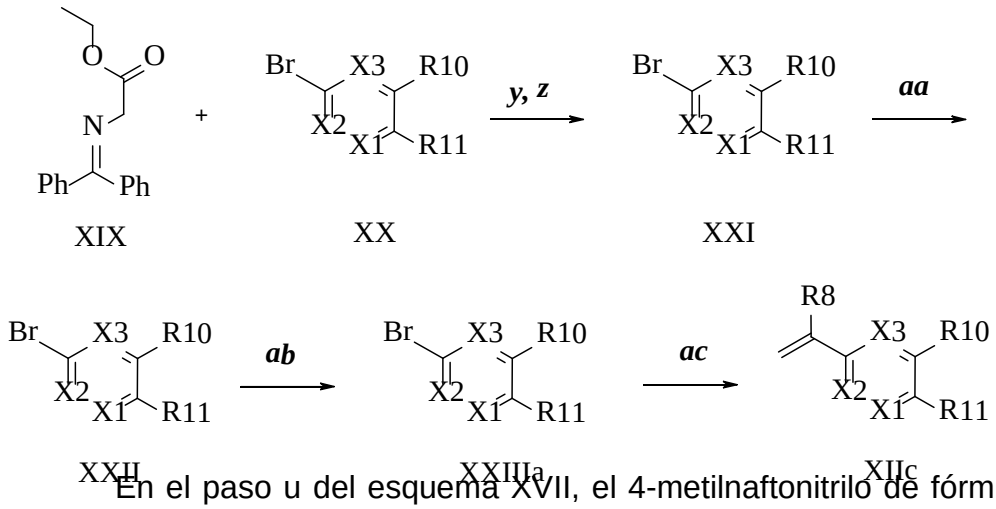


XVa XVII XVIII

En una reacción de dos pasos, en un recipiente como en los pasos y y z del esquema XVI, el compuesto de fórmula XIX puede reaccionar con los compuestos de fórmula XX, en donde R10 y R11 son Cl, X 1 N y R9, R13, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, en presencia de una base, como el hidruro de sodio (NaH) y un solvente aprótico polar, como DMF, a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de fórmula XXI, en donde R10 es Cl, R11 es $NH_2CO_2CH_2CH_3$ (CH), X1 es N y R9, R13, X2 y X3 son como se describió anteriormente. La hidrólisis y descarboxilación de los compuestos de fórmula XXI pueden lograrse mediante la reacción en condiciones ácidas, tales como con 3 N HCl, a temperatura de reflujo, para producir los compuestos de fórmula XXII, en donde R10 es Cl, R11 es CH_2NH_2•HCl, X1 es N y R9, R13, X 2, X3 son como se describió anteriormente, como en el paso aa en el esquema XVI. Los compuestos de fórmula XXII pueden transformarse además a las bencil aminas protegidas con ftalimida correspondientes de fórmula XXIIIa, en

donde R10 es Cl, R11 es CH_2N(ftalimida), X1 es N y R9, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con anhídrido ftálico en presencia de una base, por ejemplo, Et_3N y un solvente aprótico, tal como el tolueno, a temperatura de reflujo como en el paso ab del esquema XVI. El bromuro de fórmula XXIIIa puede ser convertido a la olefina de fórmula XIIc, en donde R10 es Cl, R11 es CH_2N(ftalimida) X1 es N, y R8, R9 y R13, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por la reacción con complejo de anhídrido bórico de vinil piridina en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd $(PPh_3)_4$ y una base, como K_2CO_3, en un solvente no reactivo como tolueno a la temperatura de reflujo, como en el paso ac del esquema XVI.

ESQUEMA XVI



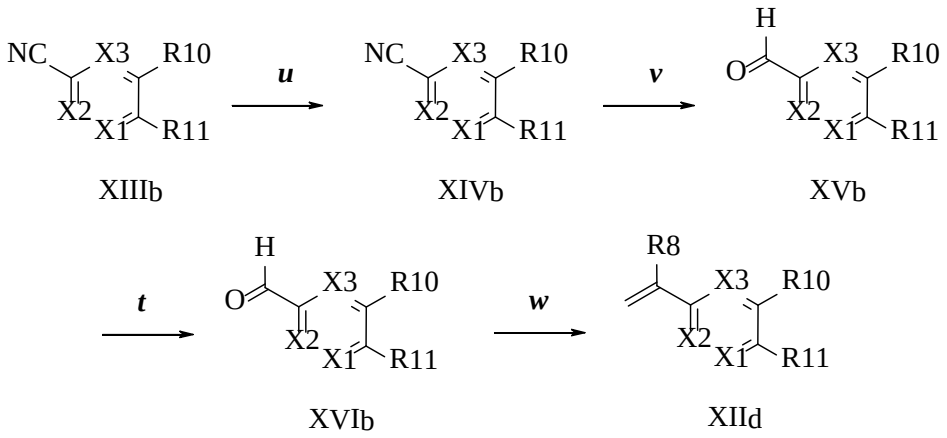
XIX XX XXI

XXII XXIIIa XIIc

En el paso u del esquema XVII, el 4-metilnaftonitrilo de fórmula XIIIb, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_3 y R12, R13, X 1 y X 2 son como se describió anteriormente, puede transformarse en el correspondiente bromuro de naftilo de fórmula XIVb, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_2Br y R12, R13, X1 y X2

son como se describió anteriormente, por la reacción con N-bromosuccinimida (NBS) y azobisisobutironitrilo (AIBN) en un solvente no reactivo, tal como tetracloruro de carbono a 77°C. El grupo nitrilo (CN) de fórmula XIVb puede ser reducido al correspondiente aldehído de fórmula XVb, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 átomos (o si se desea un anillo no aromático), R11 es CH_2Br y R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente mediante la reacción con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) en un solvente aprótico, tal como el tolueno, a 0°C, seguido de templado con 1.0 M HCl como en el paso v del esquema XVII. El compuesto de fórmula XVb puede transformarse además a la bencil amina protegida con ftalimida correspondiente de fórmula XVIb, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_2N(ftalimida) y R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente, por la reacción con ftalimida de potasio en un solvente aprótico polar, como DMF, a 60°C como en el paso t del esquema XVII. En el paso w del esquema XVII, el aldehído de fórmula XVIb puede ser convertido a la olefina de fórmula XIId, en el cual X3 es CR9, R10 y X3 juntos forma un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_2N(ftalimida), R8, R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente, por la reacción con bromuro de metil trifenil fosfonio en un solvente aprótico polar, tal como 1,4-dioxano, en presencia de una base, como K_2CO_3, a temperatura ambiente.

ESQUEMA XVII

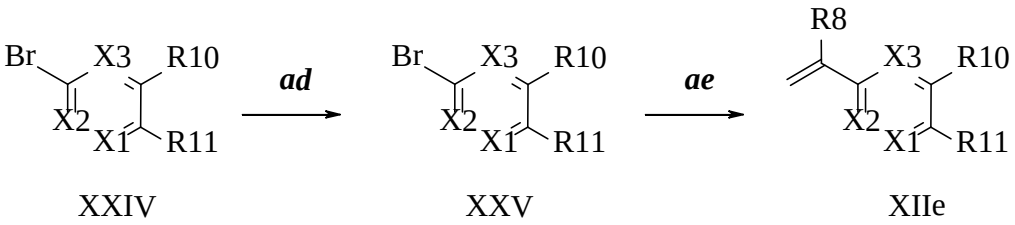


XIIIb XIVb XVb

XVIb XIId

El compuesto de fórmula XXIV, donde R11 es $NHNH_2$•HCl y R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, puede transformarse en la correspondiente hidrazina protegida con ftalimida de fórmula XXV, en donde R11 es NHN(ftalimida) y R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con anhídrido ftálico en ácido acético glacial en la temperatura de reflujo como en el paso ad del esquema XVIII. El bromuro de fórmula XXV puede ser convertido a la olefina de fórmula XIIe, donde R11 es NHN(ftalimida) y R8, R9, R10, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con complejo de vinil piridina anhídrido borónico en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd $(PPh_3)_4$ y una base, como K_2CO_3, en un solvente aprótico polar como 1,2-dimetoxietano a 150°C en condiciones de microondas, como en el paso ae del esquema XVIII.

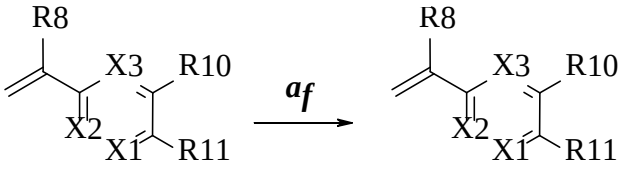
ESQUEMA XVIII



XXIV XXV XIIe

En el paso af del esquema XIX, el compuesto de fórmula XXVI, en donde R11 es B $(OH)_2$ y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, se deja reaccionar con 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona en presencia de CuCl y piridina en un solvente, como 1,2-diclorobenceno, a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto de fórmula XIIf, en donde R11 es ON(ftalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente.

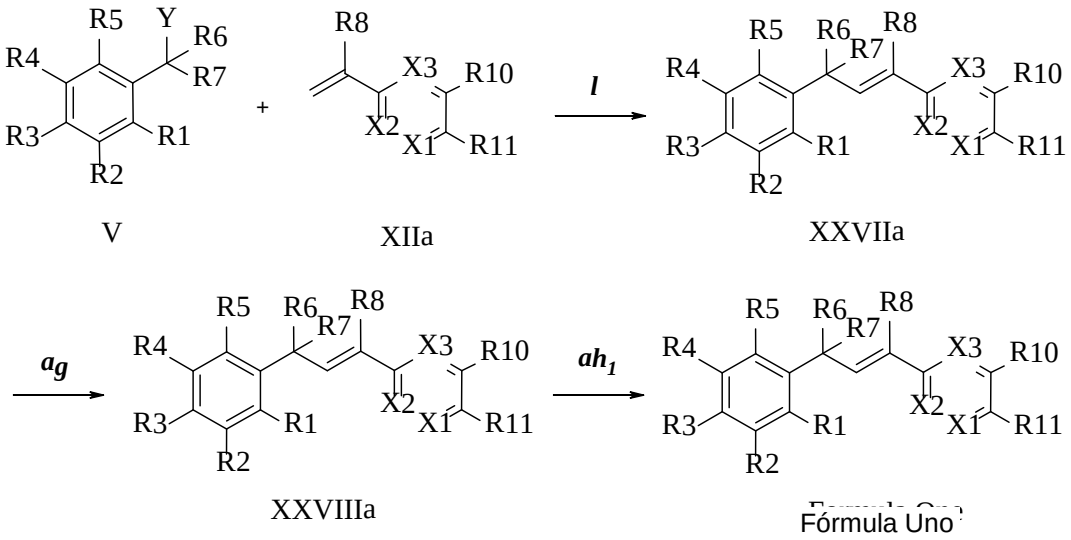
ESQUEMA XIX



XXVI XIIf

En el paso l del esquema XX, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7, son como se describió anteriormente y los compuestos de fórmula XIIa, donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIIa, en donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. El grupo de protección ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIIa se remueve como en el paso ag del esquema XX por reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tal como EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIIa, en donde R11 es CH_2NH_2 y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2, y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIIa pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=O)(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, por acilación con un anhídrido, tal como anhídrido acético, y una base, por ejemplo Et_3N, en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a 0°C como en el paso ah_1 del esquema XX.

ESQUEMA XX



En el paso l del esquema XXI, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente y los compuestos de fórmula XIIb, donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIIb, en donde R11 es CH_2N(ftalimida) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. El grupo de protección de ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIIb se removieron como en el paso ag del esquema XXI por la reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tal como EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIIb, en donde R11 es CH_2NH_2 y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2, y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=O)(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió

anteriormente, por la reacción con un ácido en presencia de HOBt•H_2O, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como DMF, como en el paso ah_{2a} del esquema XXI.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=S)(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con un tioácido en presencia de HOBt•H_2O, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como DMF, como en el paso ah_2 del esquema XXI.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=O)N(R14)(R15)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, en dos pasos. El primer paso (paso ah_{3a} del esquema XXI) consiste en la reacción con un aldehído en un solvente polar aprótico tal como el alcohol metílico, seguido de reacción con borohidruro de sodio. El segundo paso (paso ah_{3b} del esquema XXI) implica la acilación con un cloruro de ácido, tal como cloruro de ciclopropilcarbonilo y una base, como Et_3N, en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a temperatura ambiente del esquema XXI.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=O)N(R14)(R15)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un isocianato (paso ai_1 del esquema XXI) o un cloruro de carbamoilo (paso ai_2 del

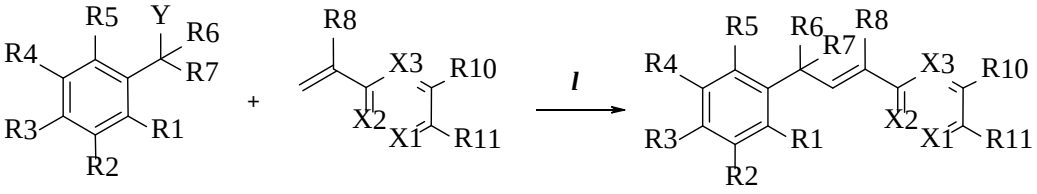
esquema XXI) en presencia de una base como Et_3N y en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a 0°C.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en el cual R11 es $CH_2N(C=S)N(R14)(R15)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un isotiocianato en presencia de una base como Et_3N y en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a 0°C, como en los pasos aj del esquema XXI.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es $CH_2N(C=O)O(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un dicarbonato, como di-terc-butil dicarbonato en presencia de una base como Et_3N y en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, como en los pasos ak del esquema XXI.

En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIIb pueden ser transformados en los compuestos de fórmula uno, en en donde R11 es $CH_2N(C=O)(C=O)O(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un éster de ácido clorooxálico, tal como 2-cloro-2-oxoacetato en presencia de una base como Et_3N y en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a 0°C, al igual que en los pasos al del esquema XXI.

ESQUEMA XXI

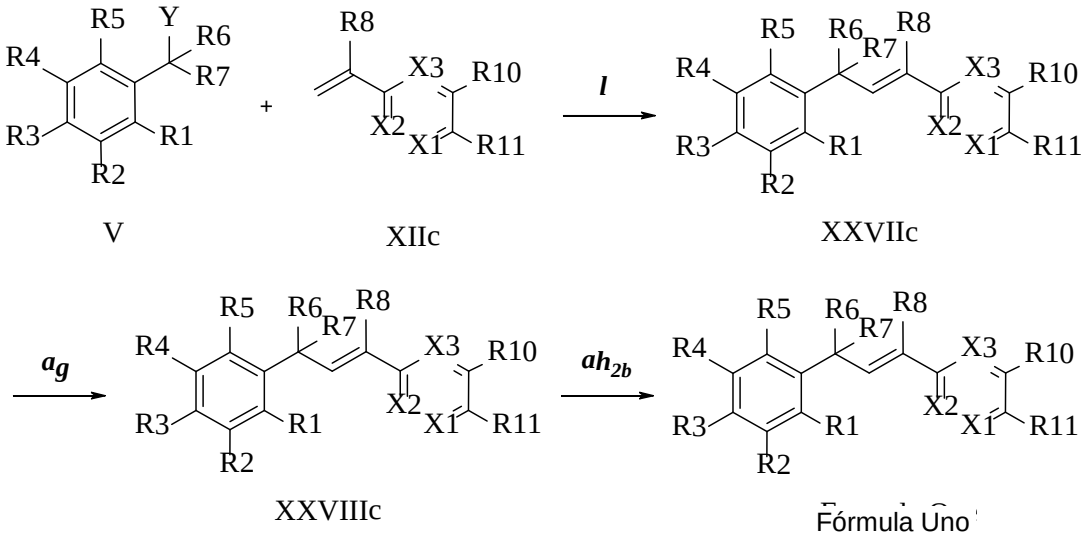


V XIIb XXVIIb

En el paso l del esquema XXII, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XIIc, en donde R10 es Cl, R11 es CH_2N(ftalimida), X1 es N y R8, R9, R12, R13, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIIc, en donde R10 es Cl, R11 es CH_2N(ftalimida), X1 es N y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X2 y X3 son como se describió anteriormente. El grupo de protección de ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIIc se remueve como en el paso ag del esquema XXII por la reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tal como EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIIc, en donde R10 es Cl, R11 es CH_2NH_2, X1 es N y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X 2 y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIIc pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, donde R10 es Cl, R11 es $CH_2N(C=O)(R14)$ X1 es N y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X 2 y X3 son como se describió anteriormente, por la reacción con un ácido en presencia

de HOBt•H_2O, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como CH_2Cl_2, como en el paso ah_{2b} del esquema XXII.

ESQUEMA XXII

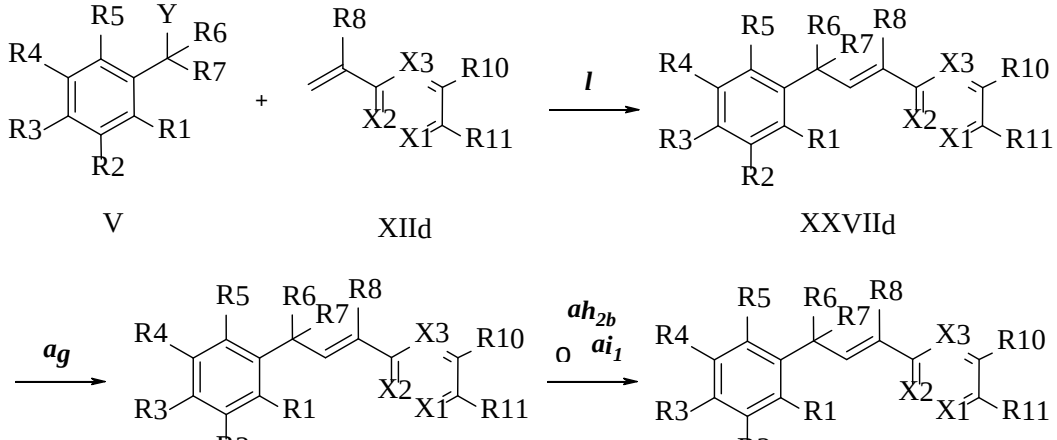


En el paso l del esquema XXIII, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7, son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XIId, en donde X3 es CR9, R10 y X 3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros (o si se desea un anillo no aromático), R11 es CH_2N(ftalimida) y R8, R9, R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIId, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_2N(ftalimida) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente. El grupo de protección ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIId se remueve como en el paso ag del esquema XXIII por medio de la reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tal como

EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIId, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con el átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es CH_2NH_2 y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIId pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es $CH_2N(C=O)(R14)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1 y X2 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un ácido en presencia de $HOBt•H_2O$, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como CH_2Cl_2, como en el paso ah_{2b} del esquema XXIII.

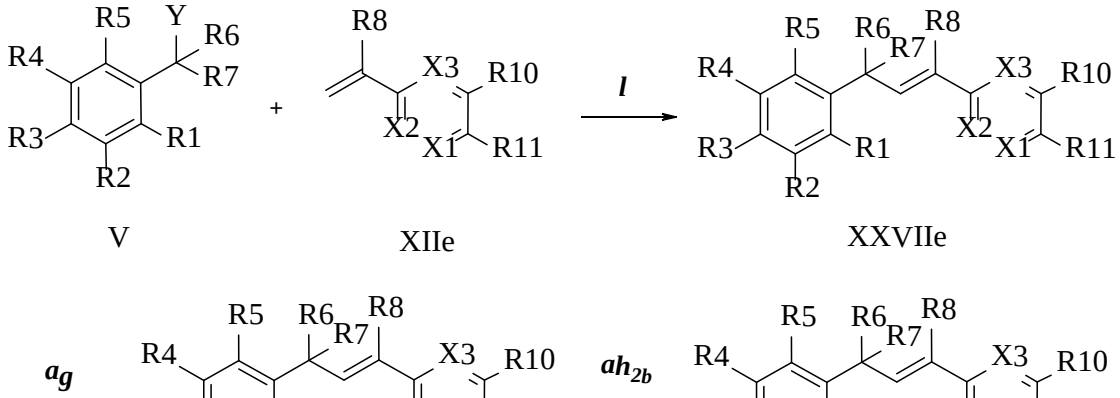
En otra modalidad, los compuestos de fórmula XXVIIId pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde X3 es CR9, R10 y X3 juntos forman un enlace con 4 átomos de carbono y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo aromático de 6 miembros, R11 es $CH_2N(C=O)N(R14)(R15)$ y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1 y X2 son como se describió anteriormente, por la reacción con un isocianato en presencia de una base como Et_3N y en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2 a 0°C como en el paso ai_1 del esquema XXIII.

ESQUEMA XXIII



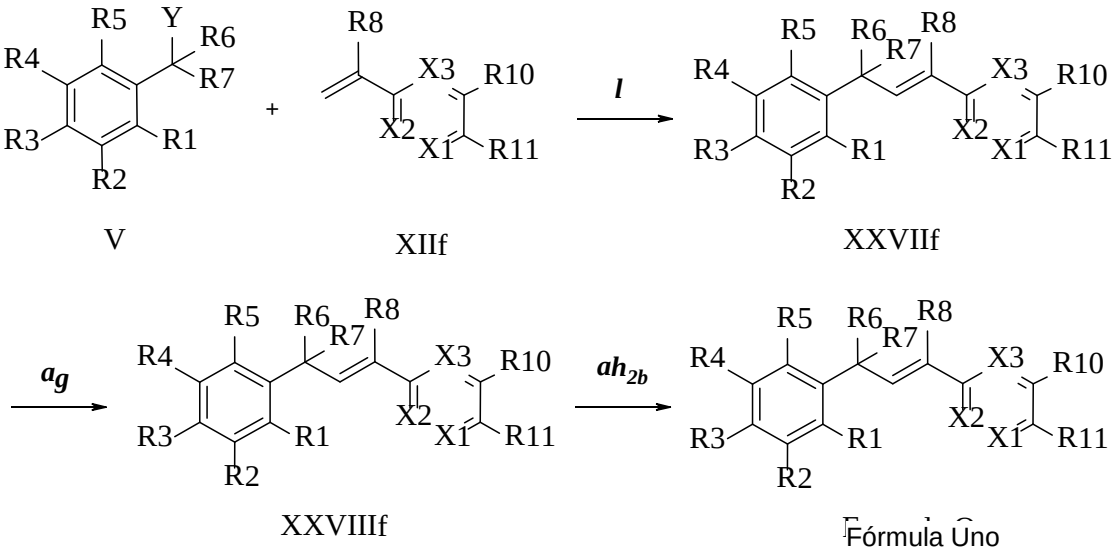
En el paso l del esquema XXIV, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XIIe, donde R11 es NHN(ftalimida) y R8, R9, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIIe, en donde R11 es NHN(ftalimida) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. El grupo de protección de ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIIe se remueve como en el paso ag del esquema XXIV por medio de la reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tal como EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIIe, en donde R11 es NHNH2 y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIIe pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es NHN(C=O)(R14) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un ácido en presencia de HOBt•H_2O, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como CH_2Cl_2, como en el paso ah_{2b} del esquema XXIV.

ESQUEMA XXIV



En el paso l del esquema XXV, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XIIf, donde R11 es ON(ftalimida) y R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XXVIIf, en donde R11 es ON(ftalimida) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente. El grupo de protección de ftalimida en los compuestos de fórmula XXVIIf se remueve como en el paso ag del esquema XXV por medio de la reacción con hidrato de hidrazina en un solvente polar aprótico tales como EtOH a 90°C para proporcionar los compuestos de fórmula XXVIIIf, en donde R11 es ONH_2 y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X 1, X 2, y X 3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula XXVIIIf pueden transformarse en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es ON(C=O)(R14) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con un ácido en presencia de HOBt•H_2O, EDC•HCl y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como CH_2Cl_2, como en el paso ah_{2b} del esquema XXV.

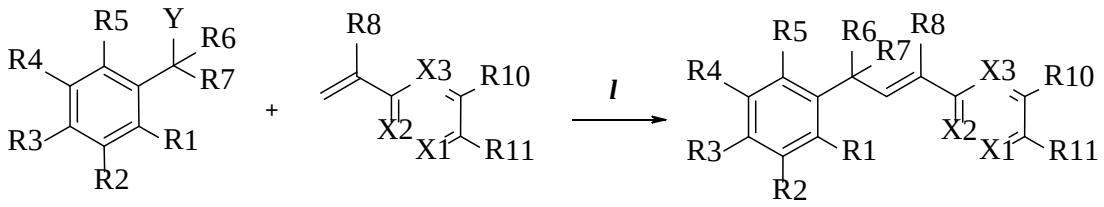
ESQUEMA XXV



En el paso l del esquema XXVI, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XVIII, en donde R11 es CH_2NH(2-piridina) y R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula uno, en donde R11 es CH_2NH(2-piridina) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R12, R13, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente.

Los compuestos de fórmula uno pueden elaborarse además por métodos estándar. Por ejemplo, cuando R11 contiene un tioéter, el tioéter puede ser oxidado a la sulfona por el tratamiento con oxona en presencia de una mezcla de acetona: agua a temperatura ambiente. Cuando R11 contiene un éster de oxalato, el compuesto de fórmula uno puede transformarse en la oxalamida correspondiente por la reacción con el clorhidrato de amina y una solución de trimetilaluminio en tolueno en un solvente no reactivo como CH_2Cl_2.

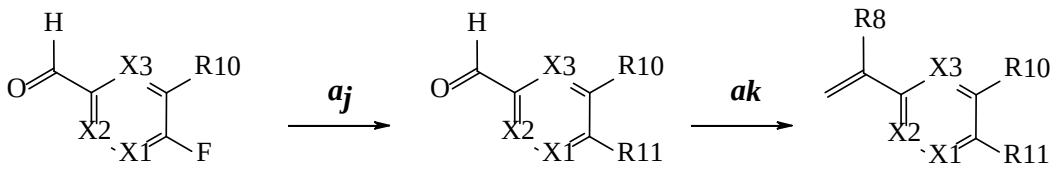
ESQUEMA XXVI



V XVIII Fórmula Uno

En el esquema XXVII, un fluorobenzaldehído de fórmula XXIX, en donde R10, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se pueden convertir a un (1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído de fórmula XXX, en donde R11 es un grupo 1,2,4 triazol-1-il sustituido o no sustituido y R10, X1, X2, y X3 son como se describió anteriormente por la reacción con un 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido en presencia de una base, como el carbonato de potasio, en un solvente como DMF como en el paso aj. En el paso ak, el (1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído de fórmula XXX se convierte en un benceno (1,2,4-triazol-1-il)vinilo de fórmula XXXIa en donde R11 es un grupo 1,2,4 triazol-1-il sustituido o no sustituido y R8, R10, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente por medio de la reacción con bromuro de fosfonio trifenilo en presencia de una base, como el carbonato de potasio en un solvente aprótico, tal como 1,4-dioxano.

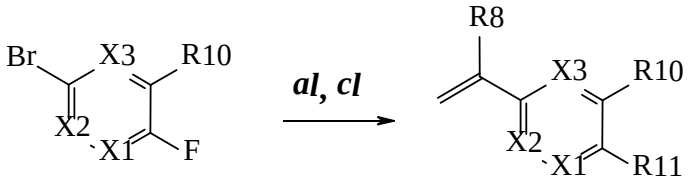
ESQUEMA XXVII



XXIX XXX XXXIa

En el esquema XXVIII, un bromofluorobenceno de fórmula XXXII, donde R10, X 1, X2 y X3 son como se describió anteriormente puede ser convertido a un (1,2,4-triazol-1-il)vinilbenceno de fórmula XXXIb, en donde R11 es un grupo 1,2,4 triazol-1-il sustituido o no sustituido y R8, R10, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente en dos pasos. En el paso al, el bromofluorobenceno reaccionó con un 1,2,4-triazol sustituido o no sustituido en presencia de una base, como el carbonato de potasio, en un solvente como DMF para generar el (1,2,4-triazol-1-il)bromobenceno. En el paso cl, el (1,2,4-triazol-1-il)bromobenceno reaccionó con el complejo de vinil piridina anhídrido borónico en presencia de un catalizador, como $Pd(PPh_3)_4$ y una base, como el carbonato de potasio en un solvente como el tolueno.

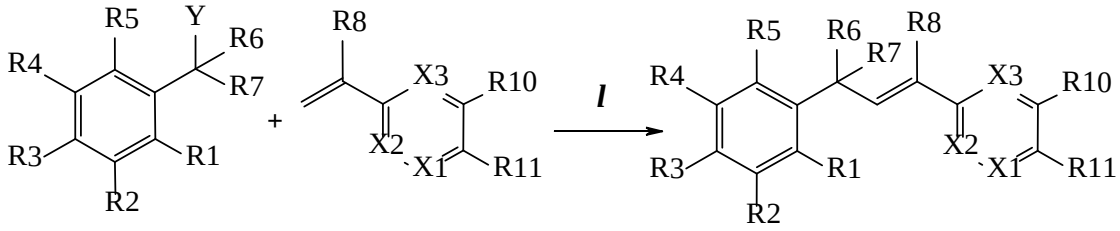
ESQUEMA XXVIII



XXXII XXXIb

El acoplamiento de los compuestos de fórmula V con compuestos de fórmula XXXIa y XXXIb puede lograrse al igual que en los esquemas XXIX. En el paso l, un compuesto de fórmula V, en donde Y es Br, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y un vinilbenceno de fórmula XXXIa o XXXIb, en donde R11 es un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo sustituido o no sustituido, y R8, R9, R10, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar las moléculas de fórmula uno, en donde R11 es un grupo 1,2,4-triazol-1-il sustituido o no sustituido y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R10, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente.

ESQUEMA XXIX

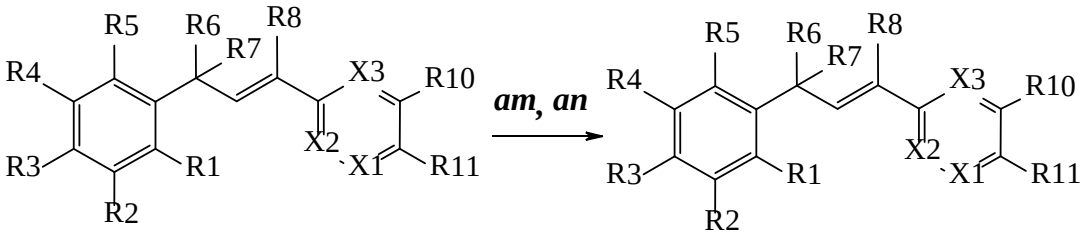


V XXXIa o XXXIb Fórmula Uno

En el esquema XXX, los compuestos de fórmula XXXIII en donde R11 es un grupo de 3-nitro-1,2,4-triazol-1-ilo y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R10, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se pueden convertir en los compuestos de fórmula uno, en donde R11 es un grupo 3-amido-1,2,4-triazol-1-ilo y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R10, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente por un procedimiento de dos pasos. En el paso am, el grupo 3-nitro-1,2,4-triazol-1-ilo se reduce a un grupo 3-amino-1,2,4-triazol-1-ilo en presencia de zinc en polvo y cloruro de amonio en un solvente aprótico, como el metanol. En el paso an, el grupo 3-amino-

1,2,4-triazol-1-ilo es acilado con un cloruro de ácido, tal como el cloruro de ciclopropilcarbonilo o cloruro de acetilo, en presencia de una base, como trietilamina, en un solvente como diclorometano.

ESQUEMA XXX



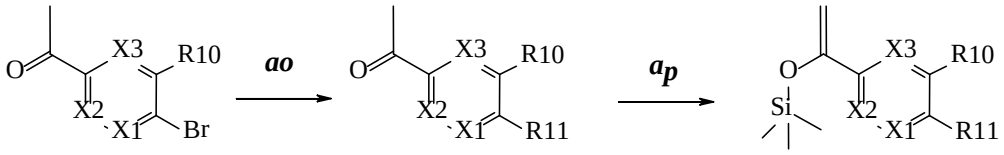
XXXIII

Fórmula Uno

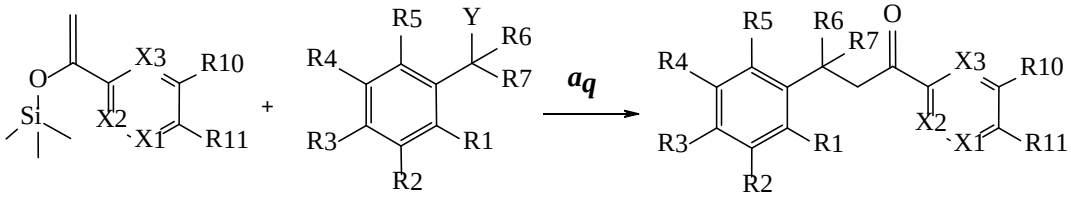
En el paso ao del esquema XXXI, un bromofenil metil cetona de fórmula XXXIV donde R10, X 1, X 2, y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en una metil fenil cetona de la fórmula XXXV en donde R11 es un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo y R10, X1, X2, y X3 son como se describió anteriormente por el tratamiento con 1,2,4-triazol en presencia de una base, tal como el carbonato de cesio y un catalizador, como el yoduro de cobre, en un solvente, como DMF. En el paso ap, la 1,2,4-triazolilacetofenona de fórmula XXXV se convierte al éter trimetilsilil enol de fórmula XXXVI por medio del tratamiento con trimetilsililo triflluorometanosulfonato en presencia de una base, como trietilamina, en un solvente aprótico, tal como diclorometano. En el paso aq, el éter de sililo enol reaccionó con un compuesto de fórmula V, en donde Y es Br, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 son como se describió anteriormente en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, como 1,2-diclorobenceno a una temperatura de unos 180°C para generar una cetona de la fórmula XXXVII, donde R11 es un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo, y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R10, X1, X2 y X3 son como se

describió anteriormente. En el paso ar, la cetona de la fórmula XXXVII es tratada con bromuro de metilmagnesio en un solvente aprótico, como el THF para generar el alcohol terciario. El alcohol terciario entonces experimenta una reacción de eliminación cuando se trata con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico en un solvente, como tolueno, cuando se calienta a una temperatura para permitir la remoción azeotrópica del agua para producir compuestos de fórmula uno en donde R11 es un grupo 1,2,4-triazol-1-ilo, R8 es metilo y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R10, X 1, X 2, y X 3 son como se describió anteriormente, como en el paso as.

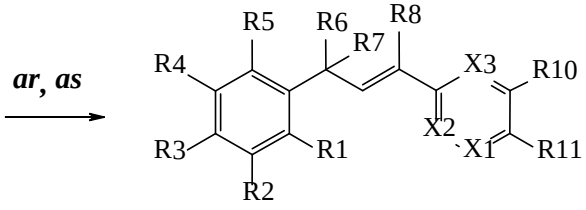
ESQUEMA XXXI



XXXIV XXXV XXXVI



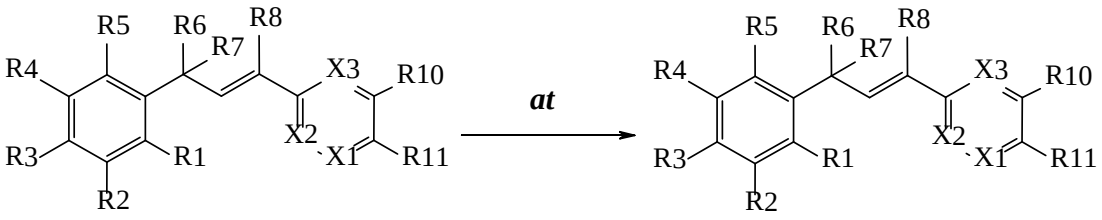
XXXVI V XXXVII



Fórmula Uno

En el esquema XXXII, un compuesto de fórmula XXXVIII, donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto oxo y con los átomos de carbono del anillo forman un anillo cíclico de 5 o 6 miembros y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en una molécula de fórmula uno, en donde R10 y R11 juntos forman un enlace, con 3 a 4 átomos de carbono y un sustituto alquilamina con los átomos de carbono del anillo forman un anillo cíclico de 5 o 6 miembros y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por el tratamiento con una alquilamina, como 3,3,3-trifluoropropilamina, en presencia de un agente reductor, como cianoborohidruro de sodio, en un solvente, como DCE.

ESQUEMA XXXII



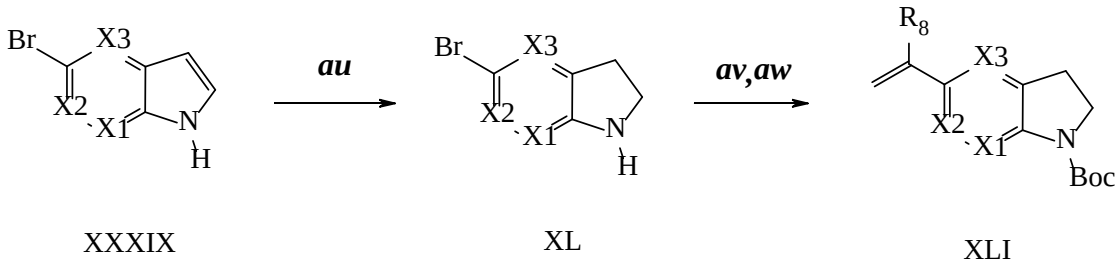
XXXVIII

Fórmula Uno

En el esquema XXXIII, un compuesto de fórmula XXXIX, en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en una molécula de fórmula XL, en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio del tratamiento con un agente reductor, como cianoborohidruro de sodio, en un solvente, como el ácido acético, al igual que en el paso au. En el paso av, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC) por medio de la reacción con di-terc-butilo dicarbonato en presencia de un catalizador, como DMAP, en un solvente, como el acetonitrilo. El bromuro de fórmula XL puede convertirse a la olefina de

fórmula XLI, donde R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con trifluoroborato de vinilo de potasio en presencia de un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf) y una base, como K_2CO_3, en un solvente aprótico polar como el DMSO a 100°C, como en el paso aw.

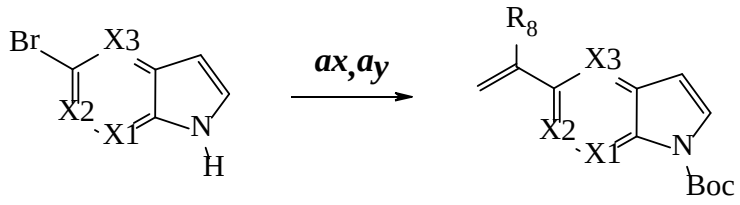
ESQUEMA XXXIII



XXXIX XL XLI

En el esquema XXXIV, un compuesto de fórmula XXXIX, en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en una molécula de fórmula XLII, donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente en dos pasos. En el paso ax, la olefina está formada por tratamiento del bromuro de potasio vinilo trifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$ y un ligando, como trifenilfosfina y una base, tal como Cs_2CO_3, en una mezcla de solvente tales como THF/H_2O. En el paso ay, el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo terc-butiloxicarbonilo (BOC) por medio de la reacción con di-terc-butilo dicarbonato en presencia de un catalizador, tal como DMAP, en un solvente, como acetonitrilo.

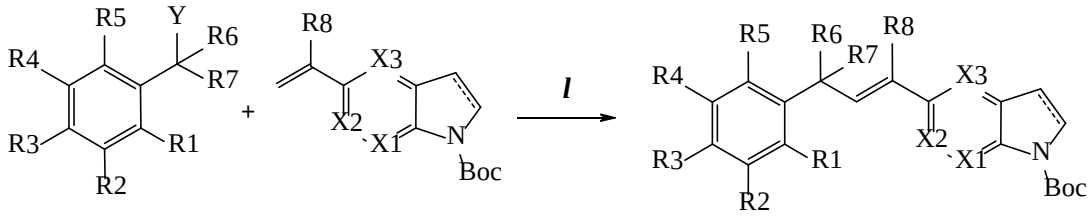
ESQUEMA XXXIV



XXXIX XLII

En el paso l del esquema XXXV, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y los compuestos de fórmula XLI o XLII, donde R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de

ESQUEMA XXXV

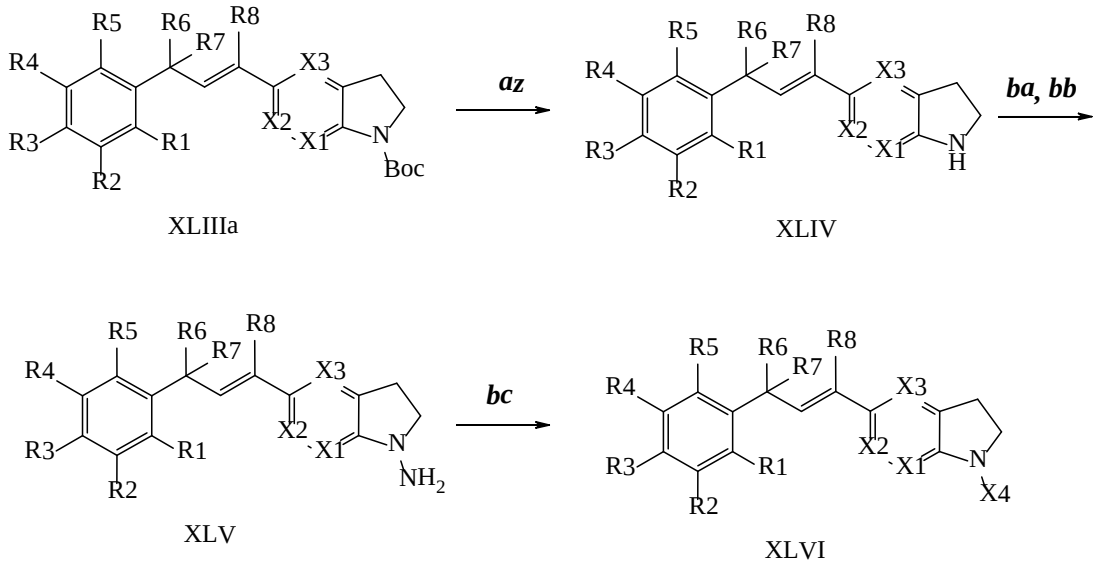


V XLI o XLII XLIIIa o XLIIIb

unos 150°C para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula XLIIIa o XLIIIb, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente.

En el esquema XXXVI, un compuesto de fórmula XLIIIa, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en una molécula de fórmula XLIV, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente por el tratamiento con ácido trifluoroacético, en un solvente como diclorometano, como en el paso az. Los compuestos de la fórmula XLIV luego pueden transformarse en compuestos de la fórmula XIV donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, en dos pasos. En el paso ba, la indolina es tratada con nitrito de sodio ($NaNO_2$), en un ácido, como el ácido clorhídrico concentrado, a una temperatura de 5°C, para formar el nitrosoindol. En el paso bb, el nitrosoindol reaccionó con cloruro de amonio en presencia de zinc en polvo en un solvente protiques, como el metanol. En el paso bc, compuestos de la fórmula XIV se transformaron en compuestos de la fórmula XLVI, en donde X4 es N(R14)(C(=O)R14) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por el tratamiento con ácido, como el ácido 3,3,3-trifluoropropanoico, PyBOP y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como diclorometano.

ESQUEMA XXXVI



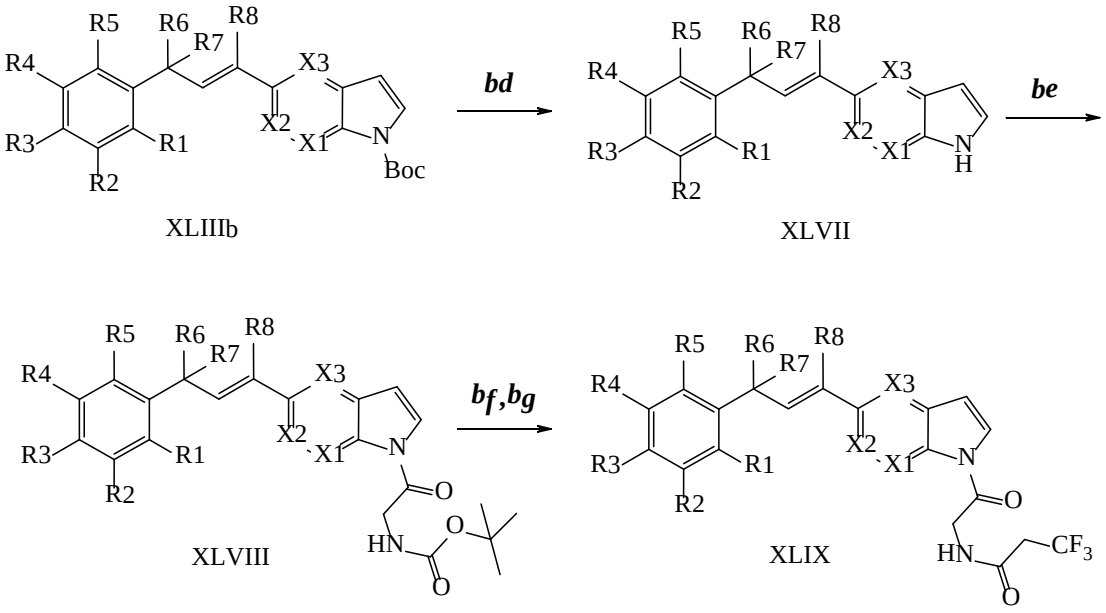
XLIIIa XLIV

XLV XLVI

En el esquema XXXVII, un compuesto de fórmula XLIIIb, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en un indol de fórmula XLVII, donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente por el tratamiento con ácido trifluoroacético, con un solvente como diclorometano, como en el paso bd. Los compuestos de la fórmula XLVII pueden ser transformados en compuestos de la fórmula XLVIII en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio de la reacción con 4-nitrofenil-2-((terc-butoxicarbonilo)amino)acetato en presencia de fluoruro de potasio y un éter corona, como 18-corona-6-éter, en un solvente, como acetonitrilo, como en el paso be. Los compuestos de la fórmula XLVIII pueden transformarse en compuestos de la fórmula XLIX, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente en dos pasos. En el paso bf, se quita el grupo Boc por el tratamiento con ácido trifluoroacético, en un solvente como diclorometano. En el paso bg, la amina es tratada con ácido 3,3,3-trifluoropropanoico, PyBOP y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar,

como diclorometano.

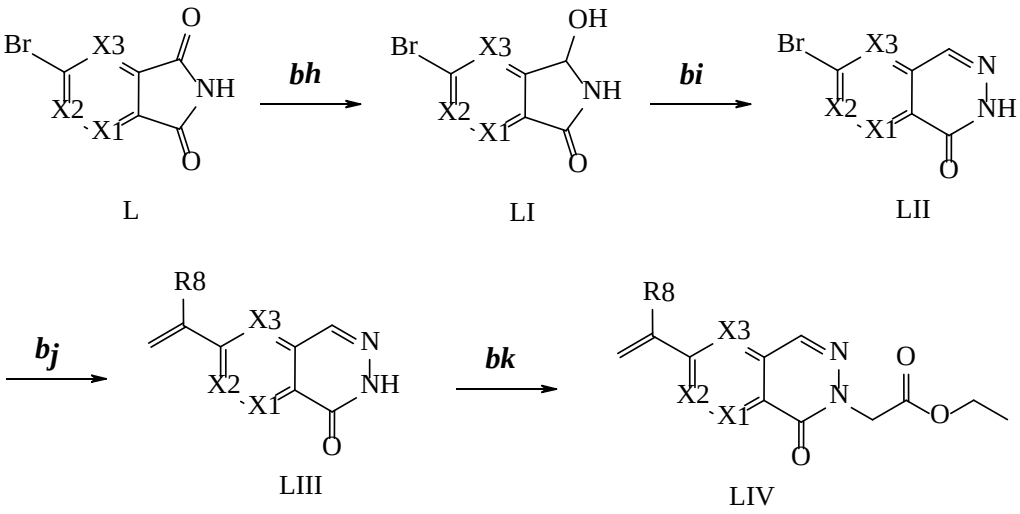
ESQUEMA XXXVII



En el esquema XXXVIII, un compuesto de fórmula L, en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se convierte en un compuesto de la fórmula LI, en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente por el tratamiento con sulfato de cobre (II) pentahidratado y polvo de Zn en una base, como el hidróxido de sodio como en el paso bh. Los compuestos de la fórmula LI pueden transformarse en compuestos de la fórmula LII en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por reacción con hidrazina, en un solvente como el agua, a una temperatura de cerca de 95°C, al igual que en el paso bi. En el paso bj, la olefina de la fórmula LIII en donde X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente se forma por el tratamiento del bromuro con potasio vinil trifluoroborato en presencia de un catalizador de paladio, tal como $PdCl_2$(dppf) y una base, como K_2CO_3, en una mezcla de solventes como DMSO. Los compuestos de la fórmula LIV, en donde X 1, X 2 y X 3

son como se describió anteriormente, pueden estar formados de compuestos de la fórmula LIII por medio de la reacción con bromoacetato de etilo, en presencia de una base, tal como Cs_2CO_3, en un solvente, como DMF.

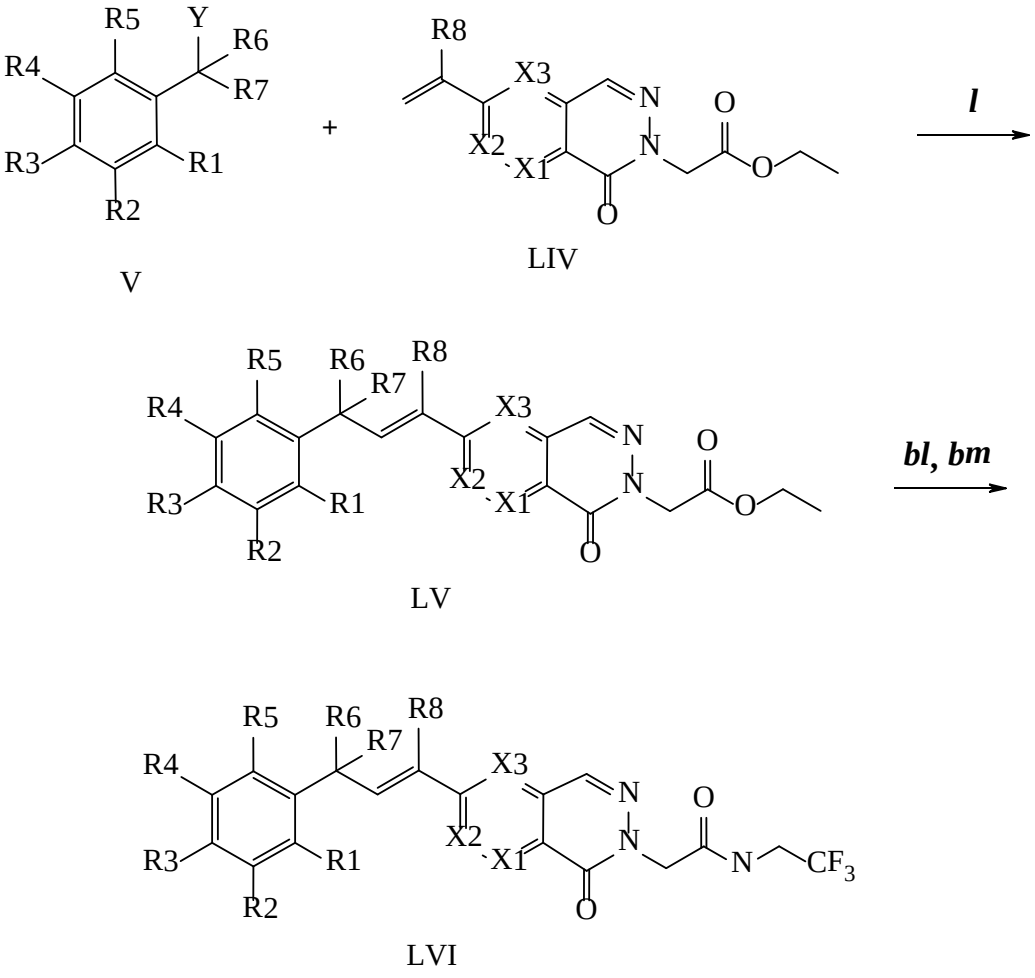
ESQUEMA XXXVIII



En el paso l del esquema XXXIX, el compuesto de fórmula V, en donde Y, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente, y el compuesto de fórmula LIV, donde R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, como 1,2-diclorobenceno, a una temperatura de unos 180°C para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula LV, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente. El compuesto de fórmula LV puede transformarse además en un compuesto de la fórmula LVI, en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, en dos pasos. En el paso bl, el éster se hidroliza al ácido en presencia de ácido clorhídrico y ácido acético, a una temperatura de aproximadamente 100°C. En el paso bm, el ácido

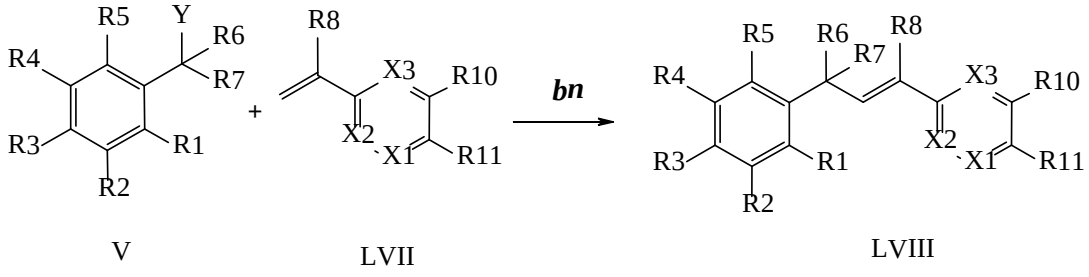
se trata con una amina, como 2,2,2-trifluoroetilamina, PyBOP y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como diclorometano.

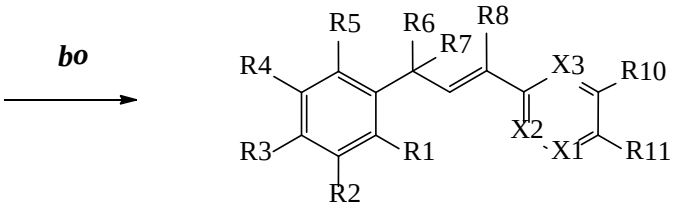
ESQUEMA XXXIX



En el paso bn del esquema XL, ácidos carboxílicos de la fórmula LVII, en donde R11 es C(= O)OH y R8, R10, X 1, X 2 y X3 son como se describió anteriormente y compuestos de fórmula V, en donde Y es Br y R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describió anteriormente se dejan reaccionar en presencia de CuCl y 2,2-bipiridilo en un solvente, tal como N-metil pirrolidina, a una temperatura de unos 150°C para producir compuestos de fórmula LVIII, en donde R11 es (C=O)OH y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, X1, X2 y X3 son como se describió anteriormente. Los compuestos de fórmula LVIII pueden transformarse además a las benzamidas correspondientes de fórmula LIX, en donde R11 es (C=O)N(R14)(R15) y R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, X 1, X 2 y X 3 son como se describió anteriormente, por medio del tratamiento con una amina, tal como 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida, PyBOP y una base, como DIEA, en un solvente aprótico polar, como diclorometano, como en el paso bo.

ESQUEMA XL





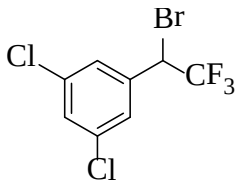
EJEMPLOS

Los ejemplos son para fines ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación de la invención descrita en este documento a solamente las modalidades descritas en estos ejemplos.

Se utilizaron materiales de partida, reactivos y solventes que fueron obtenidos de fuentes comerciales sin una posterior purificación. Solventes anhidros fueron comprados como Sure/Seal™ de Aldrich y fueron utilizados 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 OptiMelt automatizado de sistemas de investigación de Stanford y no son corregidos. Las moléculas reciben sus nombres conocidos, nombrados según los programas de nomenclatura dentro de ISIS Draw, ChemDraw o ACD Name Pro. Si tales programas son incapaces de nombrar una molécula, la molécula se llama utilizando las reglas de nomenclatura convencionales. Datos espectrales de ^{1}H RMN en ppm (δ) y se registraron en 300, 400 o 600 MHz y datos espectrales de ^{13}C NMR en ppm (δ) y se registraron en 75, 100 o 150 MHz, a menos que se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

Preparación de 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno (AI1)



Paso 1 Método A. 1-(3,5-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (AI2)

A una solución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (obtenida de metales Rieke, RU; 5.0 gramos (g), 20.5 milimoles (mmol)) en alcohol metílico (CH_3OH; 100 mililitros (ml)) a 0°C se agregaron borohidruro de sodio ($NaBH_4$; 3.33 g, 92.5 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 1 Normal (N)(NaOH; (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 25°C y agitó durante 2 horas (h). Después que la reacción se consideró completa por cromatografía en capa fina (TLC), solución de cloruro de amonio (NH_4Cl) saturada (sat) acuosa (ac) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo fue diluido con éter dietílico (Et_2O) y se lavó con agua (H_2O; 3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido (4.0 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 3H), 5.00 (m, 2H), 2.74 (s, 1H); ESIMS *m/z* 242.97 ($[M-H]^-$).

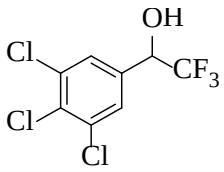
Paso 1 Método B. 1-(3,5-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (AI2)

A una solución agitada de 3,5-diclorobenzaldehído (10 g, 57 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 250 ml) se agregaron trifluorometiltrimetilsilano (9.79 g, 69.2 mmol) y una cantidad catalítica de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF). La mezcla de

reacción se agitó a 25°C durante 8 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se diluyó con 3 N de ácido clorhídrico (HCl) y luego se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo (EtOAc; 3x). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido (8.41 g, 60%).

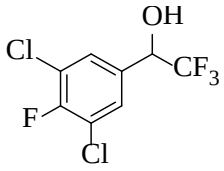
Los compuestos siguientes se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el paso 1 método B del ejemplo 1 anterior.

2,2,2-Trifluoro-1-(3,4,5-triclorofenil)etanol (AI3)



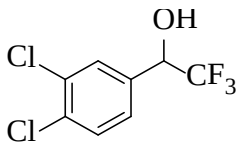
El producto fue aislado como un líquido amarillo pálido (500 mg, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 2.80 (s, 1H); ESIMS *m/z* 278 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3420, 1133, 718 cm^{-1}.

1-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (AI4)



El producto fue aislado como un líquido amarillo pálido (500 mg, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 2.80 (s, 1H); ESIMS *m/z* 262 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3420, 1133, 718 cm^{-1}.

1-(3,4-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (AI5)



El producto fue aislado como un líquido amarillo pálido (500 mg, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.60 (s, 1H); EIMS *m/z* 244 ($[M]^+$).

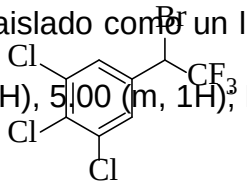
Paso 2. 1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno (AI1)

A una solución agitada de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (4.0 g, 16.3 mmol) en diclorometano (CH_2Cl_2; 50 ml), se agregaron N-bromosuccinimida (NBS; 2.9 g, 16.3 mmol) y trifenil fosfito (5.06 g, 16.3 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 100% pentano) produce el compuesto del título como un líquido (2.0 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 3H), 5.00 (m, 1H); EIMS *m/z* 306 ($[M]^+$).

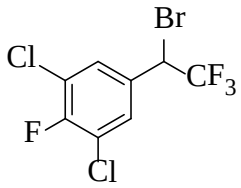
Los siguientes compuestos se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el paso 2 del método 1.

5-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (AI6)

El producto fue aislado como un líquido incoloro (300 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (s, 2H), 5.00 (m, 1H); EIMS *m/z* 340.00 ($[M]^+$).

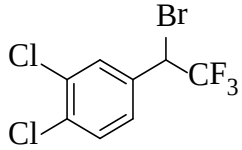


5-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dicloro-2-fluorobenceno (AI7)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (320 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (s, 2H), 5.00 (m, 2H); EIMS *m/z* 324.00 ($[M]^+$).

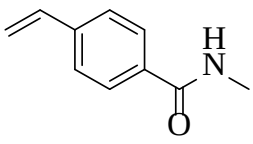
4-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2-diclorobenceno (AI8)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (300 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.01 (m, 1H); EIMS *m/z* 306.00 ($[M]^+$).

EJEMPLO 2

Preparación de *N*-metil-4-vinilbenzamida (AI9)



Paso 1. Cloruro de 4-vinilbenzoilo (AI10)

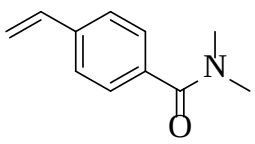
A una solución agitada de ácido 4-vinilbenzoico (1 g, 6.75 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a 0°C se agregaron una cantidad catalítica de N,N-Dimetilformamida (DMF) y cloruro de oxalilo (1.27 g, 10.12 mmol) gota a gota durante un período de 15 minutos (min). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 6 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar el cloruro de ácido crudo.

Paso 2. *N*-Metil-4-vinilbenzamida (AI9)

A 1 M N-metilamina en THF (13.5 ml, 13.5 mmol) a 0°C fueron añadidos trietilamina (Et_3N; 1.34 ml, 10.12 mmol) y el cloruro de ácido del paso 1 anterior en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción fue templada con agua y luego se extrajo con EtOAc (3x). La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (650 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.20 (br s,1H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 161.95 ($[M+H]^+$).

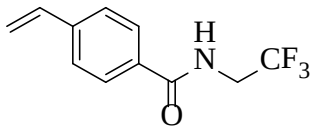
Los siguientes compuestos se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el ejemplo 2.

N,N-dimetil-4-vinilbenzamida (AI11)



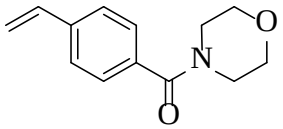
El producto fue aislado como un sólido blancuzco (650 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (m, 4H), 6.71 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (s, 3H); ESIMS *m/z* 176.01 ($[M+H]^+$).

N-(2,2,3-trifluorometil)-4-vinilbenzamida (AI12)



El producto fue aislado como un sólido blancuzco (900 mg, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.20 (br s,1H), 5.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H); ESIMS *m/z* 230.06 ($[M+H]^+$).

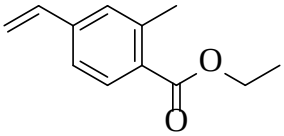
Morfolino(4-vinilfenil)metanona (AI13)



El producto fue aislado como un sólido blanco (850 mg, 60%): ESIMS *m/z* 218.12 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 3

Preparación de etil 2-metil-4-vinilbenzoato (AI14)



Paso 1. Ácido 4-Formil-2-metilbenzoico (AI15)

A una solución agitada del ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (10 g, 46.4 mmol) en THF seco (360 ml) a -78°C se añadió n-butillitio (n-BuLi, 1.6 M solución en hexano; 58.17 ml, 93.0 mmol) y DMF (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora y luego fue calentada a 25°C y agitó durante 1 h. La mezcla de reacción fue templada con solución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados de EtOAc fueron lavados con salmuera y secados sobre Na_2SO_4 y fueron concentrados bajo presión reducida. El residuo se lavó con *n*-hexano para dar el compuesto del título como un sólido (3.0 g, 40%): pf 196–198°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.32 (br s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H); ESIMS m/z 163.00 ([M-H]-).

Paso 2. Etil 4-formil-2-metilbenzoato (AI16)

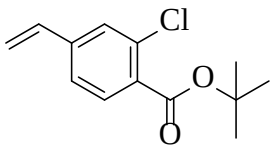
A una solución agitada del ácido 4-formil-2-metilbenzoico (3 g, 18.2 mmol) en alcohol etílico (EtOH; 30 ml) fue añadido ácido sulfúrico (H_2SO_4, x M; 2 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con EtOAc y lavado con H_2O. Los extractos combinados de EtOAc fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (2.8 g, 80%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 4.43 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.42 (m, 3H).

Paso 3. etil 2-metil-4-vinilbenzoato (AI14)

A una solución agitada de etilo 4-formil-2-metilbenzoato (2.8 g, 4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) fueron agregados carbonato de potasio (K_2CO_3; 3.01 g, 21.87 mmol) y bromuro de metiltrifenil fosfonio (7.8 g, 21.87 mmol) a 25°C. Luego la mezcla de reacción se calienta a 100°C por 18 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 25-30% EtOAc en n-hexano) para producir el compuesto del título como un sólido (2.0 g, 72%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* =17.6, 10.8 Hz , 1H), 5.84 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.39 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (m, 3H); ESIMS *m/z* 191.10 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 2980, 1716, 1257 cm^{-1}.

EJEMPLO 4

Preparación de *terc*-butil 2-cloro-4-vinilbenzoato (AI17)



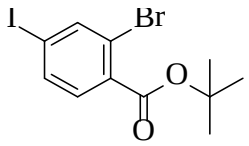
Paso 1. *terc*-butil 4-bromo-2-clorobenzoato (AI18)

A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (5 g, 21.37 mmol) en THF (30 ml) fue agregado dicarbonato de di-terc-butilo (25.5 g, 25.58 mmol), Et_3N (3.2 g, 31.98 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP; 0.78 g, 6.398 mmol) y la

mezcla de reacción se agitó a 25°C por 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y lavada con H_2O. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla
100-200; eluyendo con 2-3% EtOAc en n-hexano) para producir el compuesto del título en un líquido (3.2 g, 51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H); ESIMS *m/z* 290.10 ($[M+H]^+$); IR(película delgada) 1728 cm^{-1}.

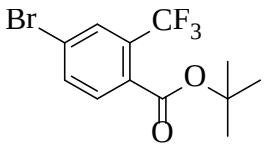
Los siguientes compuestos se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el paso 1 del método 4.

terc-Butil 2-bromo-4-yodobenzoato (AI19)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (1.2 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.59 (s, 9H); ESIMS *m/z* 382.10 ($[M+H]^+$); IR(película delgada) 1727 cm^{-1}.

terc-Butil 4-bromo-2-(trifluorometil)benzoato(AI20)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (1 g, 52%): ^{1}H RMN (400

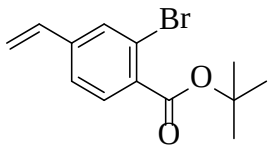
MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H); ESIMS *m/z* 324.10 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1725 cm^{-1}.

Paso 2. *terc*-butil 2-cloro-4-vinilbenzoato (AI17)

A una solución agitada de terc-butilo 4-bromo-2-clorobenzoato (1.6 g, 5.50 mmol) en tolueno (20 ml) fue agregado tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (Pd $(PPh_3)_4$; (0.31 mg, 0.27 mmol), K_2CO_3 (2.27 g, 16.5 mmol) y complejo de piridina vinilborónica anhídrido (2.0 g, 8.3 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado fue lavado con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 5-6% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto del título como un líquido (0.6 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* =17.6, 10.8 Hz , 1H) , 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H); ESIMS *m/z* 238.95 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2931, 1725, 1134 cm^{-1}.

Los siguientes compuestos se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el paso 2 del método 4.

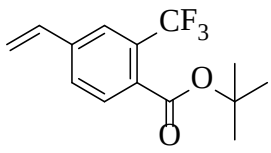
terc-Butil 2-bromo-4-vinilbenzoato (AI21)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (1g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* =17.6, 10.8 Hz , 1H), 5.84 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.60 (s, 9H); ESIMS *m/z* 282.10

([M+H]$^+$); IR (película delgada) 2978, 1724, 1130 cm^{-1}.

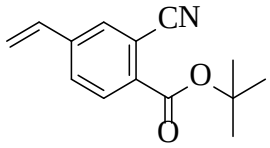
terc-Butil 2-(trifluorometil)-4-vinilbenzoato (AI22)



El producto fue aislado como un líquido incoloro (1.2 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz , 1H), 5.89 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H); ESIMS *m/z* 272.20 ([M+H]$^+$); IR (película delgada) 2982, 1727, 1159 cm^{-1}.

EJEMPLO 5

Preparación de *terc*-butil 2-ciano-4-vinilbenzoato (AI23)

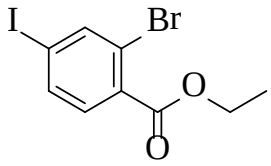


A una solución agitada de terc-butilo 2-bromo-4-vinilbenzoato (0.5 g, 1.77 mmol) en DMF (20 ml) fue añadido cianuro de cobre(I) (CuCN; 0.23 g, 2.65 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C, diluida con H_2O y extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; eluyendo con 15% EtOAc en *n*-hexano) tpara producir el compuesto del título como un sólido

blanco (0.3 g, 72%):(0.3 g, 72%): pf 51–53 °C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz , 1H), 5.93 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H); ESIMS m/z 229.84 ([M+H]+); IR (película delgada) 2370, 1709, 1142 cm-1.

EJEMPLO 6

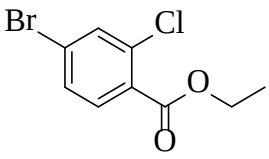
Preparación de etil 2-bromo-4-yodobenzoato (AI46)



A una solución agitada del ácido 4-yodo-2-bromobenzoico (5 g, 15.29 mmol) en alcohol etílico (EtOH; 100 ml) fue añadido ácido sulfúrico (H_2SO_4, x M; 5 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 80°C por 18 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C y concentrada bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (2x100 ml) y se lavó con H_2O (100 ml). Los extractos combinados de EtOAc fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (5 g, 92%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

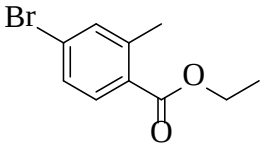
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 6.

Etil 4-bromo-2-clorobenzoato (AI47)



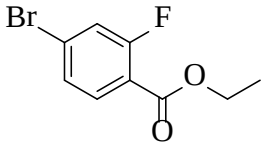
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (2.0 g; 80 %). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

Etil 4-bromo-2-metilbenzoato (AI48)



El producto del título fue aislado como un líquido amarillo pálido (3.0 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)ESIMS *m/z* 229.11 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1725 cm^{-1}.

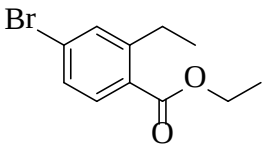
Etil 4-bromo-2-fluorolbenzoato (AI49)



El compuesto del título fue aislado como un líquido incoloro (9.0 g, 79%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 246.99 ($[M+H]^+$), IR (película delgada) 1734 cm^{-1}.

EJEMPLO 7

Preparación de etil 4-bromo-2-etilbenzoato (AI50)

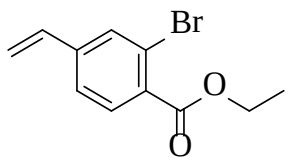


A una solución agitada del ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (2.0 g, 9.17 mmol) en THF (16 ml), se añadió 1.0 M de bromuro magnesio de etilo en THF (32 ml, 32.0 mmol) gota a gota a 0°C y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 18 horas. La mezcla de reacción fue templada con ácido clorhídrico 2 N y extraída con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el ácido 4-bromo-2-etilbenzoico crudo como un líquido incoloro que se utilizó en el paso siguiente sin purificación (0.4 g): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 2.95 (q, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 4.0 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 228.97 ($[M+H]^+$).

El compuesto del título fue sintetizado del ácido 4-bromo-2-etilbenzoico de acuerdo al procedimiento en el ejemplo 6, aislado como un líquido incoloro (0.15 g, 68%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 226.96 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3443, 1686, 568 cm^{-1}.

EJEMPLO 8

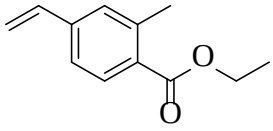
Preparación de etil 2-bromo-2-vinilbenzoato (AI51)



A una solución agitada de etilo 2-bromo-4-yodobenzoato (5 g, 14.3 mmol) en THF/agua (100 ml, 9:1) fue agregado viniltrifluoroborato de potasio (1.89 g, 14.3 mmol), Cs_2CO_3 (18.27 g, 56.07 mmol) y trifenilfosfina (0.22 g, 0.85 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón por 20 minutos, luego cargada con $PdCl_2$ (0.05 g, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y filtrada a través de un lecho de celite y lavada con acetato de etilo. El filtrado nuevamente fue extraído con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas lavadas con agua y salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con acetato de etilo 2%/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero (2 g, 56%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2Hz, 2H), 1.43 (t, *J* = 3.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 255.18 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1729 cm^{-1}.

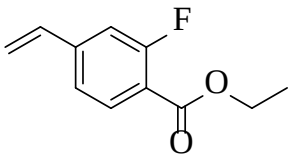
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 8.

Etil 2-metil-4-vinilbenzoato (AI52)



El compuesto del título fue aislado como un líquido incoloro (0.8 g, 80 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 6.79 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 191.10 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1717, 1257 cm^{-1}.

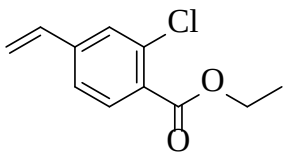
Etil 2-fluoro-4-vinilbenzoato (AI53)



El producto del título fue aislado como un líquido amarillo pálido (2.0 g, 50 %): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51(d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 195.19 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1728 cm^{-1}.

EJEMPLO 9

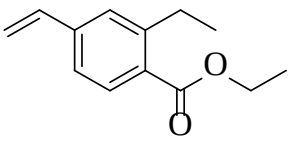
Preparación de etil 2-cloro-2-vinilbenzoato (AI54)



A una solución agitada de etilo 2-cloro-4-bromobenzoato (2 g, 7.63 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml) fue agregado viniltrifluoroborato de potasio (3.06 g, 22.9 mmol) y carbonato de potasio (3.16 g, 22.9 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos. Se agregó dicloruro de bistrifenilfosfino (difenilfosfinoferrocene)paladio (0.27 g, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml), lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto como material gomoso marrón (1.1 g, 69%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 17.6, 11.2 Hz, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz,2H), 1.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 211.22 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1729, 886 cm^{-1}.

Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 9.

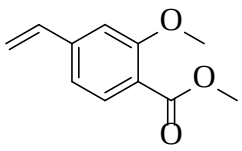
Etil 2-etil-4-vinilbenzoato (AI55)



El producto del título fue aislado como un líquido con poco color (1.0 g, 66 %): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.10 (q, *J* =

7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 205.26 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1720, 1607, 1263 cm^{-1}.

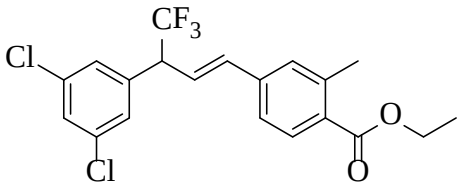
Metil 2-metoxi-4-vinilbenzoato (AI56)



El producto del título fue aislado como un líquido amarillo pálido (1.2 g, 75 %): ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 5.86 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H) 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H). ESIMS *m/z* 193.18 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1732 cm^{-1},

EJEMPLO 10

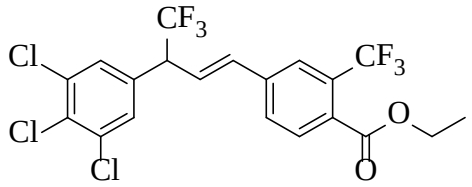
Preparación de (*E*)-etil 4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoato (AI24)



A una solución agitada de etilo 2-metil-4-vinilbenzoato (2.0 g, 10.5 mmol) en 1,2-diclorobenceno (25 ml) se agregaron 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno (6.44 g, 21.0 mmol), cloruro de cobre(I) (CuCl; 208 mg, 21 mmol) y 2,2bipiridilo (0.65 g, 4.1 mmol). La mezcla de reacción fue desgasificada con argón durante 30 minutos y luego agitada a 180°C durante 24 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 25-30% EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido (1.7 g, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27–7.24 (m, 4H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 415.06 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1717, 1255, 1114 cm^{-1}.

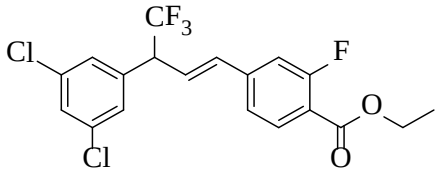
Los compuestos AI25, AI57-AI68 y AC1–AC5 (cuadro 1) se hicieron de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 10.

Ácido (*E*)-etil 4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)-benzoico (AI25)



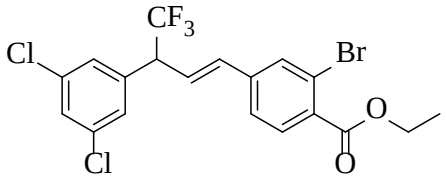
El producto fue aislado como un líquido gomoso marrón pálido (500 mg, 40%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), , 7.71 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.42 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 1.40 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H),; ESIMS *m/z* 502.99 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1730, 1201, 1120, 749 cm^{-1}.

(*E*)-etil 4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-fluorobenzoato (AI57)



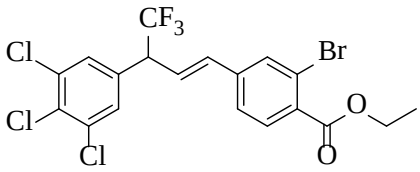
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = ,16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.41 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 419.33 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1723, 1115, 802 cm^{-1}.

(*E*)-etil 4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-bromobenzoato (AI58)



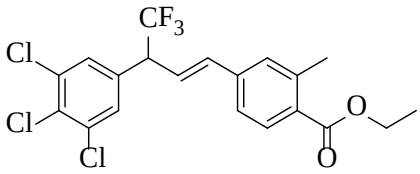
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.39 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 481.22 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1727, 1114, 801, 685 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil) but-1-enil)benzoato (AI59)



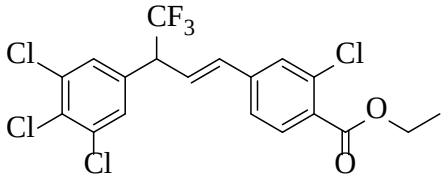
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 514.74 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1726, 1115, 808, 620 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil) but-1-enil)benzoato (AI60)



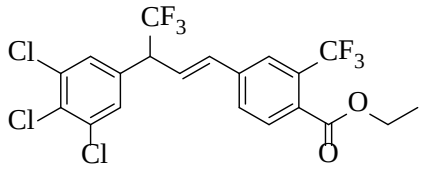
El compuesto del título fue aislado como un material gomoso marrón ligero: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

(*E*)-etil 2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil) but-1-enil)benzoato (AI61)



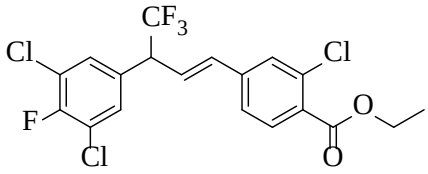
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.31 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 16.0 Hz,, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 470.73 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1726, 1115, 809, 3072 cm^{-1}.

(*E*)-etil 4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)benzoato (AI62)



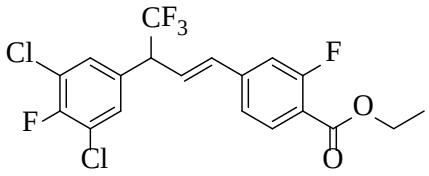
El compuesto del título fue aislado como un líquido marrón pálido (1.0 g, 46.3 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H) 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 502.99 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1730, 1202, 1120, 750 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-cloro-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluoroenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI63)



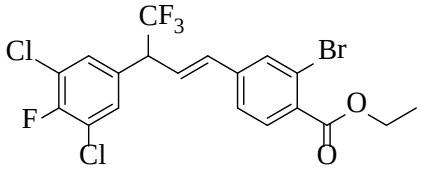
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.2, 7.2 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 455.0 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1728, 1115, 817 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-fluoro-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI64)



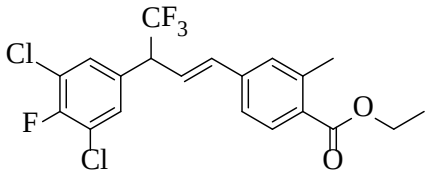
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 1.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 436.81([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1725 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-bromo-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI65)



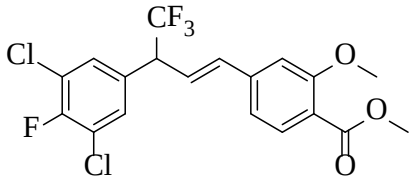
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 498.74 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1726, 1114, 820, 623 cm^{-1}.

(*E*)-etil 2-metil-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI66)



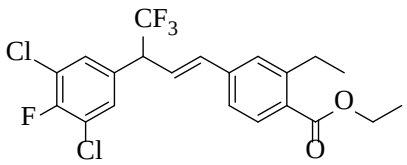
El compuesto del título fue aislado como un semi-sólido marrón: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 432.90 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1715 cm^{-1}.

(*E*)-Metil 2-metoxi-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI67)



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H); ESIMS *m/z* 437.29 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1724 cm^{-1}.

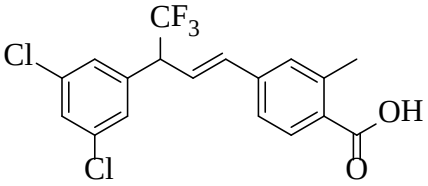
(*E*)-etil 2-etil-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoato (AI68)



^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.01 (q, *J* = 7.6 Hz 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 447.05 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1715, 1115, 817 cm^{-1}.

EJEMPLO 11

Preparación de ácido (*E*)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoico (AI32)

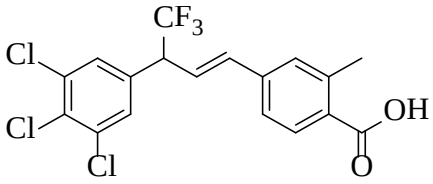


A una solución agitada de (E)-etil 4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoato (1.7 g, 4.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agregaron 11 N HCl (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C y concentrada bajo presión reducida. El residuo fue diluido con H_2O y extraído con cloroformo ($CHCl_3$). La capa orgánica combinada fue secada sobre Na2SO4 y concentrada bajo presión reducida y el compuesto crudo se lavó con *n*-hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.7 g, 50%):

pf 142–143°C; 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.62 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 3H), 7.52–7.44 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.78–6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 2.50 (s, 3H); ESIMS m/z 387.05 ([M-H]-); IR (película delgada) 3448, 1701, 1109, 777 cm-1.

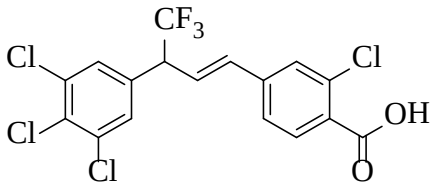
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 11.

Ácido (*E*)-2-Metil-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoico (AI26)



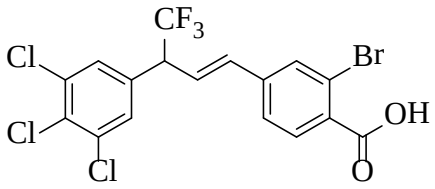
El producto fue aislado como un líquido gomoso marrón pálido (1 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.50 (s, 3H); ESIMS *m/z* 422.67 ([M-H]$^-$).

Ácido (*E*)-2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoico (AI27)



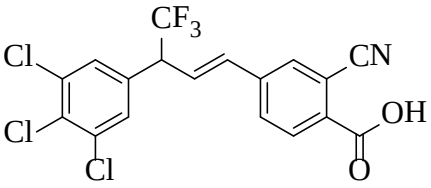
El producto fue aislado como un semi-sólido blancuzco (1 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H); ESIMS *m/z* 442.72 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3472, 1704, 1113, 808 cm^{-1}.

Ácido (*E*)-2-Bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoico (AI28)



El producto se aisló como un sólido color marrón (1 g, 45%): pf 70–71 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H); ESIMS *m/z* 484.75 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3468, 1700 cm^{-1}.

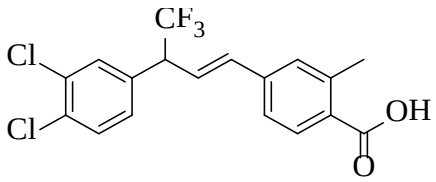
Ácido (*E*)-2-ciano-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoico (AI29)



El producto se aisló como un sólido blancuzco (500 mg, 45%): pf 100–101 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 16.0, 8.0

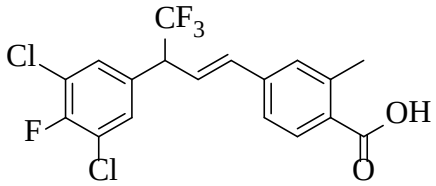
Hz, 1H), 4.19 (m, 1H); ESIMS *m/z* 431.93 ([M-H]$^-$).

Ácido (*E*)-4-(3-(3,4-Diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoico (AI30)



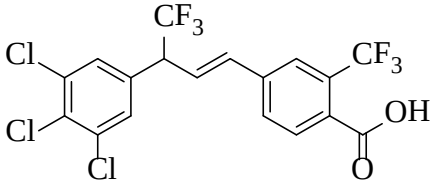
El producto fue aislado como un líquido marrón pálido (500 mg, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.03 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.64 (s, 3H); ESIMS *m/z* 386.84 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 3428, 1690, 1113, 780 cm^{-1}.

Ácido (*E*)-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoico (AI31)



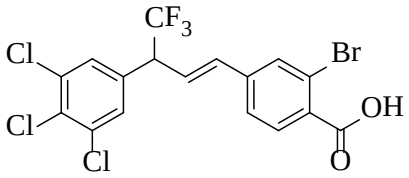
El producto se aisló como un sólido blanco (500 mg, 50%): mp 91–93°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.65 (s, 3H); ESIMS *m/z* 406.87 ([M-H]$^-$).

Ácido (*E*)-4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)benzoico (AI33)



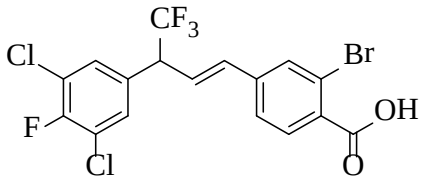
El producto se aisló como un sólido blanco (500 mg, 45%): mp 142–143 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.68 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H); ESIMS *m/z* 474.87 ([M-H]$^-$).

Ácido (*E*)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoico (AI69)



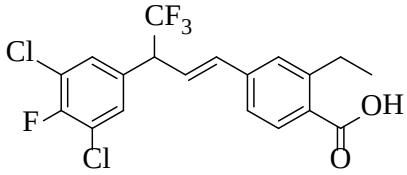
El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (0.8 g; 28%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.42 (br, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.06 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H); ESIMS *m/z* 484.75 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 3469, 1700 cm^{-1}.

Ácido (*E*)-2-Bromo-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoico (AI70)



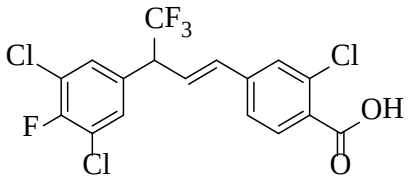
El producto del título fue aislado como un líquido amarillo (0.3 g, crudo): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 15.9, 7.6 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H); ESIMS *m/z* 471.0 ($[M-H]^-$).

Ácido (*E*)-4-(3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-etilbenzoico (AI71)



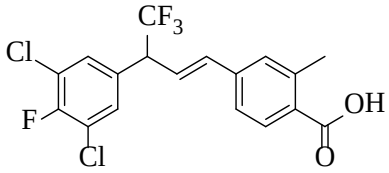
El compuesto del título fue aislado como un material gomoso marrón (0.2 g, crudo): ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.5 (br, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.7, 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.06 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 419.06 ($[M-H]^-$).

Ácido (*E*)-2-cloro-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoico (AI72)



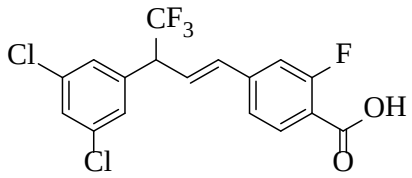
El compuesto del título fue aislado como un líquido amarillo (0.7 g, 95%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 3H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H); ESIMS *m/z* 455.0 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1728, 1115, 817 cm^{-1}.

Ácido (*E*)-4-(3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoico (AI73)



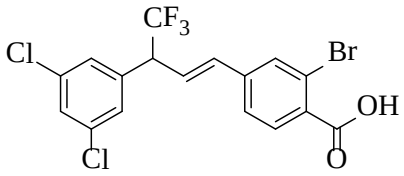
El compuesto del título se aisló como un material gomoso marrón ligero (0.7 g, 38%): pf 91-93 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 6.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.65 (s, 3H); ESIMS *m/z* 406.87 ($[M-H]^-$).

Ácido (E)-4-(3-(3,5-Diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-fluorobenzoico (AI74)



El compuesto del título fue aislado como un líquido marrón ligero (0.3 g, crudo): ESIMS *m/z* 393.15 ([M-H]$^-$).

Ácido (E)-2-Bromo-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoico (AI75)

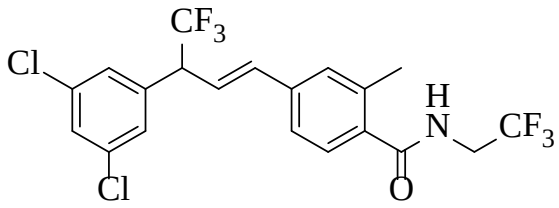


El compuesto del título fue aislado como un líquido marrón ligero (0.35 g, crudo): ESIMS *m/z* 451.91 ([M-H]$^-$).

Proféticamente, los compuestos AI34, AI36-AI41, AI44-AI45 (cuadro 1) podría realizarse conforme a los procedimientos descritos en el ejemplo 10, o ejemplos 10 y 11.

EJEMPLO 12

Preparación de (*E*)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metil-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (AC6)

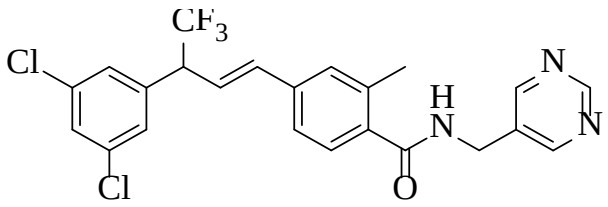


A una solución agitada de ácido (E)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoico en DMF se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina, hidrato de 1-hidroxibenzotriazol ($HOBt•H_2O$), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC•HCl) y N, N-diisopropiletilamina (DIEA) y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con hexano:EtOAc produce un semi-sólido blanco (110 mg, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.08 (m, 3H), 2.52 (s, 3H); ESIMS *m/z* 468.40 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1657, 1113, 804 cm^{-1}.

Los compuestos **AC7**–**AC38, AC40-AC58, AC110-AC112, AC117,** y **AC118** (cuadro 1) se hicieron de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 12.

EJEMPLO 13

Preparación de 4-((*E*)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metil-*N*-((pirimidin-5-il)metil)benzamida (AC39)

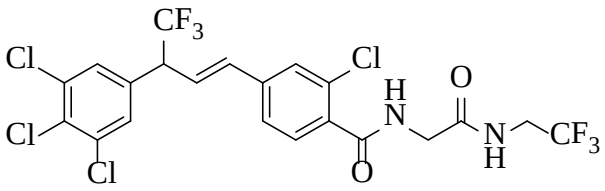


A una solución agitada de (pirimidina-5-il) metanamina (0.15 g, 1.43 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) fue agregado gota a gota trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno; 0.71 ml, 1.43 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 minutos. Una solución de 4-((E)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzoato de etilo (0.3 g, 0.71 mmol) en CH_2Cl_2 se agregó gota a gota a la mezcla de reacción a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 h, se enfrió a 25°C, templó con solución de ácido clorhídrico N 0.5 (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con el 40% EtOAc en n-hexano) para dar el compuesto del título (0.18 g, 55%): pf 141–144°C;

^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 2H),7.21 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz 1H), 6.21 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H); ESIMS *m/z* 477.83 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 14

Preparación de (*E*)-2-cloro-*N*-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC64)

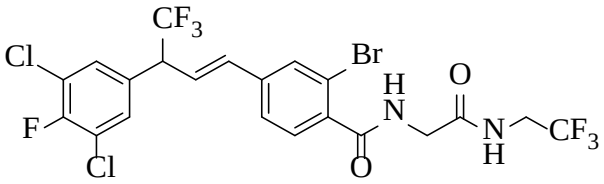


A una solución agitada de amida glicina (0.15 g, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) fue agregado trimetilaluminio (solución 2 M en tolueno; 1.45 ml, 2.91 mmol) gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó a 28°C durante 30 minutos. Una solución de (E)-etil 2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzoato (0.3 g, 0.58 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) fue agregado a gotas a la mezcla de reacción a 28°C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 18 h, enfrió a 25°C, templó con 1N solución de ácido clorhídrico (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; eluyendo con el 40% de EtOAc en *n*-hexano) para producir el compuesto del título como un sólido amarillo (0.15 g, 50%): pf 83-85°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.36 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.01 (m, 2H); ESIMS m/z 580.72 ([M-H]-).

Los compuestos AC59-AC75 (cuadro 1) se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 14.

EJEMPLO 15

Preparación de (*E*)-2-bromo-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)benzamida (AC79)

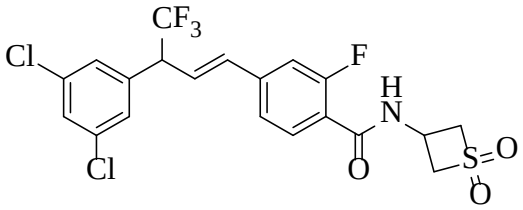


A una solución agitada de ácido (E)-2-bromo-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)benzoico (300 mg, 0.638 mmol) en DCM (5.0 ml) fue agregado 2-amino- N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (172. mg, 0.638 mmol) seguido de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio (PyBOP) (364.5 mg, 0.701 mmol) y DIPEA (0.32 ml, 1.914 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 18 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua y se extrajo con DCM. La capa de DCM combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 40% de acetato de etilo/ éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido grisáceo (121 mg, 31%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 4H); ESIMS *m/z* 610.97 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3303, 1658, 1166, 817 cm^{-1}.

Los compuestos AC76-AC80, AC96-AC102, y AC113 (cuadro 1) se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 15.

EJEMPLO 16

Preparación de (*E*)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*-(1,1-dioxidotietan-3-il)-2-fluorobenzamida (AC83)

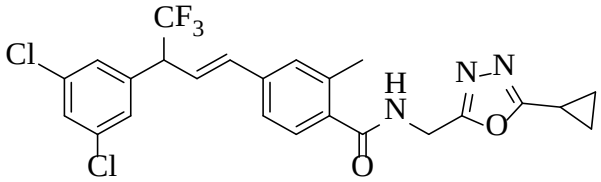


A una solución agitada de (E)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-fluoro-N-(tietan-3-il)benzamida (100 mg, 0.2159 mmol) en acetona/agua (1:1, 5.0 ml) fue agregado oxona (266 mg, 0.4319 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con etil acetato. La capa de acetato de etilo combinada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 30% de acetato de etilo/éter de petróleo) que produce el compuesto del título como un sólido blancuzco (70.0 mg, 66%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (m, 2H),; ESIMS *m/z* 493.83 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1527, 1113, 801, 1167, 1321 cm^{-1}.

Los compuestos AC81-AC87 (cuadro 1) se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 16.

EJEMPLO 17

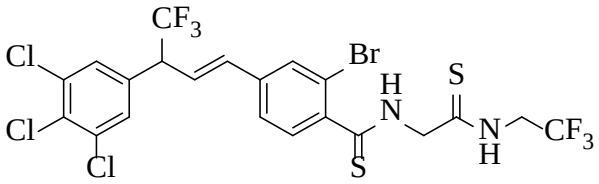
Preparación de (E)-*N*-((5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-metilbenzamida (AC89)



Una solución de (E)-N-(2-(2-(ciclopropanocarbonil)hidrazinil)-2-oxoetil)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzamida (200 mg, 0.379 mmol) en $POCl_3$ (2.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego la mezcla de reacción resultante se calentó a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción fue templada con agua helada a 0°C y extraída con acetato de etilo. La capa combinada de acetato de etilo se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución de salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 50% de acetato de etilo/éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero (70.0 mg, 36%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.16 (m, 4H); ESIMS *m/z* 509.89 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1666, 1166, 1112, 800 cm^{-1}.

EJEMPLO 18

Preparación de (*E*)-2-bromo-*N*-(2-tioxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzotioamida (AC90)

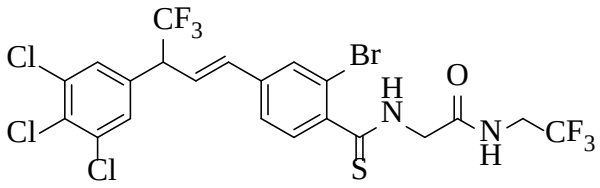


A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (400 mg, 0.638 mmol) en 5 ml de THF a RT fue agregado 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfatano-2, 4-disulfuro (reactivo de Lawesson) (336 mg, 0.830 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h. La TLC mostró que la reacción no fue completa, por lo tanto reactivo adicional de Lawesson (168 mg, 0.415 mmol) fue agregado y reacción se agitó durante 48 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 230-400; eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) produce el compuesto del título como un aceite amarillo vidrioso (188 mg, 44.7%):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 8.4, 5.5 Hz, 2H), 4.48 (qd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H); ESIMS *m/z* 656.9 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 19

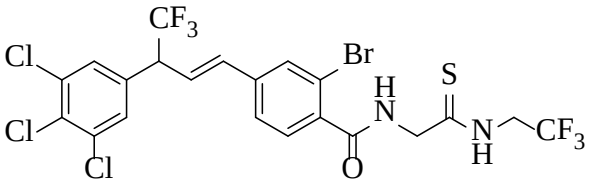
Preparación de (*E*)-2-(2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)feniltioamido)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (AC91)



A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (400 mg, 0.638mmol) en 5 ml de THF a RT fue agregado reactivo de Lawesson (64.5 mg, 0.160 mmol) en una porción. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 18 h, tras lo cual, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 230-400; eluyendo con 20% EtOAc en hexanos) produce los compuestos de título como un aceite amarillo (18.5 mg, 4.51%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.99 (qd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 640.9 ($[M-H]^-$).

El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 19.

(E)-2-bromo-N-(2-tioxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC92)

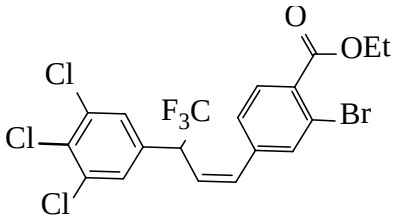


El producto fue aislado como un aceite incoloro (17.9 mg, 4.36%):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.45 (qd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 640.9 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 106

Preparación de etil (*Z*) 2-Bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzoato (AI76)

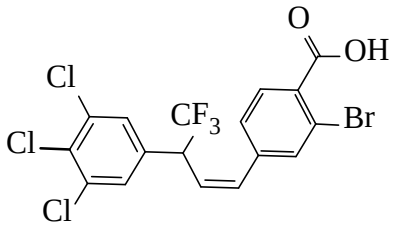


El compuesto del título fue hecho de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 88 y fue aislado como un aceite viscoso amarillo (416 mg, 23%):

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.12 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.23 - 5.91 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.33 - 4.10 (m, 1H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -69.34 (d, *J* = 8.3 Hz); EIMS *m/z* 514.10 ($[M]^-$); IR (película delgada) 2983, 1727, 1247, 1204, 1116 cm^{-1}.

EJEMPLO 107

Preparación de ácido (*Z*)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzoico (AI77)

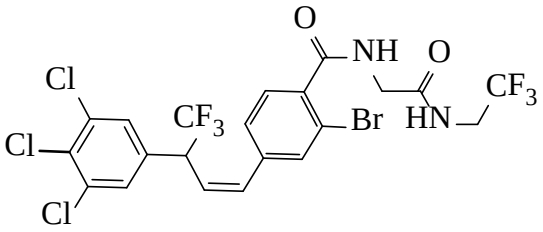


A una solución agitada de (Z)-etil 2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzoato (360 mg, 0.70 mmol) en CH_3CN (1.0 ml) fue agregado yodotrimetilsilano (0.28 ml, 2.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas, se dejó enfriar a temperatura ambiente y repartió entre CH_2Cl_2 y 10 % $Na_2S_2O_3$ acuoso. La fase orgánica fue lavada una vez con 10% $Na_2S_2O_3$ acuoso y secada sobre $MgSO_4$ y concentrada en vacío. Pasar el material a través de un tapón de sílice con 10% EtOAc en hexanos, seguido por 20% MeOH en CH_2Cl_2) como los solventes de elución produce el compuesto del título como una espuma amarilla (143 mg, 42%): pf 54-64°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.36 (s, 1H), 7.99

(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.15 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.36 - 4.09 (m, 1H);^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -69.30.

EJEMPLO 108

Preparación de (*Z*)-2-bromo-*N*-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC95)

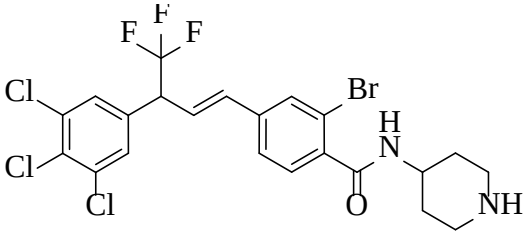


A una solución agitada de ácido (Z)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzoico (200 mg, 0.41 mmol) en THF anhidro (5.0 ml) fue agregado DCI (82 mg, 0.51 mmol). La mezcla se calienta en un baño de aceite a 50°C durante 1.5 h, trata con 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil) acetamida clorhidrato (109 mg, 057 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 8 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla es tomada en Et_2O y se lavó dos veces con 5% $NaHSO_4$ acuoso (2X) y una vez con NaCl (1X) acuoso. Después de secar sobre $MgSO_4$, la concentración in vacuo y purificación por cromatografía de media presión en sílice con EtOAc/Hexanos como los eluyentes, se obtuvo el compuesto del título como una espuma blanca (160 mg, 41%) pf 48-61°C: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.5 Hz,

1H), 3.98 (qd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 2H); ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -69.31, -72.3; EIMS *m/z* 626.9 ($[M+1]^+$).

EJEMPLO 109A

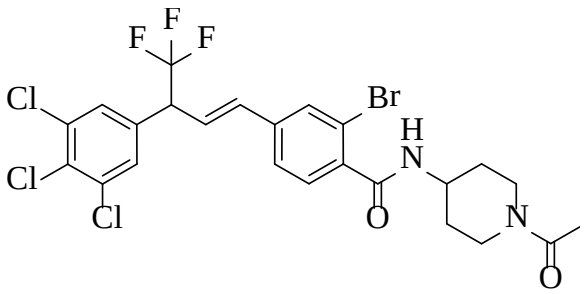
Preparación de (*E*)-2-bromo-*N*-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC114)



(E)- terc-Butil 4-(2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamido)piperidina-1-carboxilato (0.75 g, 1.11 mmol) se ha añadido a la dioxina HCl (10 ml) a 0°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y trituró con dietiléter para producir el compuesto como un sólido marrón claro (0.6 g, 88%).

EJEMPLO 109B

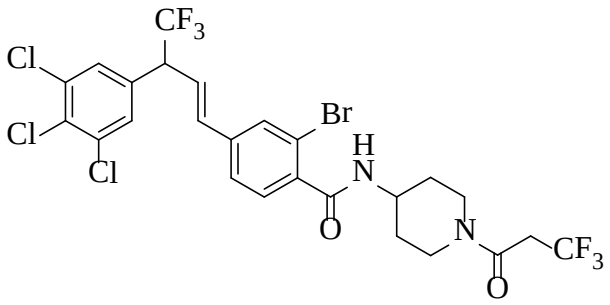
Preparación de (*E*)-*N*-(1-acetilpiperidin-4-il)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC103)



A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.1 g, 0.16 mmol) en DCM (10.0 ml) fue agregada trietilamina (0.046 ml, 0.35 mmol) y agitada durante 10 minutos. Entonces el cloruro de acetilo (0.014, 0.18 mmol) fue agregado y agitado durante 16 horas a RT. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. La capa de DCM combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo fue lavado con éter dietílico 5%/ n-pentano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0.054 g, 50%).

EJEMPLO 110

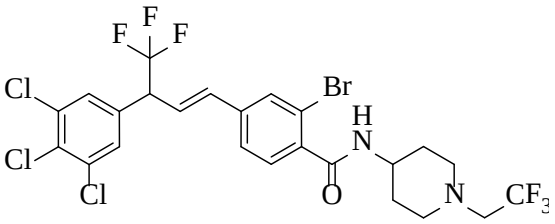
Preparación de (*E*)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-*N*-(1-(3,3,3-trifluoropropanoil)piperidin-4-il)benzamida (AC104)



A una solución de ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0.02 g, 0.16 mmol) en DCM (10.0 ml), (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.1 g, 0.16 mmol), PYBOP (0.09 g, 0.17 mmol) y DIPEA (0.06 g, 0.48 mmol) fueron agregadas a RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM. La capa de DCM combinada fue lavada con ácido clorhídrico 3N y solución saturada de $NaHCO_3$, la capa separada de DCM fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 2% de metanol en DCM) para producir el compuesto del título como un material gomoso blanco (0.035 g, 29.%).

EJEMPLO 111

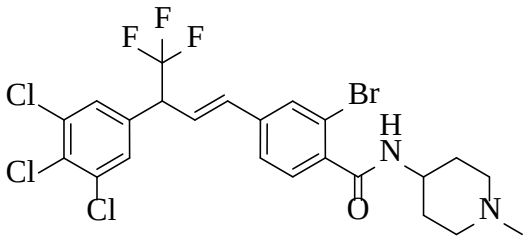
Preparación de (E)-2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)benzamida (AC105)



A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.1 g, 0.16 mmol) en THF (5.0 ml) fue agregada trietilamina (0.06 ml, 0.64 mmol) y agitada durante 10 minutos. Entonces el trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0.03, 0.16 mmol) fue agregado y agitado durante 16 horas a RT. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. La capa de acetato de etilo combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (0.05 g, 44%):

EJEMPLO 112

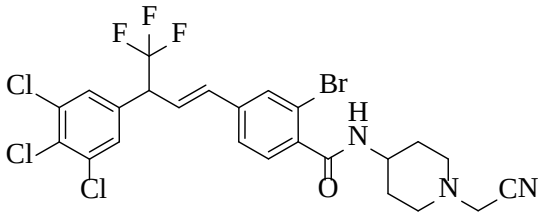
Preparación de (*E*)-2-bromo-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC106)



Una solución de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.1 g, 0.16 mmol), formaldehído (30% en agua) (0.1 ml, 0.16 mmol) y ácido acético (0.01 ml) en metanol (5.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso $NaBH_3CN$ (0.01 g, 0.16 mmol) fue agregado en 0°C y la reacción se agitó durante 8 horas a RT. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener los residuos que se diluyó con acetato de etilo y lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ acuosa y solución de salmuera. La capa combinada de acetato de etilo fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo, que fue triturado con éter dietílico/ pentano para dar el compuesto del título como un material gomoso amarillo pálido (0.06 g, 59%).

EJEMPLO 113

Preparación de ((*E*)-2-bromo-*N*-(1-(cianometil)piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC107)

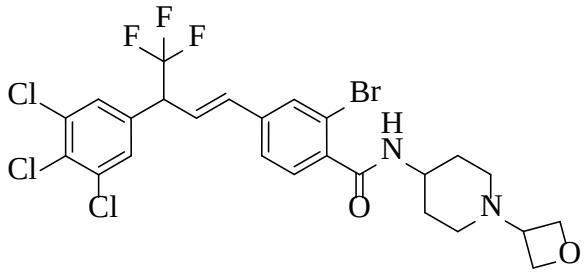


A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.25 g, 0.43 mmol) en THF (10.0 ml) fue agregada trietilamina (0.16 ml, 1.29 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Entonces 2-bromoacetonitrilo (0.07, 0.65 mmol) fue agregado y la reacción se agitó durante 8 h a RT. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución saturada de salmuera. La capa combinada de acetato de etilo fue secada

sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.125 g, 46.8%).

EJEMPLO 114

Preparación de (*E*)-2-bromo-*N*-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC108)

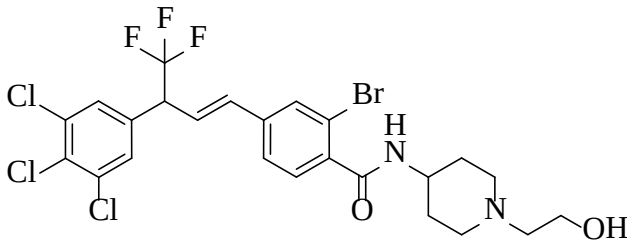


Una solución de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.2 g, 0.35 mmol), oxetan-3-ona (0.027 g, 0.38 mmol) y ácido acético (0.01 ml) en metanol (5.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eso $NaBH_3CN$ (0.022 g, 0.35 mmol) fue agregado a 0°C lentamente en lotes durante el período de 10 minutos y la reacción se agitó durante 8 h a RT. El solvente se retiró bajo presión reducida para obtener un residuo que se diluye con acetato de etilo y lava con solución saturada de $NaHCO_3$ y solución de salmuera. La capa combinada de acetato de etilo fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para obtener un residuo, que fue triturado con éter dietílico/ pentano para dar el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.05 g, 23%).

EJEMPLO 115

Preparación de (*E*)-2-bromo-*N*-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-

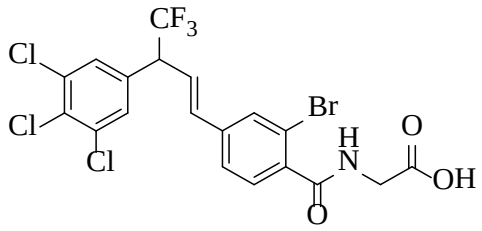
(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamida (AC109)



A una solución agitada de (E)-2-bromo-N-(piperidin-4-il)-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamida (0.25 g, 0.43 mmol) en THF (10.0 ml) fue agregada trietilamina (0.16 ml, 1.29 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos. Entonces 2-cloroetanol (0.05, 0.65 mmol) fue agregado y la reacción se agitó durante 8 h a RT. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con solución saturada de salmuera. La capa combinada de acetato de etilo fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.09 g, 34%).

EJEMPLO 116

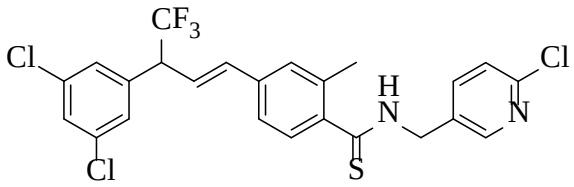
Preparación de ácido (*E*)-2-(2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzamido)acético (AI78)



A una solución agitada de butilo (E)-terc-2-(2-bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzamido)acetato (440 mg, 0.734 mmol) en DCM (36.0 ml), se agregó TFA (4.0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener los residuos que se lavaron con n-pentano para dar el compuesto del título como un sólido grisáceo (310 mg, 78%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 13.0 (s, 1H), 8.75 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 15.3, 9.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 543.61($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3429, 1635, 1114, 772 cm^{-1}.

EJEMPLO 117

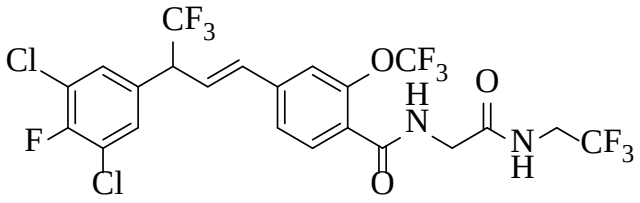
Preparación de (*E*)-*N*-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-metilbenzotioamida (AC115)



A la solución agitada de (E)-N-((6-cloropiridin-3-il)metil)-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-metilbenzamida (0.06 g, 0.117 mmol) en tolueno (3 ml) fue agregado el reactivo de Lawesson (0.14 g, 0.351 mmol) y la reacción fue irradiada a 100°C durante 1 h, y luego se enfrió a RT y se concentró a presión reducida para suministrar el compuesto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para producir el producto como un sólido de color amarillo (0.03 g, 49%).

EJEMPLO 118

Preparación de (*E*)-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*-(2-oxo-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)etil)-2-(trifluorometoxi)benzamida (AC116)



Paso 1. Ácido 2-(trifluorometoxi)-4-vinilbenzoico (AI79)

A una solución agitada de ácido 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzoico (1 g, 3.67 mmol) en DMSO (20 ml) fue agregado viniltrifluoroborato de potasio (1.47 g, 11.02 mmol) y carbonato de potasio (1.52 g, 11.02 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 30 minutos dicloruro de bistrifenilfosfina (difenilfosfinoferroceno)paladio (0.13 g, 0.18 mmol) se agregó y la mezcla de reacción se calienta a 80ºC durante 1 h. La mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml), extraída con acetato de etilo (2 x 50 ml), lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4. La concentración bajo presión reducida produjo el compuesto crudo que se purificó por

cromatografía en columna instantánea para dar el producto como un material gomoso amarillo pálido (0.4 g, 47%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.78 (dd, *J* =17.4.1, 11.1 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 232.97 ($[M+H]^+$).

Paso 2. Ácido (*E*)-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2-(trifluorometoxi)benzoico (AI80)

A una solución agitada de ácido 2-(trifluorometoxi)-4-vinilbenzoico (0.356 g, 1.53 mmol) en 1N metil pirrolidina (5.0 ml) fue agregado 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-dicloro 4-fluorobenceno (1.0 g, 3.07 mmol), cloruro de cobre(I) (CuCl; 0.03 g, 0.307 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.095 g, 0.614 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 1 h. Después que la reacción se completó por TLC, la mezcla de reacción fue diluida con agua (100 ml) y extraída con acetato de etilo (2X 50 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna instantánea para dar el producto como un material gomoso amarillo pálido (0.3 g, 21%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 3H), 6.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H); ESIMS *m/z* 474.81 ($[M-H]^-$).

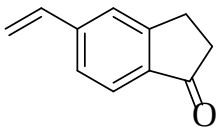
Paso 3. (*E*)-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-*N*-(2-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetilamino)etil)-2-(trifluorometoxi)benzamida (AC116)

Una mezcla de ácido (E)-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-

1-enil)-2-(trifluorometoxi)benzoico (0.25 g, 0.52 mmol), 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (0.158 g, 0.62 mmol), PyBOP (0.40 g, 0.78 mmol) y DIPEA (0.134 g, 1.04 mmol) en DCM (10.0 ml) se agitaron a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con DCM. La capa de DCM combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 20% de acetato de etilo/ éter de petróleo) produce el compuesto del título como un material gomoso amarillo pálido (0.15 g, 47%).

EJEMPLO 20

Preparación de 5-vinil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (BI1)

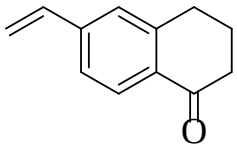


A una solución agitada de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (5 g, 23.7 mmol) en tolueno se agregaron complejo de vinilborónico anhídrido piridina (8.55 g, 35.54 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 g, 0.094 mmol), K_2CO_3 (22.88 g, 165.83 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo fue diluido con EtOAc y lavado con H_2O y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y concentraron bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, 5% EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido (1.8 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.44 (d, *J* =

7.2 Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H); ESIMS *m/z* 159.06 ($[M+H]^-$).

El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 20.

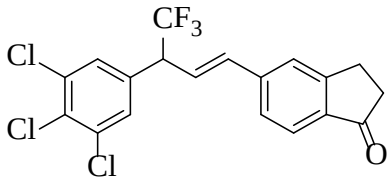
6-Vinil-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (BI2)



El producto fue aislado como un sólido blancuzco (5 g, 48%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.00 (m, 2H); ESIMS *m/z* 173.14 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1681 cm^{-1}.

EJEMPLO 21

Preparación de (*E*)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (BI3)

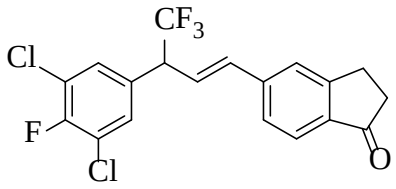


5-(1-Bromo-2,2,2-Trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (4 g, 11.7 mmol), 5-vinil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0.92 g, 5.8 mmol), CuCl (0.115 g, 1.171 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.053 g, 0.34 mmol) en 1,2-diclorobenceno (25 ml) fueron calentados a 180°C durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 25°C y concentrada bajo

presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, 5% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un líquido (1.28 g, 25%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 6.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.75 (m, 2H); ESIMS *m/z* 419.14 ($[M+H]^-$); IR (película delgada) 1708.94, 1113.60, 807.77 cm^{-1}.

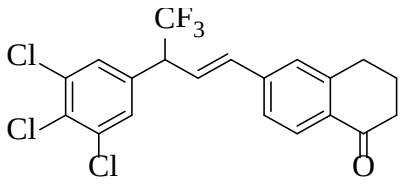
El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 21.

(E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (BI4)



El producto fue aislado como un semi-sólido marrón (1.2 g, 16%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.75 (m, 2H); ESIMS *m/z* 400.84 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 815, 1113, 1709 cm^{-1}.

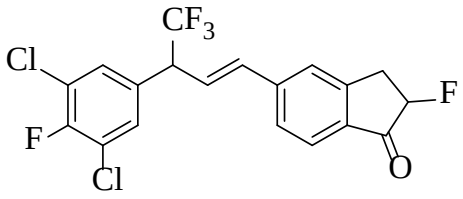
(*E*)-6-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (BI5)



El producto fue aislado como un semi-sólido amarillo pálido (1.2 g, 30%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.19 (m, 2H); ESIMS *m/z* 432.94 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1680, 1113, 808 cm^{-1}.

EJEMPLO 22

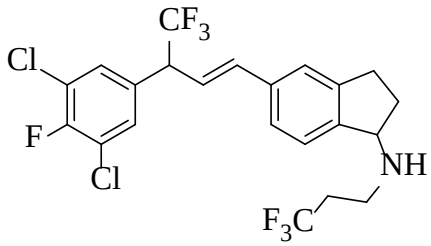
Preparación de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (BI6)



A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0.5 g, 1.24 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se agregaron Selectfluor® (0.52 g, 1.48 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, concentrada bajo presión reducida y diluida con DCM. La solución fue lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de sodio anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 15% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un semi-sólido amarillo pálido (0.1 g, 24%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.32 (m, 1H); ESIMS *m/z* 419.06 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1728, 1114, 817 cm^{-1}.

EJEMPLO 23

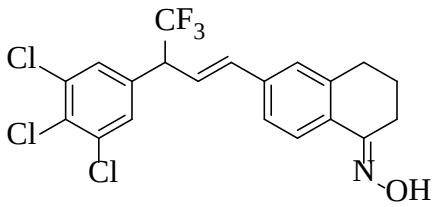
Preparación de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (BC10)



A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (0.15 g, 0.35 mmol) en DCE (10 ml), se agregaron trifluoropropil amina (0.048 g, 0.42 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.055 g, 0.875 mmol) en enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCE, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La concentración bajo presión reducida dio el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 10-15% EtOAc en éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un material gomoso incoloro (0.042 g, 24%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.20 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.42 (m, 1H); ESIMS *m/z* 497.98 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 3027, 1654, 815 cm^{-1}.

EJEMPLO 24

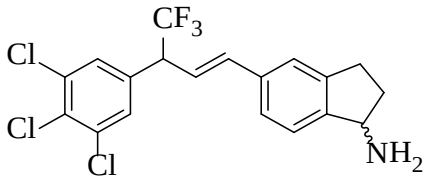
Preparación de 6-((*E*)-4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona oxima (BI5a)



A una solución agitada de ((E)-6-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (0.4 g, 0.92 mmol) en EtOH (50 ml) fueron agregados el clorhidrato de hidroxilamina (0.128 g, 1.85 mmol) y acetato de sodio (0.23 g, 2.77 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue diluido con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secado sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados bajo presión reducida para dar el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 10-15% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título se aisló como un sólido (0.3 g, 73%): pf ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.04 (m, 2H); ESIMS *m/z* 445.95 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 25

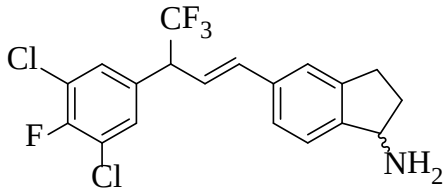
Preparación de (*E*)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (BI5b)



A una solución agitada de (E)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1 g, 2.39 mmol) en CH_3OH (10 ml) se añadieron acetato de amonio (1.84 g, 23.9 mmol) y cianoborohidruro de sodio ($NaCNBH_3$ 0.44 g, 7.17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue diluido con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada ($NaHCO_3$ acuoso saturado), secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido (500 mg, crudo): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 1.60 (m, 2H); ESIMS *m/z* 419.02 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2924, 1552, 1112, 807 cm^{-1}.

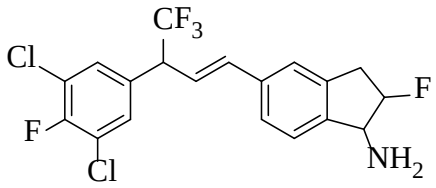
El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 25.

(*E*)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (BI7)



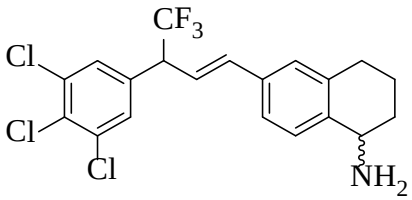
El producto fue aislado como un material gomoso marrón ligero, tomado como tal para el siguiente paso (0.15 g, compuesto crudo): ESIMS *m/z* 401.97 ($[M-H]^-$).

(*E*)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (BI8)



El producto fue aislado como un material gomoso marrón ligero, tomado como tal para el siguiente paso (0.15 g, compuesto crudo): ESIMS *m/z* 420.15 ($[M-H]^-$).

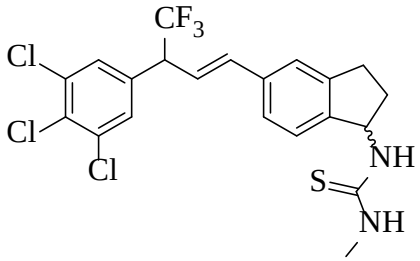
(*E*)-6-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (BI9)



El producto fue aislado como un líquido amarillo pálido (500 mg, crudo):

EJEMPLO 26

Preparación de (*E*)-1-metil-3-(5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)-but-1-enil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)tiourea (BC1)

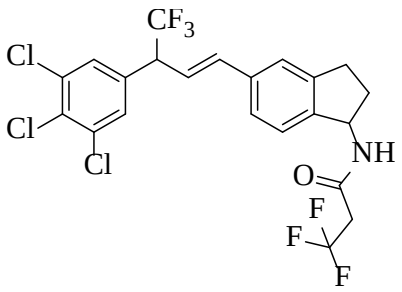


A una solución agitada de (E)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (0.1 g, 0.23 mmol) en Et_2O (5 ml) fue agregado metilisotiocianato (0.026 g, 0.35 mmol), y la mezcla se agitó por 2 h a 25°C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, 20% EtOAc en éter de petróleo). El compuesto del título fue aislado como un líquido (65 mg, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 5.91 – 5.70 (br, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.05 – 2.80 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H); ESIMS *m/z* 492.17 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3211, 1569, 1113, 806 cm^{-1}.

Los compuestos BC2-BC3 en el cuadro 3 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 26.

EJEMPLO 27

Preparación de (*E*)-3,3,3-trifluoro-*N*-(5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)propanamida (BC4)

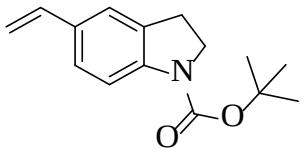


A una solución agitada de (E)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (0.1 g, 0.23 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) fueron agregados ácido trifluoropropiónico (0.044 g, 0.34 mmol), EDC•HCl (0.038 g, 0.35 mmol), HOBt•H_2O (0.07 g, 0.46 mmol) y DIEA (0.074 g, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y lavado con H_2O. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, 15% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título en un líquido (65 mg, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (s, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.81 (br, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.86-3.07 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 1.81 (m, 1H); ESIMS *m/z* 529.02 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3283, 1652, 1241, 811 cm^{-1}.

Los compuestos BC2-BC9, BC11 en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 27.

EJEMPLO 28

Preparación de *terc*-butil 5-vinilindolina-1-carboxilato (BI10)



Paso 1. 5-Bromo-indolina (BI11)

A 5-Bromo-1H-indol (2.5 g, 12.82 mmol) en ácido acético (10.0 ml), $NaCNBH_3$ (2.38 g, 38.46 mmol) fue agregado en porciones a 10°C durante el período de 20 minutos. Después que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera. La capa de éter combinado fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un semi-sólido amarillo pálido (1.8 g, 71%).

Paso 2. *terc*-Butil-5-bromoindolina-1-carboxilato (BI12)

A una solución agitada de 5-bromo-indolina (3.0 g, 15 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se agregó DMAP (0.185 g, 1.522 mmol) y di-terc-butilo dicarbonato (3.98 g, 18.3 mmol) y la reacción se agitó en RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que se diluyó con éter dietílico y lavado con solución de agua y salmuera (2X). La capa de éter combinada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido blancuzco, que fue utilizado en el siguiente paso

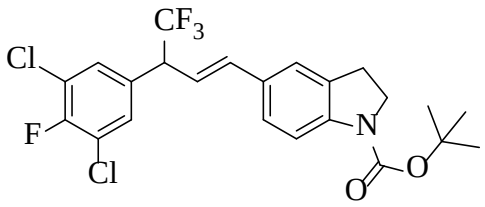
sin purificación adicional (3.0 g).

Paso 3. *terc*-Butil-5-vinilindolina-1-carboxilato (BI10)

Una solución agitada de terc-butil-5-bromoindolina-1-carboxilato (2.0 g, 6.73 mmol), potasio vinilo trifluoroborato (2.6 g, 20.20 mmol) y K_2CO_3 (2.78 g, 20.2 mmol) en DMSO (50.0 ml) se desgasificó con argón por 20 minutos a RT. $PdCl_2$(dppf) (0.49 g, 0.67 mmol) fue agregado a RT, entonces la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y se filtró a través de un lecho de celite bajo vacío y lavada con éter dietílico. La mezcla de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa de éter dietílico combinado fue secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para dar el producto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; eluyando con acetato de etilo 2%/éter de petróleo) para dar el compuesto del título como un sólido grisáceo (1.2 g, 73%): pf 85.5 -88.6 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 3H), 6.69 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.10 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 1.55 (bs, 9H).

EJEMPLO 29

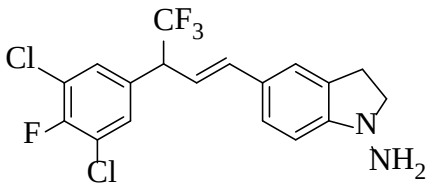
Preparación de (*E*)-*terc*-butil 5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)indolina-1-carboxilato (BI13)



A una solución agitada de terc-butil-5-vinilindolina-1-carboxilato (1.28 g, 5.23 mmol) fue agregado 1,2-diclorobenceno (10.0 ml), 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dicloro-2-fluorobenceno (3.4 g, 10 mmol), CuCl (103 mg, 1.05 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.326 g, 2.092 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue desgasificada con argón por 30 minutos y calentada a 150°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a RT y filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 2% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido gomoso amarillo pálido (0.3 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.55 (s, 9H); ESIMS *m/z* 433.79 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1168, 858 cm^{-1}.

EJEMPLO 30

Preparación de (*E*)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)indolin-1-amina (BI14)



Paso 1. (*E*)- 5-(3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)indolina (BI15)

A una solución agitada de (E)-terc-butil-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)indolina-1-carboxilato (0.2 g, 0.4 mmol) en DCM (10.0 ml) fue agregado TFA (0.6 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, agua y solución de salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentra bajo presión reducida a costear el producto crudo como un material gomoso marrón ligero que fue utilizado en el siguiente paso sin una posterior purificación (0.12 g): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.21(dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 389.89 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3385, 1112, 816 cm^{-1}.

Paso 2. 5-(3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1-nitrosoindolina (BI16)

A (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)indolina (0.2 g, 0.5 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (5.0 ml) a 5°C, se añadió lentamente $NaNO_2$ en agua y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y la capa de DCM se lavó con agua y solución de salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo como un sólido amarillo pálido que se utilizó en el paso siguiente sin una posterior purificación (0.2 g): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* =16.0, 8.4 Hz, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 418.82 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1488, 1112, 860 cm^{-1}.

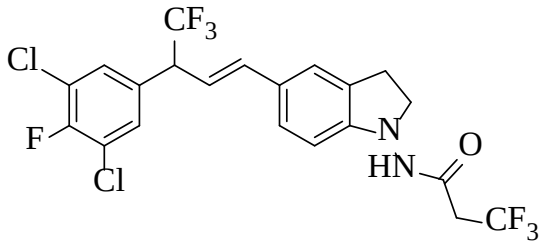
Paso 3. (*E*)-5-(3-(3,5-Dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)indolin-1-amina (BI14)

A (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1-nitrosoindolina (0.1 g, 0.2 mmol) en metanol (10.0 ml) fue añadido zinc en polvo (77.5 mg) y NH4Cl (36.9 mg, 0.69 mmol) en agua (2.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y la capa de DCM se lavó con solución de agua y salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con acetato de etilo 2%/éter de petróleo) para producir el compuesto del título

como un material gomoso marrón ligero (0.08 g): ESIMS *m/z* 404.86 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 31

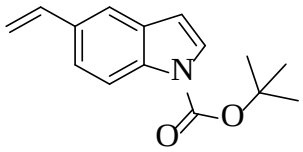
Preparación del (*E*)-N-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)indolin-1-il)-3,3,3-trifluoropropanamida (BC12)



A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)indolina-1-amina (0.1 g, 0.247 mmol) en DCM (10.0 ml) se adicionó ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0.038 g, 0.297 mmol), PyBOP (0.192 g, 0.370 mmol) y DIEA (0.047 g, 0.370 mmol) y la reacción se agitó en RT durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y la capa separada de DCM se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 20-25% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero (0.12 g, 33%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32, (d, *J* = 6.0 Hz, 2H) 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.8, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.19 (m, 2H); ESIMS *m/z* 514.86 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3428, 1112, 857 cm^{-1}.

EJEMPLO 32

Preparación de *terc*-butil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato (BI17)



Paso 1. 5-Vinil-1*H*-indol (BI18)

Una mezcla de 5-bromo-1H-indol (2.5 g, 12.82 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2.57 g, 19.2 mmol), Cs_2CO_3 (12.53 g, 38.46 mmol) y trifenilfosfina (201 mg, 0.769 mmol) en THF/agua (9:1, 75 ml) fue desgasificada con argón por 20 minutos y luego se cargó con $PdCl_2$ (45.3 mg, 0.256 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas, y luego se enfrió a RT, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado nuevamente fue extraído con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada lavada con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 2% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero (1.5 g, 83%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (br, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* =16.0, 10.8 Hz, 1H), 6.55 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 142.05 ($[M-H]^-$).

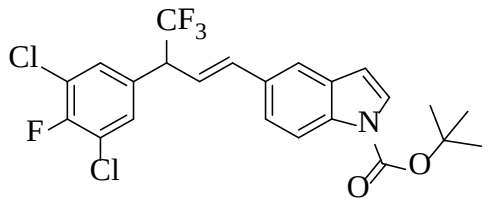
Paso 2. *terc*-Butil-5-vinil-1*H*-indol-1-carboxilato (BI17)

A una solución agitada de 5-vinilo-1H-indol (0.7 g, 4.89 mmol) en

acetonitrilo (20 ml) fue agregado DMAP, (59.65 mg, 0.489 mmol) y di-terc-butilo dicarbonato (1.38 g, 6.36 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo que fue diluido con DCM y se lavó con agua y solución de salmuera. La capa de DCM combinada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 2% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un semi-sólido grisáceo (0.7 g, 59%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.90 (dd, *J* =16.0, 10.8 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 9H); ESIMS *m/z* 242.10 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1630 cm^{-1}.

EJEMPLO 33

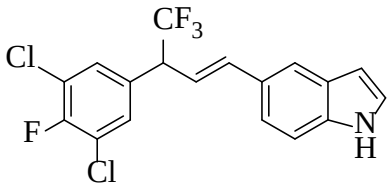
Preparación de (*E*)-*terc*-butil 5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-carboxilato (BI19)



A una solución agitada de terc-butilo 5-vinil-1H-indol-1-carboxilato (0.65 g, 2.67 mmol), en 1,2-diclorobenceno (10.0 ml) fue agregado 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dicloro-2-fluorobenceno (1.74 g, 5.37 mmol), CuCl (53 mg, 0.537 mmol) y 2,2-bipiridilo (167 mg, 1.07 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón por 30 minutos y calentó a 150ºC durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se filtró, y el filtrado que se concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 2% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero (0.25 g, 10%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.65 (s, 9H); ESIMS *m/z* 485.91 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1165, 854 cm^{-1}.

EJEMPLO 34

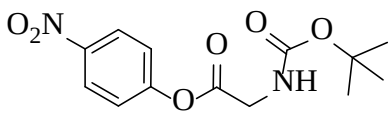
Preparación de (*E*)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1*H*-indol (BI20)



A una solución agitada de (E)-terc-butilo 5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1H-indol-1-carboxilato (0.2 g, 0.40 mmol) en DCM (10.0 ml) fue agregado TFA (70 mg, 0.61 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con solución saturada de NaHCO3, agua y solución de salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na2SO4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido marrón claro (0.2 g, 97%): pf 132.9-138.8°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 11.19 (br, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.36 (dd, J =16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H); ESIMS m/z 387.98 ([M+H]+).

EJEMPLO 35

Preparación de 4-nitrofenil 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acetato (BI21)

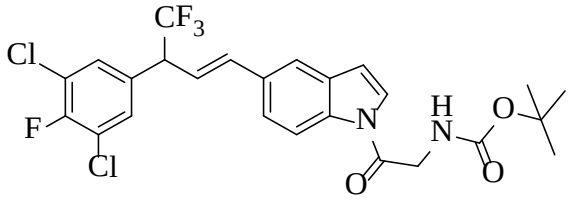


A una solución agitada del 4-nitrofenol (1.0 g, 7.19 mmol) en DCM (20.0

ml) fue agregada N-Boc glicina (1.38 g, 7.91 mmol) y ácido clorhídrico EDC (2.05 g, 10.785 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y lavó con agua y solución de salmuera saturada. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un material gomoso marrón ligero que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional (1.1 g): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (br, 1H), 4.20 (s, 2H), 1.47 (s, 9H); ESIMS *m/z* 296.27 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 36

Preparación de (*E*)-*terc*-butil (2-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-il)-2-oxoetil)carbamato (BI22)

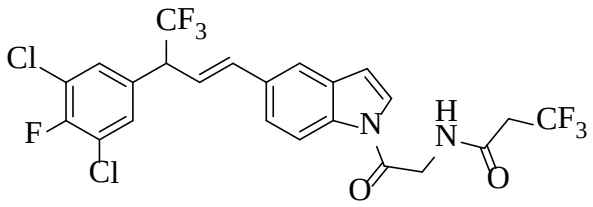


A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1H-indol (0.1 g, 0.258 mmol) en acetonitrilo (5.0 ml) fue agregado 4-nitrofenil 2-(terc-butoxicarbonilamino) acetato (0.114 g, 0.387 mmol), fluoruro de potasio (0.03 g, 0.516 mmol), 18-corona-6-éter (0.075 g, 0.283 mmol) y DIEA (0.0332 g, 0.258 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un residuo que fue diluido con DCM y se lavó con agua y solución de salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo como un

material gomoso marrón ligero que fue utilizado en el siguiente paso sin una posterior purificación (0.1 g): ESIMS *m/z* 545.23 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 37

Preparación de (*E*)-*N*-(2-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-il)-2-oxoetil)-3,3,3-trifluoropropanamida (BC13)



Paso 1. (*E*)-2-amino-1-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1*H*-indol-1-il)etanona (BI23)

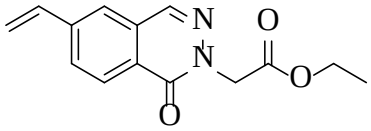
A una solución agitada de (E)-terc-butilo 2-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1H-indol-1-il)-2-oxoetilcarbamato (0.05 g, 0.09 mmol) en DCM (5.0 ml) fue agregado TFA (0.01 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y solución de salmuera. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título crudo que fue utilizado en el siguiente paso sin una posterior purificación (50 mg):

Paso 2. (*E*)-*N*-(2-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1*H*-indol-1-il)-2-oxoetil)-3,3,3-trifluoropropanamida (BC13)

A una solución agitada de (E)-2-amino-1-(5-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1H-indol-1-il) etanona (0.04 g, 0.09 mmol) en DCM (5.0 ml) se adicionó ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (17.5 mg, 0.136 mmol), PyBOP (70 mg, 0.135 mmol) y DIEA (29 mg, 0.225 mmol) y la reacción se agitó aRT durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, y la capa de DCM se lavó con agua y solución de salmuera saturada. La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 10% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (30 mg, 60%): pf 121-126 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (m, 4H), 6.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 3H) , 6.39 (m, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.28 (m, 1H); ESIMS *m/z* 553.06 ([M-H]$^-$).

EJEMPLO 38

Preparación de etil 2-(1-oxo-6-vinilftalazin-2(1*H*)-il)acetato (BI24)



Paso 1. 5-Bromo-3-hidroxiisoindolina-1-ona (BI25)

Una mezcla de polvo de Zn (1.73 g, 26.154 mmol), sulfato de cobre(II) pentahidratado (0.02 g, 0.08 mmol) y 2M NaOH acuoso (27 ml) se enfriaron a 0°C. 5-Bromoisoindolina-1,3-diona (5 g, 22 mmol) fue añadido a la misma temperatura durante el período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y 3 horas a RT. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado fue neutralizado con HCl concentrado. La mezcla de reacción se diluye con etanol y extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo como un sólido marrón, que fue utilizado en el siguiente paso sin una posterior purificación (1.3 g): pf 258-261°C; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.03 (br, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.69 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 5.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 225.83 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1684, 3246, 606 cm^{-1}.

Paso 2. 6-Bromoftalazina-1(2*H*)-ona (BI26)

A una solución agitada de 5-bromo-3-hidroxiisoindolina-1-ona (1.0 g, 4.40 mmol) en agua, se añadió hidrato de hidrazina (0.45 g, 8.80 mmol) y se calentó a 95°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, se filtró y lavó con éter dietílico y pentano (1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco que se utilizó en el paso siguiente sin una posterior purificación (0.5 g): ESIMS *m/z* 225.15 ($[M+H]^+$).

Paso 3. 6-vinilftalazina-1(2*H*)-ona (BI27)

Una solución 6-bromoftalazina-1(2H)-ona (0.25 g, 1.11 mmol), potasio vinilo trifluoroborato (0.446 g, 3.33 mmol) y K_2CO_3 (0.46 g, 3.33 mmol) en DMSO (2 ml) se desgasificó con argón por 20 minutos a RT. $PdCl_2$(dppf) (0.04 g, 0.055 mmol) fue agregado a RT, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a RT y se filtró a través de un lecho de celite con vacío y se lavó con éter dietílico. La mezcla de reacción fue extraída con acetato de etilo, y la capa combinada de acetato de etilo se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 50% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.12 g, 63%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.61 (br, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.01 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 172.93 ([M+H] $^+$); IR (película delgada) 1748, 1655, 3241 cm^{-1}.

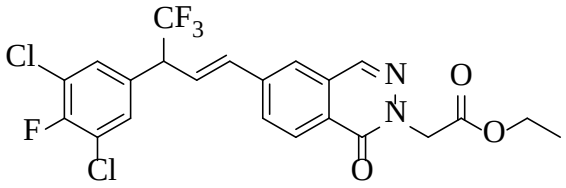
Paso 4. Etil-2-(1-oxo-6-vinilftalazina-2(1H)-il acetato (BI24)

A una solución agitada de 6-vinilftalazina-1(2H)-ona (0.5 g, 2.90 mmol) en DMF (5.0 ml) fue agregado Cs_2CO_3 (0.94 g, 2.90 mmol) y la reacción se agitó por 10 minutos. etilo rromoacetato (0.48 g, 2.90 mmol) se añadió a la mezcla de reacción a RT y la reacción se agitó durante 8 horas a RT. La mezcla de reacción fue diluida y extraída con acetato de etilo, y la capa de acetato de etilo se lavó con agua y solución de salmuera (2 X). La capa separada de acetato de etilo fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para dar el producto crudo. El compuesto

crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 25% acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.34 g, 45%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 1.23 (m, 3H). ESIMS *m/z* 259.10 ([M+H]$^+$); IR (película delgada) 1750, 1660 cm^{-1}.

EJEMPLO 39

Preparación de (*E*)-etil 2-(6-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1-oxoftalazin-2(1H)-il)acetato (BI28)

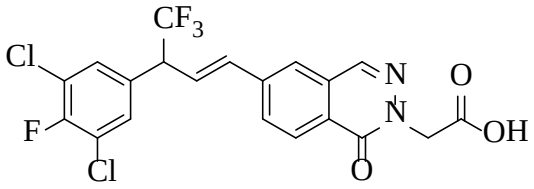


A una solución de acetato de etil-2-(1-oxo-6-vinilftalazina-2(1H)-il acetato (0.07 g, 0.27 mmol) en 1,2-diclorobenceno (1.0 ml) fue agregado 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dicloro-2-fluorobenceno (0.17 g, 0.54 mmol), CuCl (0.005 g, 0.05 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.016 g, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue desgasificada con argón por 30 minutos y se calentó a 180ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, mall 100-200; 10-15% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (40 mg, 29%): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* =16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.29 (m, 3H), 1.31 (t, *J* =

7.2 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 503.0 ([M+H] $^{+}$); IR (película delgada) 1660, 1114, 817 cm^{-1}.

EJEMPLO 40

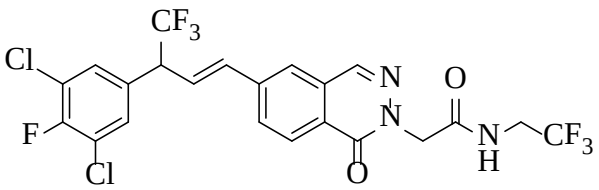
Preparación de ácido (*E*)-2-(6-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)acético (BI29)



Una solución de (E)-etil-2-(6-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1-oxoftalazina-2(1H)-il) acetato (0.04 g, 0.07 mmol) en HCl (0.5 ml) y ácido acético (0.5 ml) fue calentado a 100°C durante 3 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo fue diluido con agua. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y la capa de acetato de etilo separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El compuesto crudo fue triturado con mezcla de éter dietílico-pentano para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.03 g): ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.0 (br s, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (m, 2H), 7.91 (m, 2H), 7.16 (dd, *J* =16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 3H),; ESIMS *m/z* 473.0 ([M-H]$^{-}$); IR (película delgada) 1629, 1168, 817 cm^{-1}.

EJEMPLO 41

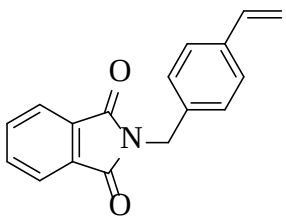
Preparación de (*E*)-2-(6-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-1-oxoftalazin-2(1*H*)-il)-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (BC14)



A una solución agitada de ácido (E)-2-(6-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)-1-oxoftalazina-2(1H)-il)acetico (0.15 g, 0.31 mmol) en DCM (20.0 ml) fue agregado 2,2,2,-trifluoroetanamina (0.03 g, 0.31mmol), PyBOP (0.17 g, 0.34 mmol) y DIEA (0.15 ml, 0.93 mmol) a RT y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con DCM y lavada con ácido clorhídrico 3N (2 x 20 ml), $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) y solución de salmuera (2x). La capa de DCM separada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 20-25% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón (0.11 g): mp 172-175 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 3H), 4.00 - 3.88 (m, 2H); ESIMS *m/z* 554.0 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 42

Preparación de 2-(4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (CI1)

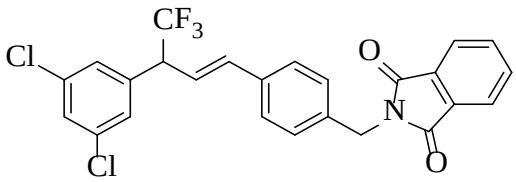


A una solución agitada de 1-(clorometil)-4-estireno (10 g, 66 mmol) en

DMF (100 ml) fue agregado ftalimida potasio (13,3 g, 72.1 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con $CHCl_3$. La capa de $CHCl_3$ combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La recristalización de CH_3OH produjo el compuesto del título como un sólido grisáceo (8 g, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 6.65 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.8 Hz , 1H), 4.82 (s, 2H); GCMS *m/z* 263.2 ($[M]^+$); IR (película delgada) 3420, 1133, 718 cm^{-1}.

EJEMPLO 43

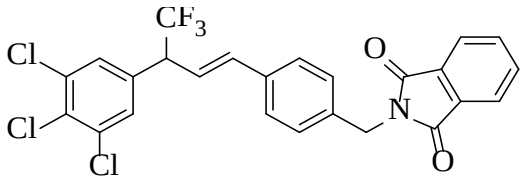
Preparación de (*E*)-2-(4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (Cl2)



Usando el procedimiento del ejemplo 10 con 2-(4-vinilbencil) isoindoline-1,3-diona y 1-(1-bromoetil)-3,5-diclorobenceno como las materias primas, el compuesto del título fue aislado como un sólido grisáceo (0.3 g, 40-50%): pf 142–145°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m,3H), 7.27 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.05 (m, 1H); ESIMS *m/z* 488.17 ([M-H]$^-$).

El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 43.

(*E*)-2-(4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (Cl3)



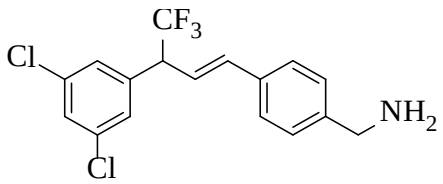
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.3 g, 56%): pf 145–146 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 6H), , 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.05 (m,

1H); ESIMS *m/*z 522.2 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1716, 1110, 712 cm^{-1}.

Proféticamente, los compuestos CI4–CI5 (cuadro 1) podrían realizarse de conformidad con los procedimientos que se describen en el ejemplo 43.

EJEMPLO 44

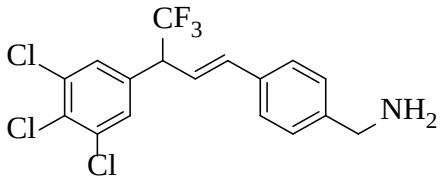
Preparación de (*E*)-(4-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (CI6)



A una solución agitada de (E)-2-(4-(3-(3,5-diclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-isoindolina-1,3-diona (1.2 g, 2.45 mmol) en EtOH se adicionó hidrato de hidrazina (0.61 g, 12 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2, lavado con salmuera, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado bajo presión reducida a pagar el título compuesto crudo como un líquido gomoso (0.9 g) que fue utilizado sin una posterior purificación.

Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 44.

(*E*)-(4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)metanamina (CI7)

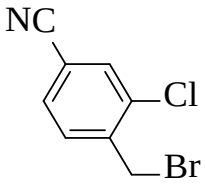


El compuesto del título se aisló y usó sin purificación adicional.

Proféticamente, los compuestos CI8–CI9 (cuadro 1) podrían realizarse de conformidad con los procedimientos que se describen en el ejemplo 44.

EJEMPLO 45

Preparación de 4-(bromometil)-3-clorobenzonitrilo (CI10)

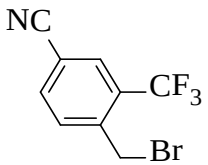


A una solución del 3-cloro-4-metilbenzonitrilo (5 g, 25.4 mmol) en tetracloruro de carbono (CCl_4; 50 ml) bajo una atmósfera de argón fue agregado NBS (5.16 g, 29 mmol), y la mezcla fue desgasificada durante 30 minutos. A esto fue añadido azobisisobutironitrilo (AIBN; 0.3 g, 1.8 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente, lavada con H_2O y extraída con CH_2Cl_2. La capa de CH_2Cl_2 combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO2, malla 100-200; 5% EtOAc en *n*-Hexano) para producir el compuesto del título

como un sólido blanco (4.8 g, 68%): pf 87–88°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.71 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.60 (s, 2H); ESIMS m/z 229.77 ([M+H]+); IR (película delgada) 2235, 752, 621 cm-1.

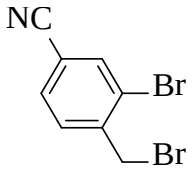
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 45.

4-(Bromometil)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (CI11)



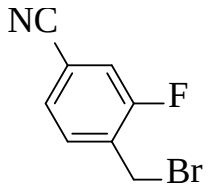
El compuesto del título se aisló como un material gomoso blancuzco (5 g; 66%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H); ESIMS *m/*z 262.11 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 2236, 1132, 617 cm^{-1}.

3-Bromo-4-(bromometil)benzonitrilo (CI12)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (5 g, 67%): pf 82–83 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 4.62 (s, 2H); EIMS *m/z* 272.90; IR (película delgada) 2229, 618 cm^{-1}.

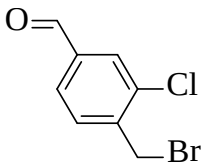
4-(Bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (CI13)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (2 g, 60%): pf 79–81 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0 Hz, 8.0, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H); EIMS *m/z* 215.

EJEMPLO 46

Preparación de 4-(bromometil)-3-clorobenzaldehído (CI14)

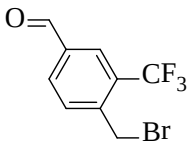


A una solución agitada de 4-(bromometil) -3-clorobenzonitrilo (4.8 g, 17 mmol) en tolueno (50 ml) a 0°C se añadió gota a gota diisobutilaluminio hidruro (DIBAL-H, solución 1.0 M en tolueno; 23.9 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h 10 M HCl en H_2O (5 ml) fue agregado hasta que la mezcla de reacción se convirtió en una suspensión blanca y luego 1 N HCl adicional (20 ml) fue agregado. Se recolectó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con $CHCl_3$. La capa orgánica combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO2, malla 100-200; 5% EtOAc en *n*-Hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3.8 g, 80%): pf 64–66°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 10.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H); ESIMS m/z 232.78 ([M+H]+).

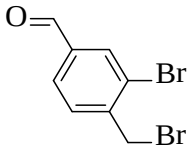
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 46.

4-(Bromometil)-3-(trifluorometil)benzaldehído (CI15)



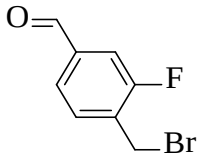
El compuesto del título fue aislado como un sólido amarillo pálido de bajo punto de fusión (5 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 4.61 (s, 2H); ESIMS *m/z* 265.04 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1709, 1126, 649 cm^{-1}.

3-Bromo-4-(bromometil)benzaldehído (CI16)



El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (5 g, 62%): pf 94–95 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H); EIMS *m/z* 275.90.

4-(Bromometil)-3-fluorobenzaldehído (CI17)

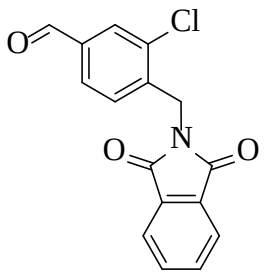


El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (5 g, 61%): pf 43–45 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.1 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8

Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 4.5 (s, 2H); EIMS *m/z* 216.

EJEMPLO 47

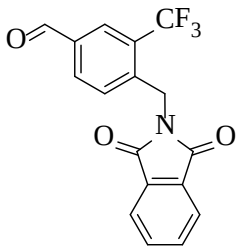
Preparación de 3-cloro-4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)benzaldehído (CI18)



A una solución agitada de 4-(bromometil) -3-clorobenzaldehído (3.8 g, 14 mmol) en DMF (40 ml) fue agregado ftalimida de potasio (3.54 g, 19.14 mmol), y la mezcla fue calentada a 60°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con H_2O (100 ml). El sólido obtenido fue separado por filtración y secado bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (2.8 g, 60%): pf 123–126°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.05 (s, 2H); ESIMS *m/z* 298.03 ($[M-H]^-$).

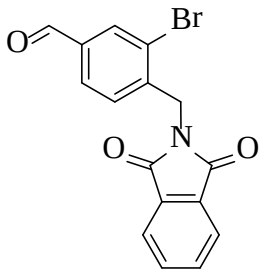
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 47.

4-((1,3-Dioxoisoindolin-2-il)-3-(trifluorometil)benzaldehído (CI19)



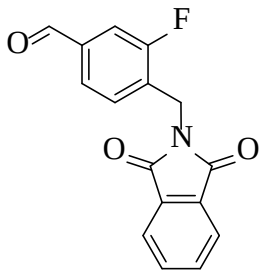
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (1 g, 62%): pf 142–143 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 5.19 (s, 2H); ESIMS *m/z* 332.03 ($[M-H]^-$).

3-Bromo-4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)benzaldehído (CI20)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.5 g, 64%): pf 159–161°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.80 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 5.05 (s, 2H); ESIMS *m/z* 314.00 ($[M-CHO]^-$).

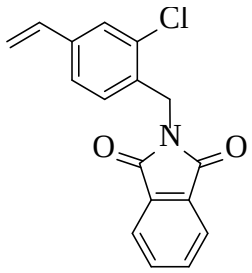
4-((1,3-Dioxoisoindolin-2-il)-3-fluorobenzaldehído (CI21)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (2 g, 60%): pf 154–156 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.5 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H); EIMS *m/z* 283.1.

EJEMPLO 48

Preparación de 2-(2-cloro-4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (CI22)

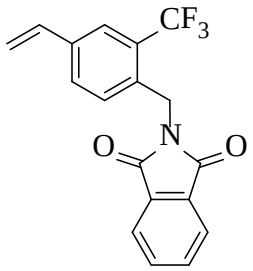


A una solución agitada de 3-cloro-4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)benzaldehído (2.8 g, 8.2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregaron K_2CO_3 (1.68 g, 12.24 mmol) y bromuro de metilo trifenilo fosfonio (4.37 g, 12.24 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción resultante fue calentada a 100°C por 18 horas. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; 20% EtOAc en *n*-Hexano) para dar el compuesto del título como un sólido

blanco (1.94 g, 70%): pf 141–143°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.85 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.71 (dd, J = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H); ESIMS m/z 298.10 ([M-H]-).

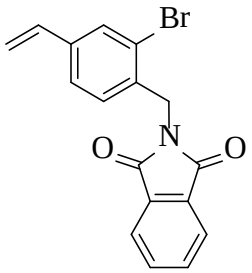
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 48.

2-(2-(Trifluorometil)-4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (CI23)



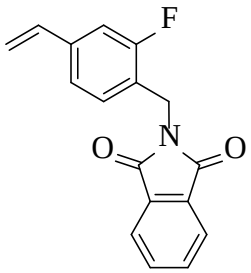
El compuesto del título se aisló como un sólido marrón ligero (0.5 g, 60%): pf 134–135 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H); ESIMS *m/z* 332.10 ($[M+H]^+$).

2-(2-Bromo-4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (CI24)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.5 g, 62%): pf 126–128 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (m, 1H), 5.72 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H); EIMS *m/z* 341.10.

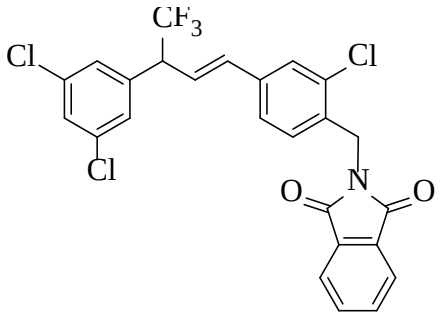
2-(2-Fluoro-4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (CI25)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.5 g, 61%): pf 140–142 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.63 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H); EIMS *m/z* 282.08.

EJEMPLO 49

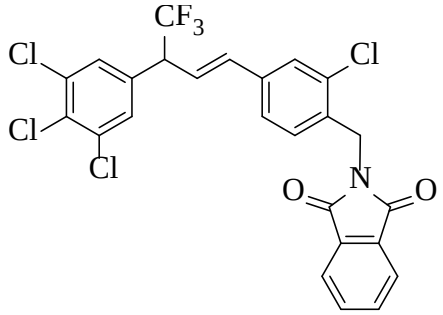
Preparación de (*E*)-2-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (CI26)



A una solución agitada de 2-(2-cloro-4-vinilbencil)isoindolina-1,3-diona (2.0 g, 6.51 mmol) en 1,2-diclorobenceno (25 ml) se agregaron 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-diclorobenceno (3.48 g, 11.36 mmol), CuCl (112 mg, 1.13 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.35 g). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante 30 minutos y luego se agitó a 180°C durante 24 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; 25-30% EtOAc en *n*-hexano) para producir el compuesto del título como un sólido (1.3 g, 50%): pf 141–143°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.92 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 6.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.10 (m, 1H); ESIMS m/z 524.07 ([M+H]+).

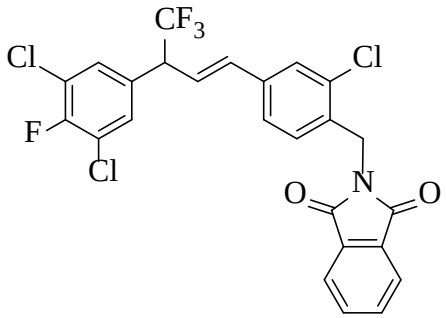
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 49.

(*E*)-2-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (CI27)



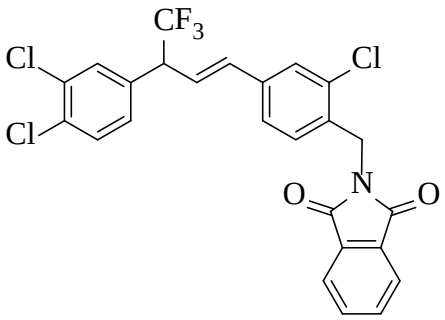
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco pálido (0.2 g, 55%): pf 128–129°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.05 (m, 1H); ESIMS *m/z* 557.99 ($[M+H]^+$).

(*E*)-2-(2-cloro-4-(3-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (CI28)



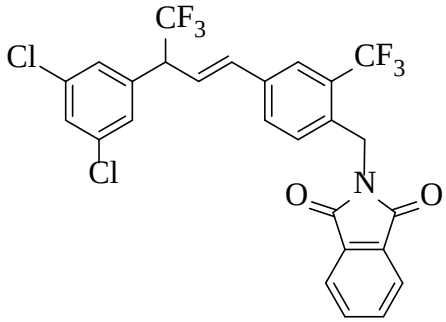
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco blancuzco (0.2 g, 54%): pf 177–180 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.05 (m, 1H); ESIMS *m/z* 540.08 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1716 cm^{-1}.

(*E*)-2-(2-cloro-4-(3-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (CI29)



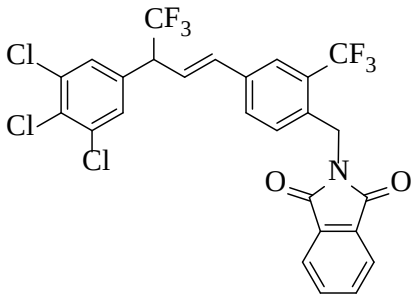
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.2 g; 59%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 (m, 1H); ESIMS *m/z* 522.27 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3064, 1717, 1111, 715 cm^{-1}.

(*E*)-2-(4-(3-(3,5-Diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)-bencil)isoindolina-1,3-diona (CI30)



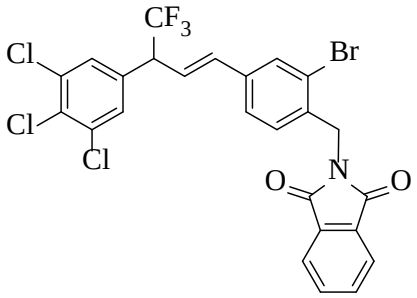
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.2 g, 54%): pf 141–142 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.11 (m, 1H); ESIMS *m/z* 556.00 ($[M-H]^-$).

(*E*)-2-(4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)-bencil)isoindolina-1,3-diona (Cl31)



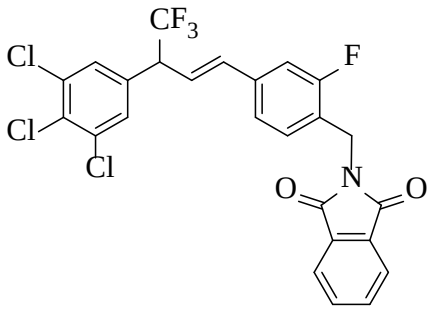
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.2 g, 56%): pf 130–132 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.19 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.12 (m, 1H); ESIMS *m/z* 589.57 ($[M-2H]^-$).

(*E*)-2-(2-Bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-isoindolina-1,3-diona (Cl32)



El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (0.2 g, 55%): mp 160–162 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.12 (m, 1H); ESIMS *m/z* 599.78 ($[M-H]^-$).

(*E*)-2-(2-Fluoro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-isoindolina-1,3-diona (CI33)

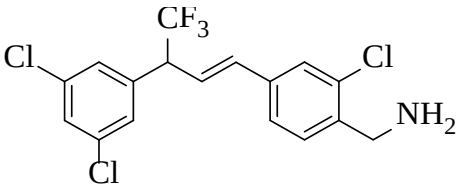


El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.2 g, 55%): pf 72–74°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.88 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.08 (m, 1H); ESIMS *m/z* 539.89 ($[M-H]^-$); IR (película delgada)1773 cm^{-1}.

Proféticamente, los compuestos CI34–CI41 (cuadro 1) podrían realizarse de conformidad con los procedimientos que se describen en el ejemplo 49.

EJEMPLO 50

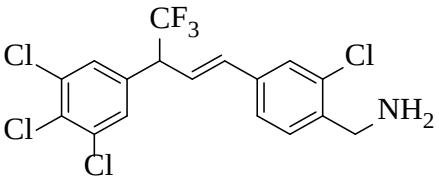
Preparación de (*E*)-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (CI42)



A una solución agitada de (E)-2-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)isoindolina-1,3-diona (0.4 g, 0.76 mmol) en EtOH se adicionó hidrato de hidrazina (0.38 g, 7.6 mmol), y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2, lavado con salmuera, secado sobre Na_2SO_4 y concentrado bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un líquido gomoso (0.3 g), que fue llevado al siguiente paso sin una posterior purificación.

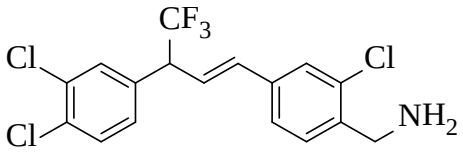
Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 50.

(*E*)-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-metanamina (CI43)



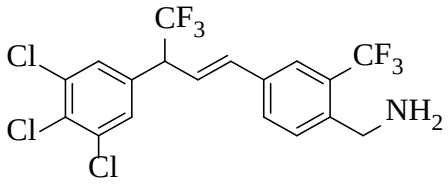
El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

(*E*)-(2-cloro-4-(3-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)-metanamina (CI44)



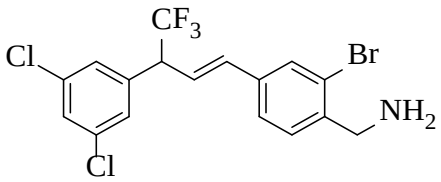
El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.90 (s, 2H); ESIMS *m/z* 391.90 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3370, 3280, 1111, 817 cm^{-1}.

(*E*)-(4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)-fenil)metanamina (CI45)



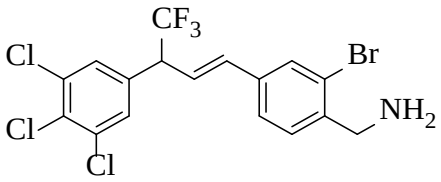
El compuesto del título fue aislado como un material gomoso. El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

(*E*)-(2-Bromo-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)-metanamina (CI46)



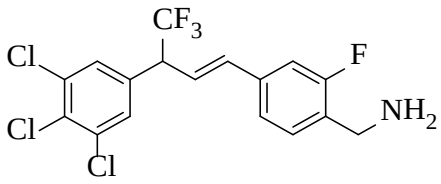
El compuesto del título fue aislado como un material gomoso: El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

(*E*)-(2-Bromo-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-metanamina (CI47)



El compuesto del título fue aislado como un material gomoso. El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

(*E*)-(2-Fluoro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-metanamina (CI48)

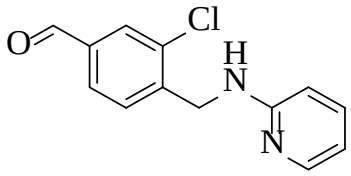


El compuesto del título fue aislado como un material gomoso: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 2H); ESIMS *m/z* 413.84 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3368, 3274, 1114, 808 cm^{-1}.

Proféticamente, los compuestos CI49–CI57 (cuadro 1) podrían realizarse de conformidad con los procedimientos que se describen en el ejemplo 50.

EJEMPLO 51

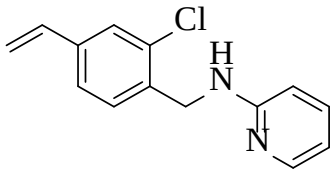
Preparación de 3-cloro-4-((piridin-2-ilamino)metil)benzaldehído (CI58)



A una solución agitada de 4-(bromometil) -3-clorobenzaldehído (2 g, 9 mmol) en N,N-Dimetilacetamida (DMA; 20 ml) fue agregado K_2CO_3 (2.36 g, 17.16 mmol) y 2-aminopiridina (0.84 g, 8.58 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 20% EtOAc en n-hexano) para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (1.05 g, 50%): pf 122–123 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.94 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.71 (s, 2H); ESIMS *m/z* 246.97 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 52

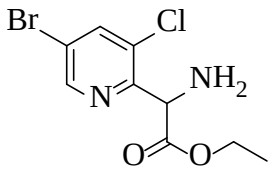
Preparación de *N*-(2-cloro-4-vinilbencil)piridin-2-amina (CI59)



A una solución agitada de 3-cloro-4-((piridin-2-ilamino)metil)benzaldehído (1 g, 8.2 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se agregaron K_2CO_3 (0.84 g, 6.09 mmol) y bromuro de metilo trifenilo fosfonio (2.17 g, 6.09 mmol) a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción resultante fue calentada a 100°C por 18 horas. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; 10% EtOAc en *n*-Hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.5 g, 50%): pf 119–121°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.12 (s, 1H), 7.42 – 7.40 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 6.66 (m, 2H), 6.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.60 (s, 2H); ESIMS m/z 245.05 ([M+H]+).

EJEMPLO 53

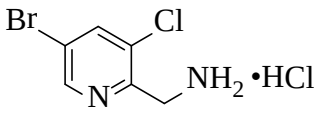
Preparación de etil 2-amino-2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)acetato (CI60)



2-(Difenilmetilenoamino)etil acetato (10.2 g, 38.2 mmol) se añadió a hidruro de sodio (NaH; 3.18 g, 133.52 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto fue agregado 5-bromo-2,3-dicloropiridina (12.9 g, 57.23 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se templó con solución de ácido clorhídrico 2N y luego se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (20-30% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un líquido (1.3 g, 20%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.09 (s1H), 4.23 (m, 2H), 2.27 (br s, 2H), 1.26 (m, 3H); ESIMS *m/z* 293.05 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3381, 3306, 1742, 759, 523 cm^{-1}.

EJEMPLO 54

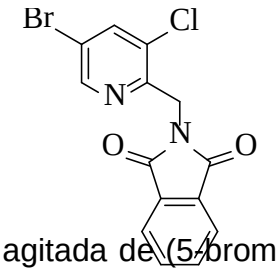
Preparación de (5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metanamina clorhidrato (Cl61)



Una solución agitada de etilo 2-amino-2-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)acetato (0.5 g, 1.7 mmol) en ácido clorhídrico 3N (25 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con éter dietílico y H_2O. La capa de éter combinado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (400 mg, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 8.45 (s, 1H), 4.56 (m, 2H); ESIMS *m/z* 221.15 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 55

Preparación de 2-((5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Cl62)

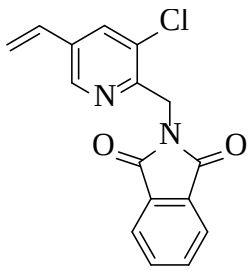


A una solución agitada de (5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metanamina (0.3 g, 1.4 mmol) en tolueno (40 ml) fue agregado Et_3N (0.41 g, 4.08 mmol) y el anhídrido ftálico (0.24 g, 1.63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo fue diluido con H_2O y extraído con EtOAc. La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (20-30% EtOAc en hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.25 g, (65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 4.56 (m, 2H); ESIMS *m/z* 349 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3307, 1665, 1114, 813 cm^{-1}.

EJEMPLO 56

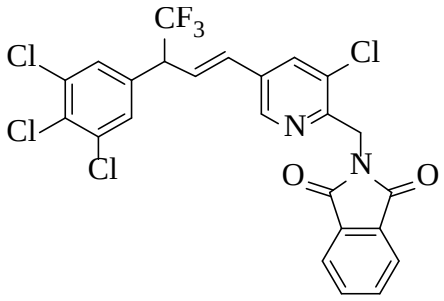
Preparación de 2-((3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (CI63)



A una solución agitada de 2-((5-bromo-3-cloropiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (0.23 g, 0.65 mmol) en tolueno (10 ml) se agregaron Pd $(PPh_3)_4$ (3.7 mg, 0.003 mmol), K_2CO_3 (0.269 g, 1.95 mmol) y complejo vinil piridina anhídrido borónico (0.78 g, 3.28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado fue lavado con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (20-30% EtOAc en hexano) dio el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.2 g, (65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 5.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H); ESIMS *m/z* 299.20 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 57

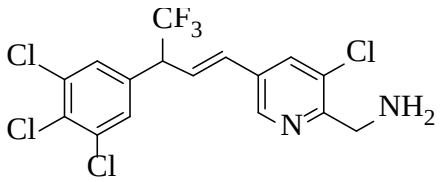
Preparación de (*E*)-2-((3-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-tricloro-fenil)but-1-en-1-il)piridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (CI64)



A una solución agitada de 2-((3-cloro-5-vinilpiridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (0.35 g, 1.17 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se añadieron 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (0.8 g, 2.3 mmol), CuCl (23 mg, 0.12 mmol), 2,2-bipiridilo (0.073 g, 0.234 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 180°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y purificó por cromatografía en columna (20-30% EtOAc en hexano) para producir el compuesto del título como un líquido (0.4 g, (50%): pf 79–82 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.27 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.77 (m, 3H), 7.36 (s, 2H), 6.51 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.13 (m, 1H); ESIMS *m/z* 559 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 58

Preparación de (*E*)-(3-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)piridin-2-il)metanamina (CI65)

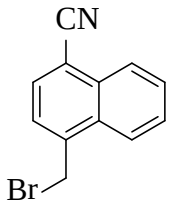


A una solución agitada de (E)-2-((3-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-

triclorofenil)but-1-en-1-il)piridin-2-il)metil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, 0.358 mmol) en EtOH (5 ml) fue agregado hidrato de hidrazina (89.6 mg, 1.79 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (100 mg). El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

EJEMPLO 59

Preparación de 4-(bromometil)-1-naftonitrilo (CI66)

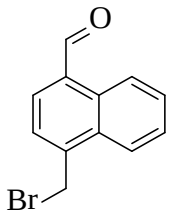


A una solución agitada de 4-metil-1-naftonitrilo (5 g, 30 mmol) en CCl_4 (50 ml) bajo una atmósfera de argón se adicionó NBS (6.06 g, 34.09 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos, AIBN (0.3 g, 2.1 mmol) se añadió, y la mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, diluyó con H_2O y extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). La capa de CH_2Cl_2 combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO2, malla 100-200; 5% EtOAc en *n*-Hexano) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3.8 g, 52%): pf 131–133°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.33 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (m, 2H),

7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H); ESIMS m/z 245.92 ([M+H]+); IR (película delgada) 2217 cm-1.

EJEMPLO 60

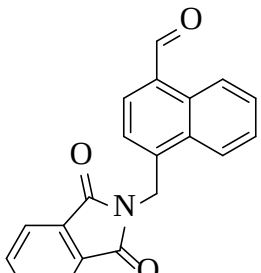
Preparación de 4-(bromometil)-1-naftaldehído (CI67)



A una solución agitada de 4-(bromometil) -1-naftonitrilo (8 g, 33 mmol) en tolueno (100 ml) a 0°C se agrega gota a gota DIBAL-H (solución 1.0 M en tolueno; 43 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora 3 N HCl en H_2O (50 ml) fue agregado a la mezcla hasta que se convirtió en una suspensión blanca y luego 1 N HCl adicional (20 ml) fue agregado. Se recogió la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica combinada fue secada sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 5% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (7 g, 88%): pf 115–116°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.41 (s, 1H), 9.35 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (m, 3H), 4.95 (s, 2H); ESIMS *m/z* 248.88 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 61

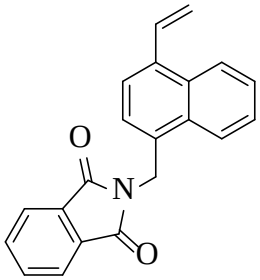
Preparación de 4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-1-naftaldehído (CI68)



A una solución agitada de 4-(bromometil) -1-naftaldehído (7 g, 14 mmol) en DMF (100 ml) fue agregado ftalimida de potasio (7.3 g, 39.5 mmol), y la mezcla fue calentada a 85°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (100 ml). El sólido obtenido fue separado por filtración y secado bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco (8.8 g, 98%): pf 190–192°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39 (s, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (m, 4H), 7.80 (m, 4H), 7.61 (m, 4H), 5.39 (s, 2H); ESIMS *m/z* 316.09 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1708 cm^{-1}.

EJEMPLO 62

Preparación de 2-((4-vinilnaftalen-1-il)metil) isoindolina-1,3-diona (CI69)

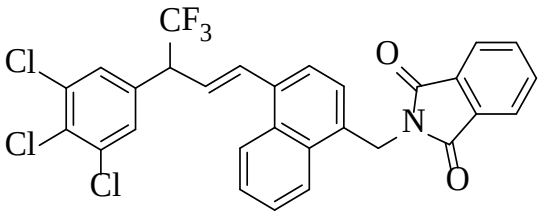


A una solución agitada de 4-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)metil)-1-naftaldehído (9 g, 28.5 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron K_2CO_3 (6 g, 42.8 mmol) y bromuro de metilo trifenilo fosfonio (15.3 g, 35.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado obtenido se

concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 20% EtOAc en éter de petróleo) produjó el compuesto del título como un sólido blanco (6 g, 67%): pf 146–147 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.65 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 5.21 (s, 2H); ESIMS *m/z* 314.13 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 63

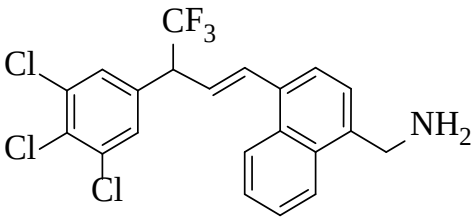
Preparación de (*E*)-2-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (Cl70)



A una solución agitada de 2-((4-vinilnaftalen-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (1.5 g, 4.79 mmol) en 1,2-diclorobenceno (15 ml) se añadieron 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,4,5-triclorobenceno (3.2 g, 9.5 mmol), CuCl (24 mg, 0.24 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.149 g, 0.95 mmol), y la mezcla de reacción resultante fue desgasificada con argón durante 30 minutos y luego se agitó a 180°C durante 14 horas. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 25-30% EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido grisáceo (1.5 g, 56%): pf 158–160 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (m, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 6.31 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.21 (m, 1H); ESIMS *m/z* 572.08 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 64

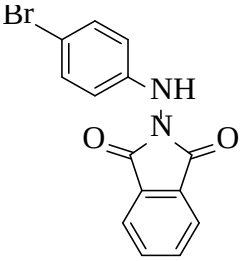
Preparación de (*E*)-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metanamina (CI71)



A una solución agitada de (E)-2-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metil)isoindolina-1,3-diona (0.4 g, 0.7 mmol) en EtOH se adicionó hidrato de hidrazina (0.18 g, 3.5 mmol), y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y la solución fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El compuesto del título fue aislado como un líquido gomoso (150 mg, 50%). El producto obtenido en esta reacción se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

EJEMPLO 65

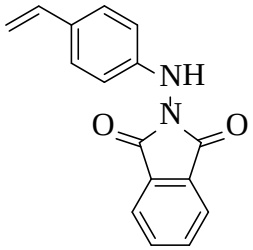
Preparación de 2-((4-bromofenil)amino)isoindolina-1,3-diona (CI72)



A una solución agitada de clorhidrato de (4-bromofenil)hidrazina (0.5 g, 2.2 mmol) en ácido acético glacial (8 ml) fue agregado el anhídrido ftálico (0.398 g, 2.690 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C durante 1 hora bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se templó con solución de $NaHCO_3$ saturada acuosa y filtró para dar un sólido. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 0–10% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido (60 mg, 84%): pf 205–206°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 7.99 (m, 4H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 314.95 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 66

Preparación de 2-((4-vinilfenil)amino)isoindolina-1,3-diona (CI73)

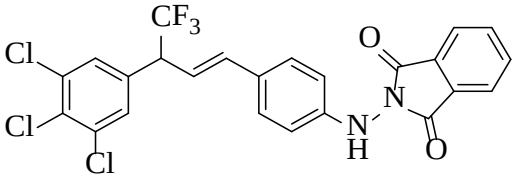


A una solución de 2-(4-bromofenilamino) isoindolina-1,3-diona (2 g, 6. mmol) en 1,2-dimetoxietano (20 ml) y H_2O (4 ml) fueron agregados complejo de vinil piridina anhídrido borónico (4.57 g, 18.98 mmol) y K_2CO_3 (1.3 g, 9.5 mmol) seguido de Pd $(PPh_3)_4$ (0.219 g, 0.189 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 150°C en un microondas durante 30 minutos y luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, 15% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido (200 mg, 13%): pf 174–176 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.4

Hz, 2H), 6.61 (m, 1H), 5.61 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 263.18 ([M-H]$^-$).

EJEMPLO 67

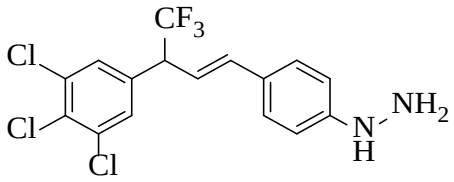
Preparación de (*E*)-2-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)amino)isoindolina-1,3-diona (Cl74)



A una solución agitada de 2-(4-vinilfenilamino) isoindolina-1,3-diona (0.3 g, 1.1 mmol) en 1,2-diclorobenceno (5 ml) se agregaron CuCl (0.022 g, 0.273 mmol), 2,2-bipiridilo (0.07 g, 0.46 mmol) y 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (0.77 g, 2.27 mmol). La mezcla de reacción se desgasifico con argón durante 30 minutos y se calentó a 180°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, 0–30% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido (450 mg, 75%): pf 187–189 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 4.59 (m, 1H); ESIMS *m/z* 523.05 ([M-H]$^-$).

EJEMPLO 68

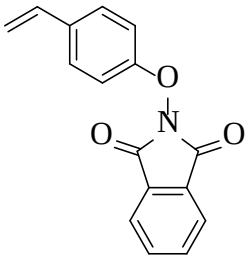
Preparación de (*E*)-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)hidrazina (CI75)



A una solución agitada de (E)-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)fenilamino)isoindolina-1,3-diona (0.16 g, 0.31 mmol) en EtOH (5 ml), se agregaron hidrato de hidrazina (0.076 g, 1.52 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 85°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (0.08 g, 66%) que se llevó al siguiente paso sin una posterior purificación.

EJEMPLO 69

Preparación de 2-(4-vinilfenoxi)isoindolina-1,3-diona (CI76)

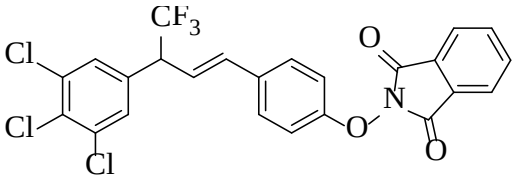


A una solución agitada del ácido 4-vinilfenilborónico (2 g, 13 mmol), 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (3.63 g, 24.53 mmol) y CuCl (1.214 g 12.26 mmol) en 1,2-dicloroetano (50 ml) fue agregado piridina (1.065 g, 13.48 mmol), y la mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con $CHCl_3$. La capa de $CHCl_3$ combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 20% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (2 g, 63%): pf 129–131 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.70 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 266.12 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 70

Preparación de (*E*)-2-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenoxi)isoindolina-1,3-diona (Cl77)

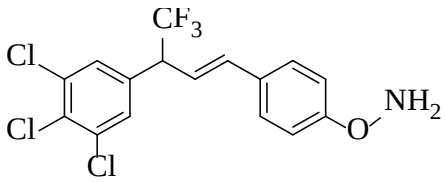


A una solución agitada de 2-(4-vinilfenoxi)isoindolina-1,3-diona (0.3 g, 1.1 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml) se agregó 1-(1-bromoetil)-3,4,5-triclorobenceno (769 mg, 2.26 mmol), CuCl (22 mg, 0.22 mmol) y 2,2-bipiridilo (35 mg, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue desgasificada con argón por 30 minutos y calentada a 180°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 20% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido (0.29 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.90 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.20 (m,1H), 4.08 (m, 1H); ESIMS *m/z* 524.09 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 71

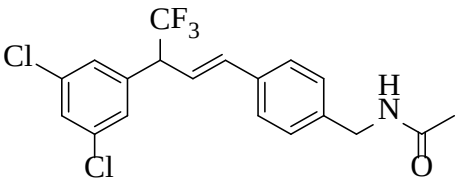
Preparación de (*E*)-*O*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)hidroxilamina (Cl78)



A una solución agitada de (E)-2-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)fenoxi)isoindolina-1,3-diona (0.2 g, 0.4 mmol) en EtOH se adicionó hidrato de hidrazina (0.1 g, 1.9 mmol), y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 90°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título crudo como un líquido gomoso (0.08 g, 53%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.08 (m, 1H); ESIMS *m/z* 394.94 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 72

Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-enil)bencil)acetamida (CC1)

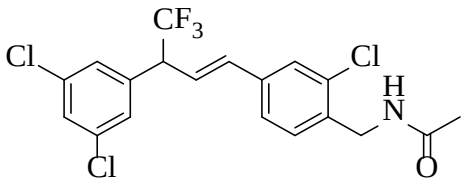


A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.3 g, 0.8 mmol) en DCM (10 ml) fue añadido anhídrido acético (0.12 ml, 1.14 mmol) y TEA (0.217 ml, 1.52 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída con DCM. La capa combinada de DCM se lavó con salmuera, se seco sobre Na_2SO_4 y concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 30–50% acetato de etilo en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.2 g, 60%) pf 107–109 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.46 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.11 (s, 3H); ESIMS *m/z* 402.00 ($[M+H]^+$).

Los compuestos **C2-CC6** en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 72. Además, el compuesto DC56 en el cuadro 1 se hizo del compuesto DC55 de conformidad con los procedimientos descritos en ejemplo 72.

EJEMPLO 73

Preparación de (*E*)-*N*-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)acetamida (CC7)

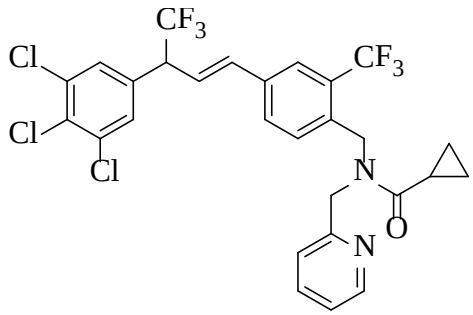


A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.3 g, 0.8 mmol) en DMF (5 ml) se adicionó ácido 2,2,2-trifluoro-propanoico (97 mg, 0.76 mmol), HOBt•H_2O (174 mg, 1.14 mmol) y EDC•HCl (217 mg, 1.14 mmol) y DIEA (196 mg, 1.52 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída con EtOAc. La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; acetato de etilo en hexano (30-50%) dio el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.2 g, 60%): pf 127–128 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (m, 4H), 7.24 (m, 2H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H) , 5.86 (br s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.02 (s, 3H); ESIMS *m/z* 436.03 ($[M+H]^+$).

Los compuestos CC8-CC28 en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 73.

EJEMPLO 74

Preparación de (*E*)-*N*-(piridin-2-ilmetil)-*N*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)bencil)ciclopropanocarboxamida (CC29)



Paso 1: (*E*)-1-(Piridin-2-il)-*N*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)bencil)metanamina

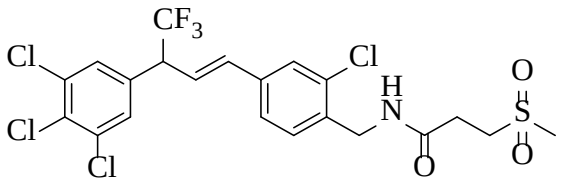
(*E*)-(4-(4,4,4-Trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)fenil)metanamina (0.46 g, 1 mmol) se disolvió en CH_3OH (3 ml). A esto se agregó piridina-2-carbaldehído (0.107 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después de 1 hora, $NaBH_4$ (0.076 g, 2 mmol) fue agregado y se dejó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para dar un residuo aceitoso. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 30-50% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (0.22 g, 40%): ^{1}H RMN **(**400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J*= 4.8 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H); ESIMS *m/z* 552.95 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3338, 1114, 808 cm^{-1}.

Paso 2: (*E*)-*N*-(Piridin-2-ilmetil)-*N*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)-2-(trifluorometil)bencil)ciclopropanocarboxamida

(E)-1-(Piridin-2-il)-N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)-2-(trifluorometil)bencil)metanamina (0.27 g, 0.05 mmol) fue tomada en CH_2Cl_2 (3 ml). A esto se añadió Et_3N (0.14 ml, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se añadió cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.08 ml, 0.075 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se lavó con H_2O y solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada . La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y evaporada para obtener material gomoso amarillo pálido (0.15 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.8 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 0.6 (m, 2H); ESIMS *m/z* 620.86 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 1645, 1115, 808 cm^{-1}.

EJEMPLO 75

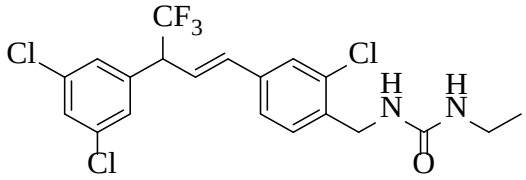
Preparación de (*E*)-*N*-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-3-(metilsulfonil)propanamida (CC30)



(E)-N-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-3-(metiltio)propanamida (0.15 g, 0.28 mmol) fue tratada con oxona (0.175 g, 0.569 mmol) en 1:1 acetona: agua (20 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente. La acetona se evaporó para obtener un sólido blanco (0.095 g, 60%): pf 101–104 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.12 (br s, 1H), 4.53 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.78 (m, 2H); ESIMS *m/z* 559.75 ([M-H]$^-$).

EJEMPLO 76

Preparación de (*E*)-1-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)-3-etilurea (CC31)



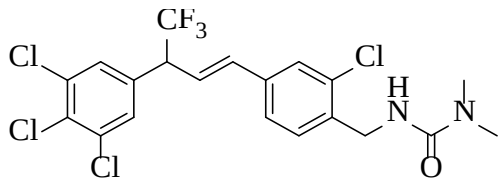
A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.2 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (0.141 ml, 1 mmol) y etilisocianato (0.053 g, 0.75 mmol) y la mezcla de

reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 30-50% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido (0.141 g, 60%): pf 177–178 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.25 (m, 3H); ESIMS *m/z* 463 ([M-H]$^-$).

Los compuestos CC32-CC35 en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 76.

EJEMPLO 77

Preparación de (*E*)-3-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-1,1-dimetilurea (CC36)

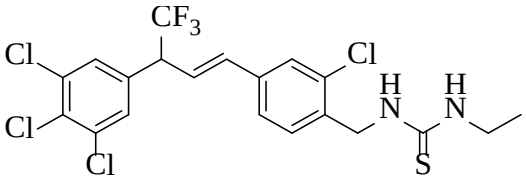


A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,4,5-triclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.2 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (0.141 ml, 1 mmol) y cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (0.08 g, 0.075 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 30-50% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del

título como un sólido (0.15 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (s, 3H); ESIMS *m/z* 497 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3350, 1705, 1114, 808 cm^{-1}.

EJEMPLO 78

Preparación de (*E*)-1-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-3-etiltiourea (CC37)



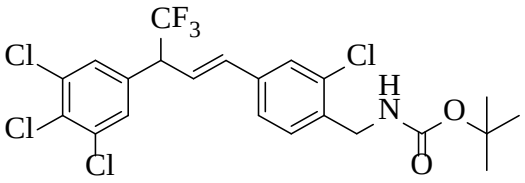
A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,4,5-triclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.2 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (0.141 ml, 1 mmol) e isoticianato de etilo (0.053 g, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (SiO_2, malla 100-200; 30-50% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido (0.14 g, 60%): pf 88–91 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.0 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.09 (m, 1H), 1.23 (m, 3H); ESIMS *m/z* 515.01 ($[M+H]^+$).

El compuesto CC38 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los

procedimientos descritos en el ejemplo 78.

EJEMPLO 79

Preparación de (*E*)-*terc*-butil (2-cloro-4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)bencil)-3-etilurea (CC39)

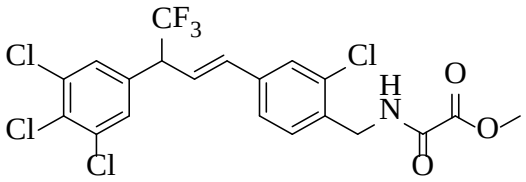


A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,4,5-triclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.2 g, 0.5 mmol en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (0.141 ml, 1 mmol) y di-terc-butilo dicarbonato (0.163 ml, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de columna (SiO_2, malla 100-200; 10-20% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (0.147 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.53 (s, 9H); ESIMS *m/z* 526.09 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 3350, 1705, 1114, 808 cm^{-1}.

El compuesto CC40 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 79.

EJEMPLO 80

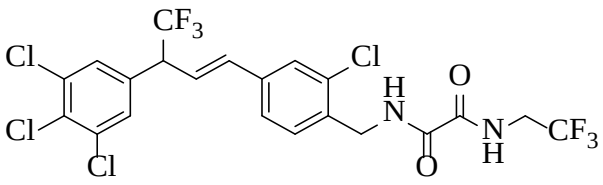
Preparación de (*E*)-metil 2-((2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)amino)-2-oxoacetato (CC41)



A una solución agitada de (E)-(2-cloro-4-(3-(3,4,5-triclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)metanamina (0.2 g, 0.5 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 0°C se agregaron Et_3N (0.141 ml, 1 mmol) y metil 2-cloro-2-oxoacetato (0.09 g, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 20% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido (0.12 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 1H). 7.43 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.85 (s, 3H); ESIMS *m/z* 512.22 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 1740, 1701, 1114, 808 cm^{-1}.

EJEMPLO 81

Preparación de (*E*)-*N*^{1}-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-*N*^{2}-(2,2,2-trifluoroetil)oxalamida (CC42)

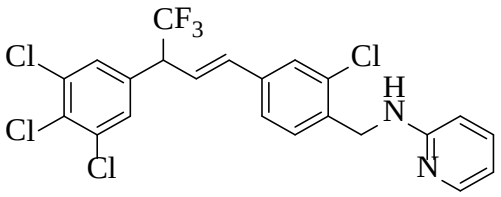


A una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetilamina clorhidrato (0.1 g, 0.77

mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) fue agregado trimetilaluminio gota a gota (solución 2 M en tolueno; 0.39 ml, 0.77 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C por 30 minutos. Una solución de (E)-metil 2-((2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)-2-oxoacetato (0.2 g, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió a 25°C, templó con solución de ácido clorhídrico 0.5 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera, secados sobre Na_2SO_4 y concentrados bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 20%–40% EtOAc en n-hexano) para producir el compuesto del título (0.13 g, 60%): pf 161–163 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.45 (br s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H); ESIMS *m/z* 578.96 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 82

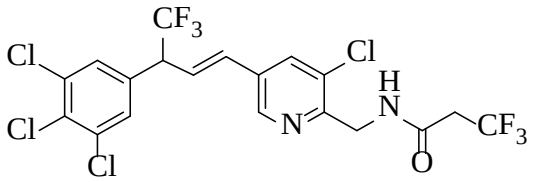
Preparación de (*E*)-*N*-(2-cloro-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)piridin-2-amina (CC43)



A una solución agitada de N-(2-cloro-4-vinilbencil)piridin-2-amina (0.3 g, 1.22 mmol) en 1,2-diclorobenceno (5 ml) se agregaron 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (0.83 g, 2.44 mmol), CuCl (24 mg, 0.24 mmol) y 2,2-bipiridilo (76 mg, 0.48 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón durante 30 minutos y luego se agitó a 180°C durante 24 h. Después que la reacción se consideró completa por TLC, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO2, malla 100-200; 15% EtOAc en *n*-hexano) produjo el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.2 g, 35%): pf 140–142°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 (m, 5H), 7.22 (m, 1H), 6.61 (m, 2H), 6.35 (m, 2H), 4.94 (br s, 1H), 4.61 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H); ESIMS m/z 505.39 ([M+H]+).

EJEMPLO 83

Preparación de (*E*)-*N*-((3-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)-but-1-en-1-il)piridin-2-il)metil)-3,3,3-trifluoropropanamida (CC44)

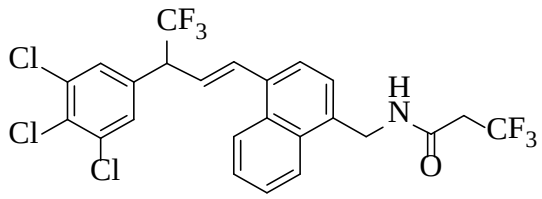


A una solución agitada de (E)-(3-cloro-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)piridin-2-il)metanamina (0.1 g, 0.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) fueron agregados ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (45 mg, 0.350 mmol), EDC•HCl (67 mg, 0.350 mmol), HOBt•H_2O (71 mg, 0.467 mmol) y DIEA (60.2 mg, 0.467 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O. La capa de CH_2Cl_2 combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 15% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (30 mg, 35%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.40 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.24 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H); ESIMS *m/z* 536.88 ([M-H]$^-$); IR (película delgada) 3320, 1674, 1114, 808.

El compuesto CC45 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 83.

EJEMPLO 84

Preparación de (*E*)-3,3,3-trifluoro-*N*-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metil)propanamida (CC46)

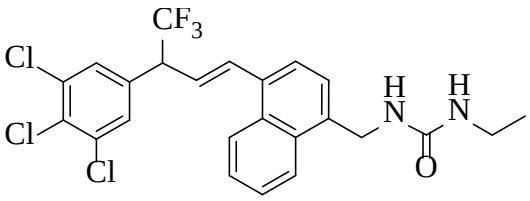


A una solución agitada de (E)-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metanamina (0.1 g, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) fueron agregados ácido 3,3,3-trifluoropropanoico (0.032 g, 0.24 mmol), HOBt•H_2O (52 mg, 0.33 mmol), EDC•HCl (0.065 g, 0.33 mmol) y DIEA (0.044 g, 0.45 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; 15% EtOAc en *n*-hexano) produjo el compuesto del título como un material gomoso (60 mg, 50%): pf 151–153°C; 1H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8.06 (m, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.12 (m, 2H); ESIMS m/z 554.04 ([M-H]-).

Los compuestos CC47-CC48 en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 84.

EJEMPLO 85

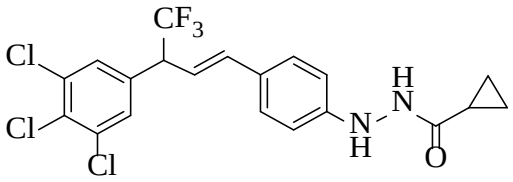
Preparación de (*E*)-1-etil-3-((4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metil)urea (CC49)



A una solución agitada de (E)-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)naftalen-1-il)metanamina (0.1 g, 0.22 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se agregaron Et_3N (0.064 ml, 0.44 mmol) y etilisocianato (0.023 ml, 0.33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 30% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un sólido (0.07 g, 60%): mp 84–87 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.48 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.6 (br s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 1.2 (t, *J* = 4.6 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 515.33 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 86

Preparación de (*E*)-*N*'-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)ciclopropanocarbohidrazida (CC50)

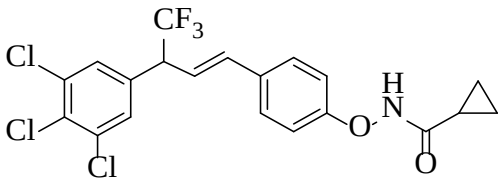


A una solución agitada de (E)-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)hidrazina (0.1 g, 0. 3 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se agregó DIEA (65 mg, 0.51 mmol), HOBt•H_2O (59 mg, 0.38 mmol), EDC•HCl (73 mg, 0.38 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.024 g, 0.28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con solución de $NaHCO_3$ saturada acuosa y se extrajo con CH_2Cl_2. La capa de CH_2Cl_2 combinada fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 5–25% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido (65 mg, 55%): pf 138–140 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.75 (m, 4H); ESIMS *m/z* 461.32 ($[M-H]^-$).

El compuesto CC51 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 86.

EJEMPLO 87

Preparación de (*E*)-*N*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenoxi)ciclopropanocarboxamida (CC52)

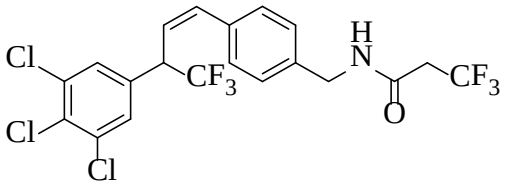


A una solución agitada de (E)-O-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)hidroxilamina (0.15 g, 0.38 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) fue agregado EDC•HCl (0.109 g, 0.569 mmol), HOBt•H_2O (0.087 g, 0.569 mmol), DIEA (0.097 g, 0.758 mmol) y ácido ciclopropanocarboxílico (0.049 g, 0.569 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída con $CHCl_3$ (35 ml). La capa combinada de $CHCl_3$ fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 20% EtOAc en hexano) produjo el compuesto del título como un líquido marrón (0.06 g, 34%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.30 – 1.10 (m, 4H); ESIMS *m/*z 464.87 ([M-H]$^-$).

El compuesto CC53 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 87.

EJEMPLO 88

Preparación de (*Z*)-3,3,3-trifluoro-*N*-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)propanamida (CC54)

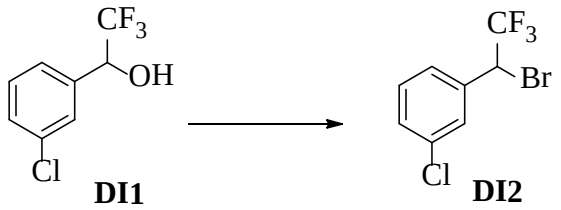


Un vial de borato de silicio fue cargado con (E)-3,3,3-trifluoro-N-(4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)bencil)propanamida (133 mg, 0.269 mmol) y dimetil sulfóxido (DMSO; 10 ml). La mezcla se colocó dentro de 0.6 a 1 metro (m) de un banco de ocho luces negras de tubo fluorescente 115 watts Sylvania FR48T12/350BL/VHO/180 y cuatro luces de tubo fluorescente de 115 watt Sylvania (luz natural) F48T12/D/VHO recta T12 por 72 h. La mezcla se concentró en vacío y purificó mediante cromatografía de fase reversa para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (11 mg, 8%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28 (s, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 6.01 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.34 (m, 1H), 3.12 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 162.44, 137.20, 135.38, 135.23, 134.82, 134.68, 131.71, 129.00, 128.80, 128.69, 128.10, 127.96, 122.63,76.70, 47.33 (q, *J* = 28 Hz), 43.59, 42.12 (q, *J* = 30 Hz); ESIMS *m/*z 504 ($[M+H]^+$).

Los compuestos DC46, AC93 AC94 en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 88.

EJEMPLO 89

Preparación de 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3-clorobenceno (DI2)

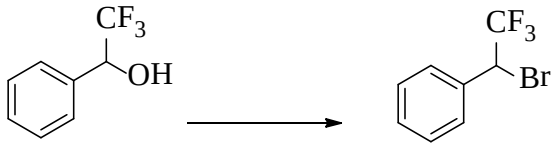


DI1 **DI2**

El compuesto del título fue sintetizado en dos pasos vía 1-(3-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (DI1, preparado como en el paso 1, método B en el ejemplo 1); aislado como un aceite viscoso incoloro (1.5 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 7.42-7.35 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H)) y el paso 2 en el ejemplo 1 y aislado (0.14 g, 22%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (br s, 1H), 7,42-7.35 (m, 3H), 5.07 (m, 1H).

Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 89.

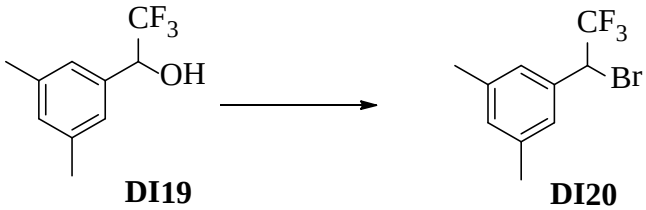
(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)benceno (DI4)



DI3 **DI4**

2,2,2-Trifluoro-1-feniletanol (**DI3**) se aisló (10 g, 80%): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 5.02 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). El compuesto del título (D14) fue aislado como un líquido (8.0 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (m, 2H), 7.40 (m, 3H), 5.00 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H).

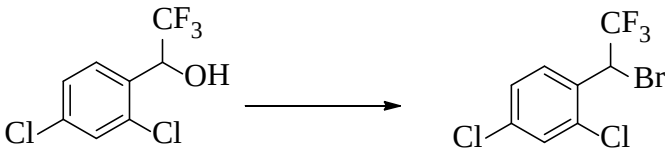
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-dimetilbenceno (DI20)



DI19 **DI20**

1-(3,5-Dimetilfenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI19**) se aisló como un sólido blancuzco: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (s, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 2.32 (s, 6H); ESIMS *m/z* 204 ($[M]^-$). El compuesto del título (**DI20**) se aisló (3.0 g, 51%).

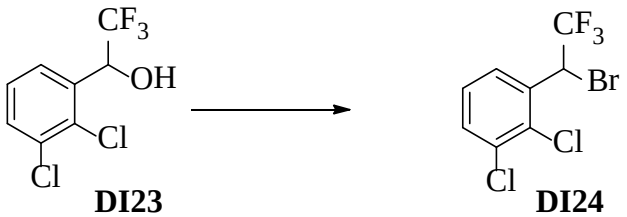
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-2,4-diclorobenceno (DI22)



DI21 **DI22**

1-(2,4-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI21**) se aisló como un polvo blancuzco (5.3 g, 61%): pf 49-51 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.66 (d, 1H), 7.42-7.44 (d, 1H), 7.32-7.36 (d, 1H), 5.6 (m, 1H), 2.7 (s, 1H); ESIMS *m/z* 244 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI22**) se aisló (3.2 g, 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.72 (m, 1H), 7.4-7.42 (m, 1H), 7.3-7.38 (m, 1H), 5.7-5.8 (m, 1H).

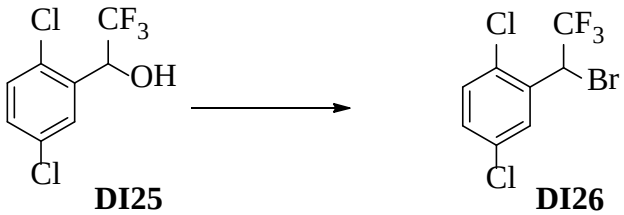
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-2,3-diclorobenceno (DI24)



DI23 **DI24**

1-(2,3-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI23**) se aisló como un aceite amarillo pálido (5.2 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.64 (d, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.29-7.33 (t, 1H), 5.6-5.76 (m, 1H), 2.7 (s, 1H); ESIMS *m/z* 243.9 ($[M]^+$). El compuesto del título (DI24) se aisló como un aceite (8.7 g, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62-7.71 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.27-7.3 (s, 1H), 5.81-5.91 (m, 1H).

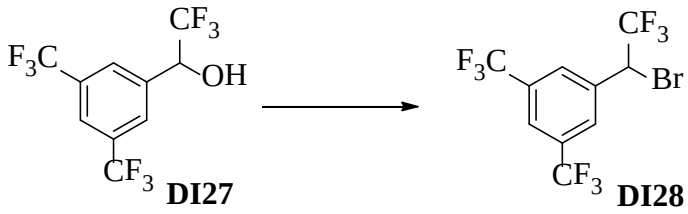
2-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,4-diclorobenceno (DI26)



DI25 **DI26**

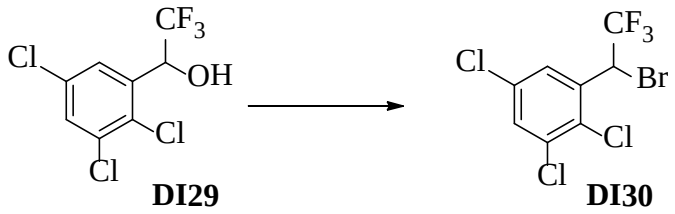
1-(2,5-Diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI25**) se aisló como un aceite amarillo (4.1 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68-7.7 (s, 1H), 7.3-7.37 (m, 2H), 5.51-5.6 (m, 1H), 2.7 (s, 1H); ESIMS *m/z* 244 ($[M]^+$)). El compuesto del título (**DI26**) se aisló (3.2 g, 60%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.7-7.78 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 2H), 5.7-5.8 (m, 1H).

1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-bis(trifluorometil)benceno (DI28)



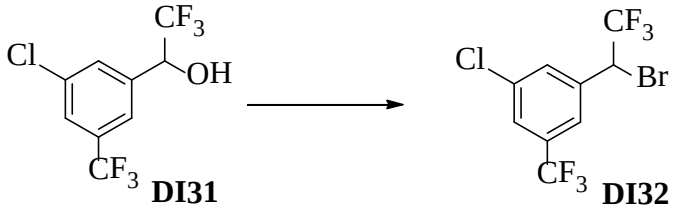
1-(3,5-Bis(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI27**) se aisló (3.8 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (m, 3H), 5.25 (m, 1H), 3.2 (br, 1H); ESIMS *m/z* 312.2 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI28**) se preparó y se llevó crudo.

1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-2,3,5-triclorobenceno (DI30)



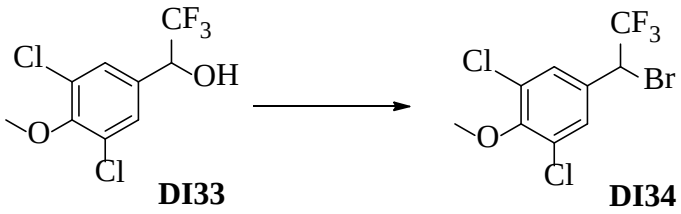
2,2,2-Trifluoro-1-(2,3,5-triclorofenil)etanol (**DI29**) se aisló como un sólido blanco (4.0 g, 60%): pf 113-115 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.60-5.70 (m, 1H), 2.75 (s, 1H); ESIMS *m/z* 278.0 ($[M^+]$). El compuesto del título (**DI30**) se aisló (2.9 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.72-5.82 (m, 1H).

1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3-cloro-5-(trifluorometil)benceno (DI32)



1-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI31**) se aisló como un aceite amarillo pálido (2.0 g, 50%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 2.81 (s, 1H); ESIMS *m/z* 278.1 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI32**) fue aceite aislado (2.0 g, 40%): ESIMS *m/z* 342 ($[M]^+$).

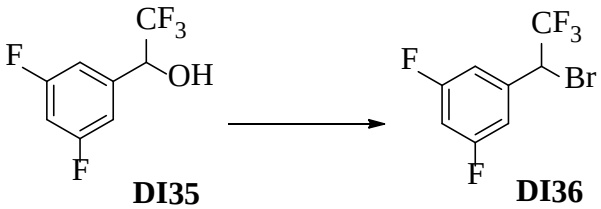
5-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,3-dicloro-2-metoxibenceno (DI34)



1-(3,5-Dicloro-4-metoxifenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI33**) se aisló como un sólido blancuzco (0.8 g, 60%); pf 92-95°C: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.64 (m, 1H); ESIMS *m/z* 274 ($[M]^+$). El compuesto del título (DI34) fue aislado como un líquido incoloro (0.6 g, 57%).

EJEMPLO 90

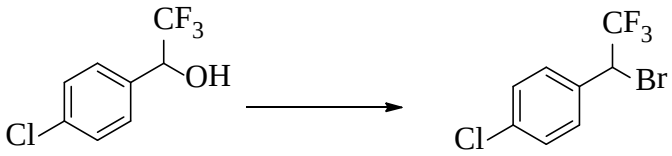
Preparación de 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3,5-difluorobenceno (DI36)



El compuesto del título fue sintetizado en dos pasos vía 1-(3,5-difluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (DI35, preparado como en el paso 1, método A en el ejemplo 1); aislado como un aceite incoloro (0.2 g, 75%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 2.66 (s, 1H); ESIMS *m/z* 212 ($[M]^+$) y el paso 2 en el ejemplo 1 y aislado (3.2 g, 50%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 5.03 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H).

Los siguientes compuestos se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 90.

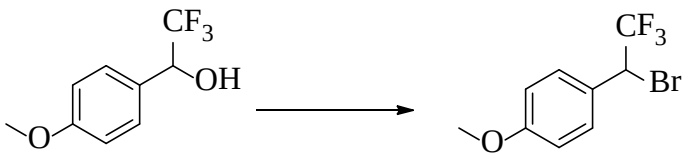
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-4-clorobenceno (DI38)



DI37 **DI38**

1-(4-clorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (**DI37**) se aisló como un aceite incoloro (5.0 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.38 (m, 4H), 5.05 (m, 1H), 2.55 (s, 1H); ESIMS *m/z* 210 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI38**) se aisló (3.0 g, 46 %): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H).

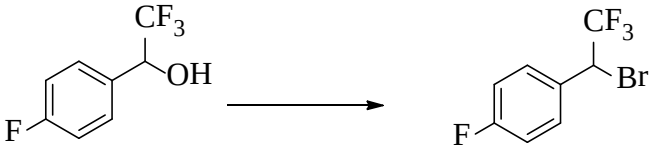
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-4-metoxibenceno (DI40)



DI39 **DI40**

2,2,2-Trifluoro-1-(4-metoxifenil)etanol (**DI39**) se aisló como un líquido amarillo pálido: ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (m, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.44 (s, 1H); ESIMS *m/z* 206.1 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI40**) se aisló (3.8 g, 62%):

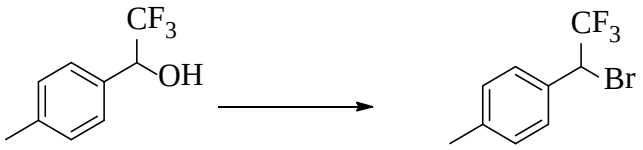
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-4-fluorobenceno (DI42)



DI41 **DI42**

2,2,2-Trifluoro-1-(4-fluorofenil)etanol (**DI41**) se aisló como un aceite incoloro (5 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48-7.45 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 2.53 (s, 1H); ESIMS *m/z* 194 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI42**) se preparó y se llevó como un intermedio crudo.

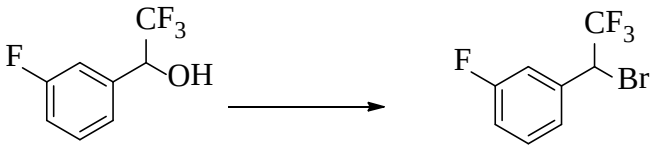
1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-4-metilbenceno (DI44)



DI43 **DI44**

2,2,2-Trifluoro-1-(*p*-tolil)etanol (**DI43**) se aisló como un aceite incoloro (5.0 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.02 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.37 (s, 3H); ESIMS *m/z* 190 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI44**) se aisló (3.0 g, 45%).

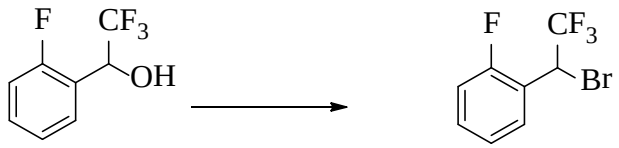
1-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-3-fluorobenceno (DI46)



DI45 **DI46**

2,2,2-Trifluoro-1-(3-fluorofenil)etanol (**DI45**) se aisló como un aceite viscoso incoloro (2.8 g, 93%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 2.60 (s, 1H); ESIMS *m/z* 194 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI46**) se aisló (2.0 g, 61%):

1-(1-Bromo-2,2,2-trifluoroetil)-2-fluorobenceno (DI48)

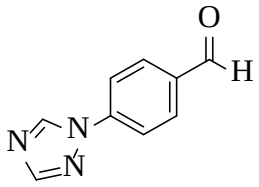


DI47 **DI48**

2,2,2-Trifluoro-1-(2-fluorofenil)etanol (**DI47**) se aisló como un aceite incoloro (2.5 g, 99%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (m, 1H), 7.43 (m,1H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 2.65 (s, 1H); ESIMS *m/z* 194 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI48**) se aisló (2.0 g, 61%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.40 (m, 1H); GCMS *m/z* 255 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 91

Preparación de 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI5)

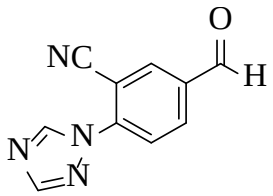


A una solución agitada de 4-fluorobenzaldehído (10.0 g, 80.6 mmol) en DMF (150 ml) fueron agregados K_2CO_3 (13.3 g, 96.7 mmol) y 1,2,4 triazol (6.67 g, 96.7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 120°C durante 6 h. Después de la terminación de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción fue diluida con H_2O y extraída con EtOAc (3 x 100 ml). La capa de EtOAc combinada fue lavada con H_2O y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido (9.0 g, 65%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.08

(s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); ESIMS *m/*z 173.9 ($[M+H]^+$).

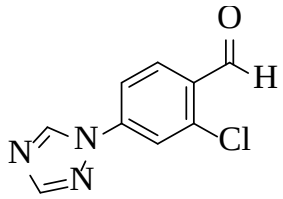
El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 91.

5-Formil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (DI49)



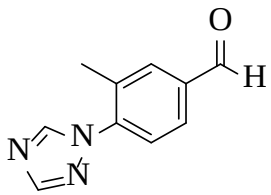
El compuesto del título se aisló (2.8 g, 60%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, 1H); IR (película delgada) 3433, 3120, 1702, 1599, 1510 cm^{-1}.

2-cloro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI50)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (3.0 g, 40%): pf 149-151 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (m, 2H) ; ESIMS *m/z* 208.10 ($[M+H]^+$).

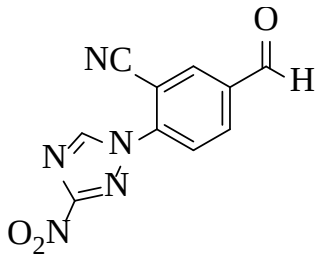
5-metil-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI51)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.5 g, 74 %): pf 109-111 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, D_6-DMSO) δ 10.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H); ESIMS *m/z* 188.13 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 92

Preparación de 5-formil-2-(3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (DI52)

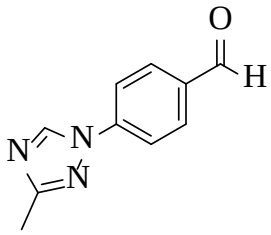


A una solución agitada de 2-fluoro-5-formilbenzonitrilo (0.5 g, 3.3 mmol) en DMF (25 ml) fueron agregados K_2CO_3 (0.68 g, 4.95 mmol) y 3-nitro-1,2,4 triazol (0.45 g, 4.2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 14 h. Después de la terminación de la reacción (TLC), la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc. La capa de EtOAc combinada fue lavada con agua y salmuera luego fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0.36 g, 45%): pf 170-172 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 9.3

Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 242.3 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 2238, 1705, 1551, 1314 cm^{-1}.

EJEMPLO 93

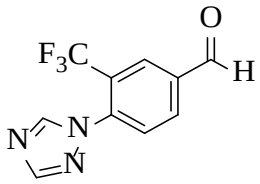
Preparación de 4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI53)



A una solución agitada de 4-fluorobenzaldehído (5.0 g, 40.32 mmol) en DMF (50 ml) fueron agregados K_2CO_3 (3.34 g, 40.32 mmol) y 3-metil-1,2,4 triazol (3.34 g, 40.32 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT por 4 h. Después de la terminación de la reacción (TLC), la mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con EtOAc (3x). La capa de EtOAc combinada fue lavada con agua y salmuera luego fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (4.1 g, 60%): pf 125-128°C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 2.50 (s, 3H); ESIMS *m/z* 188.04 ($[M+H]^+$).

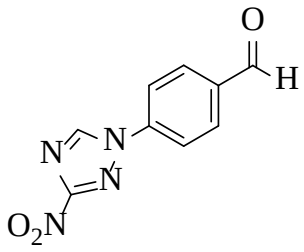
El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 93.

4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-3-(trifluorometil)benzaldehído (DI54)



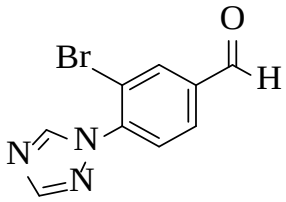
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (1.05 g, 60%): pf 81-83 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 241.0 ($[M]^+$).

4-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI55)



El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (0.10 g, 23%): pf 159-161 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.00 (m, 2H); ESIMS *m/z* 217.11 ($[M-H]^-$).

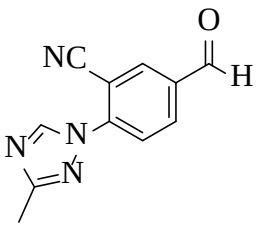
3-bromo-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI56)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (3.2 g, 51%): pf 126-128 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.04 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.27 (M, 1H, 8.18

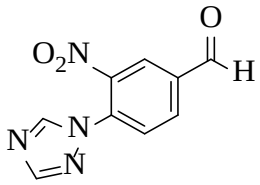
(s, 1H) 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 250.9 ($[M]^+$).

5-formil-2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (DI57)



El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.13 g, 30%): pf 147-149 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); ESIMS *m/z* 213.09 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2239, 1697 cm^{-1}.

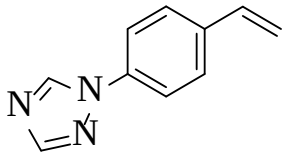
3-nitro-4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DI58)



El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (3.0 g, 60 %): pf 116-118 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 219.00 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 94

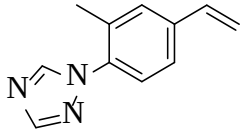
Preparación de 1-(4-vinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol (DI59)



A una solución agitada de 4-[1,2,4]triazol-1-il-benzaldehído (9.0 g, 52 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) se agregaron K_2CO_3 (10.76 g, 78 mmol) y bromuro de metilo trifenilo fosfonio (22.2 g, 62.4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante fue calentada a 70°C por 18 horas. Después que la reacción se consideró completa (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 25-30% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido blanco (5.6 g, 63%): ESIMS *m/*z 172.09 ($[M+H]^+$).

El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 94.

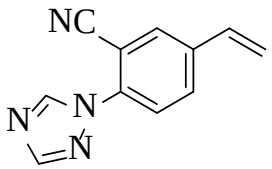
1-(2-metil-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI60)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (1.5 g; 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H);

ESIMS *m/z* 186.14 ($[M+H]^+$).

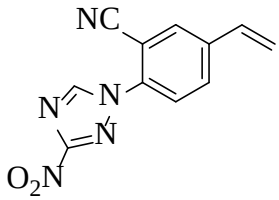
2-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (DI61)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (1.40 g, 71%): pf 126-129 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.82-7.84 (m, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 6.70-6.80 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.90-5.95 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.50-5.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 197.03 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 95

Preparación de 2-(3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (DI62)

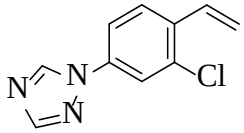


A una solución agitada de 5-formil-2-(3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0.36 g, 1.49 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agregaron K_2CO_3 (0.3 g, 2.2 mmol) y bromuro de metilo trifenilo fosfonio (0.63 g, 1.79 mmol). La mezcla de reacción resultante fue calentada a 100°C por 18 horas. Después que la reacción se consideró completa (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y filtró y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2; malla 100-200; 25-30% EtOAc en éter de petróleo)

produjo el compuesto del título como un sóido (0.25 g, 70%); pf 103-105°C; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.50 (s, 1H), 8.34 (m, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.20 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 5.56 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H); ESIMS *m/*z 240.27 ($[M-H]^-$); IR (película delgada) 2240, 1514, 1312 cm^{-1}.

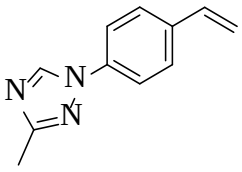
El siguiente compuesto se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 95.

1-(3-cloro-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI63)



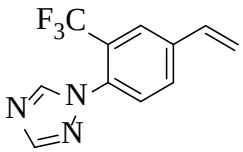
El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (2.3 g, 80%): pf 134-137 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 206.04 ($[M+H]^+$.

3-metil-1-(4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI64)



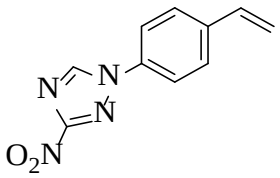
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (0.6 g, 60%): pf 109-111 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 4H), 6.70-7.00 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 17.6 Hz,1H), 2.50 (s, 3H); ESIMS *m/z* 186.20 ([M+H]$^+$).

1-(2-(trifluorometil)-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI65)



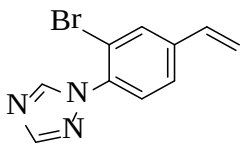
El compuesto del título fue aislado como un aceite incoloro (0.6 g, 60%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.70-6.90 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.90-6.00 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.50-5.80 (d, *J* = 10.8 Hz 1H); ESIMS *m/z* 240.16 ([M+H]$^+$).

3-nitro-1-(4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI66)



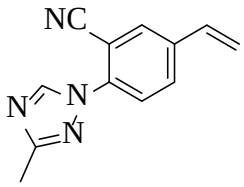
El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo pálido (61 mg, 20%): pf 137-139 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H),7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, *J* = 17.7, 10.8, 1H), 5.87 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 217.28 ([M+H]$^+$).

1-(2-bromo-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI67)



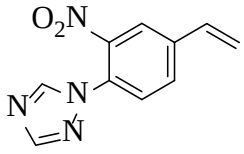
El compuesto del título se aisló como un sólido blanco (1.2 g, 40%): pf 75-77 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.75 (s, 1H) 7.42 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 12 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 249.1 ($[M]^+$).

2-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (DI68)



El compuesto del título se aisló como un sólido blancuzco (0.6 g, 60%): pf 96-97 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (m, 2H), 6.73 (dd, *J* = 17.6 Hz, 10.8 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H); ESIMS *m/z* 211.10 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2229 cm^{-1}.

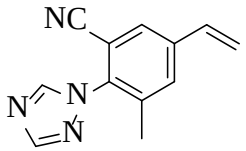
1-(2-nitro-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI69)



El compuesto del título se aisló como un sólido amarillo (1.78 g, 60%): pf 102-104 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72-7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52-7.56 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 6.70-6.82 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.85-6.00 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.50-5.60 (d, *J* = 10.8, Hz 1H); ESIMS *m/z* 217.0 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 96

Preparación de 3-metil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (DI70)



Paso 1. 5-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído

A una solución agitada de di-isopropil amina (4.01 g, 39.88 mmol) en THF (20 ml) fue agregado n-butil litio (1.6 M en hexano) (19.9 ml, 31.91 mmol) a -78°C lentamente gota a gota durante el período de 10 minutos, la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 30 minutos. Una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno (5.0 g, 26.6 mmol) en THF (30.0 ml) fue agregado a -78°C, y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a la misma temperatura. DMF (5.0 ml) se agregó y agitó a -78°C durante otros 30 minutos. La reacción fue supervisada por TLC; luego la mezcla de reacción fue templada con solución de ácido clorhídrico 1N (ac) a 0°C. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico, se lavó con agua y solución de salmuera saturada. La capa orgánica combinada fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrada bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo purificado mediante cromatografía de columna

instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 5% de acetato de etilo/éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco (3.6 g, 64%); ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H); ESIMS *m/z* 211.35 ($[M-H]^-$).

Paso 2. ((E)-5-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído oxima

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (3.5 g, 16.2 mmol) en etanol (50.0 ml) se agregaron acetato de sodio (2.0 g, 24.3 mmol) y el clorhidrato de hidroxilamina (1.69 g, 24.3 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en un rotavapor para obtener un compuesto crudo, que fue lavado con agua filtrada y fue secada bajo vacío para producir el compuesto del título como un sólido blanco: pf 126-127 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H); ESIMS *m/z* 232.10 ($[M+H]^+$).

Paso 3. 5-Bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

Una solución agitada de (E)-5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzaldehído oxima (0.5 g, 2.2 mmol) de anhídrido acético (5.0 ml) fue calentada a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo combinada fue lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto crudo como un material gomoso marrón ligero (0.4 g, crudo): ESIMS *m/z* 213.82 ($[M+H]^+$).

Paso 4. 5-Bromo-3-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (DI71)

A una solución agitada de 5-bromo-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (1.0 g, 47.716 mmol) en DMF (10.0 ml) fue agregado carbonato de potasio (1.95 g, 14.14 mmol) seguido por 1H-1,2,4-triazol (0.811 g, 9.433 mmol) a RT. La mezcla de reacción se calentó a 140ºC durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa de acetato de etilo combinada fue lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto crudo purificado mediante cromatografía de columna instantánea (SiO_2, malla 100-200; eluyendo con 30% de acetato de etilo/ éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido de color rosa (0.6 g, 49%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), ESIMS *m/z* 262.57 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2231, 554 cm^{-1}.

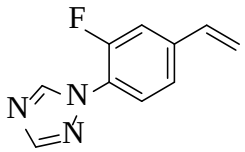
Paso 5. 3-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (DI70)

Una mezcla de 5-bromo-3-metil-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0.6 g, 2.3 mmol), carbonato de potasio (0.95 g, 6.87 mmol), anhídrido borónico vinilo (0.82 g, 3.43 mmol) y trifenilfosfina (0.13 g, 0.114 mmol) en tolueno (20.0 ml) se agitó y desgasificó con argón durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a RT, diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La capa combinada de acetato de etilo se lavó con salmuera, se seco sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto crudo que se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2,

malla 100-200; eluyendo con 30% de acetato de etilo/ éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido de color rosa (0.25 g, 52%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 17.6, 1H), 5.52 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), ESIMS *m/z* 211.35 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2236, 1511 cm^{-1}.

Los siguientes compuestos se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el paso 4 y 5 del método 96.

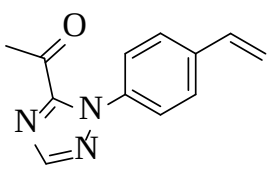
1-(2-fluoro-4-vinilfenil)-1H-1,2,4-triazol (DI72)



1-(4-Bromo-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol (**DI73**) se aisló como un sólido amarillo pálido (3.0 g, 75%): pf 113-116 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.21 (m, 1H); ESIMS *m/z* 241.93 ($[M]^+$). El compuesto del título (**DI72**) se aisló como un sólido amarillo (1.0 g, 71%): pf 67-70 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.75 (dd, *J* = 17.6, 10.8 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H); ESIMS *m/z* 190.00 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 119

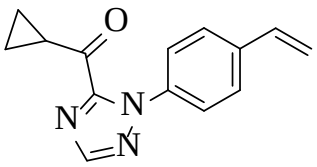
Preparación de 1-(1-(4-vinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)etanona (DI78)



A una solución agitada de 1-(4-vinil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (1 g, 5.8 mmol) en 25 ml de THF, fue agregado n-BuLi (0.37 g, 5.8 mmol) a -78°C y se agitó durante 30 minutos. A esto fue agregado N-metoxi-N-metil acetamida en THF (0.66 g, 6.4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción fue templada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc (3 x 50 ml). La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200, 40% EtOAc en el éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (280 mg, 23%): pf 97-98 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 5.85 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); ESIMS *m/z* 214.14 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 120

Preparación de ciclopropil(1-(4-vinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)metanona (DI79)

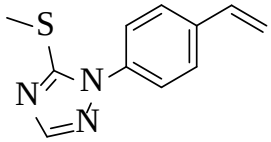


A una solución agitada de 1-(4-vinil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (1 g, 5.8 mmol) en 25 ml de THF, fue agregado n-BuLi (0.37 g, 5.8 mmol) a -78°C y se agitó durante 30 minutos. A esto fue agregado N-metoxi-N-metilciclopropoxida en THF (0.82 g, 6.4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de

reacción fue templada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc (3 x 25 ml). La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 40% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (420 mg, 30%): pf 90-91 °C; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.75 (dd, *J* = 16.3, 10.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.27(m, 2H), 1.18 (m, 2H); ESIMS *m/z* 240.18 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2922, 1630 cm^{-1}.

EJEMPLO 121

Preparación de 5-(metiltio)-1-(4-vinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol (DI80)

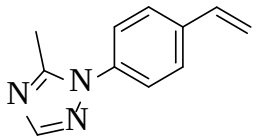


A una solución agitada de 1-(4-vinil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (1 g, 5.8 mmol) en 50 ml de THF, fue agregado n-BuLi (0.41 g, 6.4 mmol) a -78°C y se agitó durante 30 minutos. A esto fue agregado dimetildisulfuro en THF (0.6 g, 6.43 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción fue templada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc (3 x 25 ml). La capa de EtOAc combinada fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 40% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco (0.6 g, 48%): pf 68-70 °C; ^{1}H

RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (s, 1H), 7.05 (m, 4H), 6.75 (dd, *J* = 16.4, 10.7 Hz, 1H), 5.81 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 3H); ESIMS *m/*z 218.09 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 122

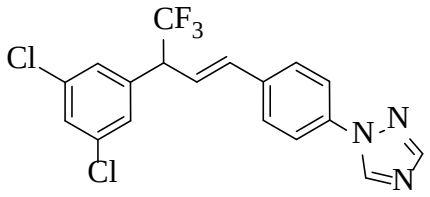
Preparación de 5-metil-1-(4-vinilfenil)-1*H*-1,2,4-triazol (DI81)



A una solución agitada de 1-(4-vinil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (0.5 g, 2.9 mmol) en 10 ml de THF, fue agregado n-BuLi (0.22 g, 3.5 mmol) a -78°C y se agitó durante 30 minutos. A esto fue agregado yoduro de metilo en THF (0.50 g, 3.5 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 16 horas. La mezcla de reacción fue templada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y extraída con EtOAc (3 x 25 ml). La capa combinada de EtOAc fue lavada con salmuera y secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 40% EtOAc en éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un sólido marrón pálido (250 mg, 46%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.76 (dd, *J* = 18, 11 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H); ESIMS *m/z* 186.13 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 1517, 1386, 1182, 847 cm^{-1}.

EJEMPLO 97

Preparación de (E)-1-(4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (DC1)

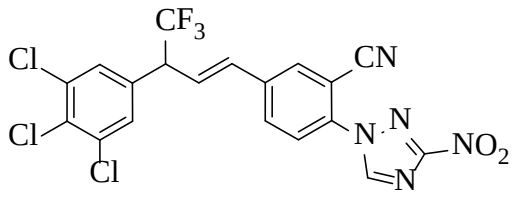


A una solución agitada de 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-dicloro-benceno (2.0 g, 6.51 mmol) en 1,2-diclorobenceno (25 ml), se agregaron 1-(4-vinil-fenil)-1H-[1,2,4]triazol (2.22 g, 13.0 mmol), CuCl (64 mg, 0.65 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.2 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasificó con argón por 30 minutos, entonces se agitó a 180°C durante 24 h. Después de la terminación de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a RT y filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200; 25-30% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.8 g, 32%): pf 93–97°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H); ESIMS *m/*z 398.05 ($[M+H]^+$).

Los compuestos DC2-DC37, DC44, DC45, DC47-49, DC50, DC51, DC54, DC58, DC60, DC62 y DC63-DC67 en el cuadro 1 se realizaron conforme a los procedimientos descritos en el ejemplo 97.

EJEMPLO 98

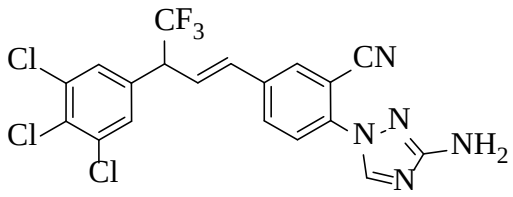
Preparación de (E)-2-(3-nitro-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzonitrilo (DC40)



A una solución agitada de 2-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-vinilbenzonitrilo (0.9 g, 3.7 mmol) en 1,2-diclorobenceno (10 ml), se agregaron 5-(1-bromo-2,2,2-trifluoroetil)-1,2,3-triclorobenceno (2.5 g, 7.5 mmol), CuCl (73 mg, 0.74 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.23 g, 1.49 mmol) y la mezcla de reacción resultante fue desgasificada con argón por 30 minutos y luego se agitó a 180°C durante 14 horas. Después de la terminación de la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a RT y filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (SiO_2, malla 100-200, 25-30% EtOAc en éter petróleo) dio el compuesto del título como un sólido blanco blancuzco (0.9 g, 50%): pf 70–73°C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H); ESIMS *m/z* 436.11 ($[M-2H]^-$).

EJEMPLO 99

Preparación de (E)-2-(3-amino-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)benzonitrilo (DC41)

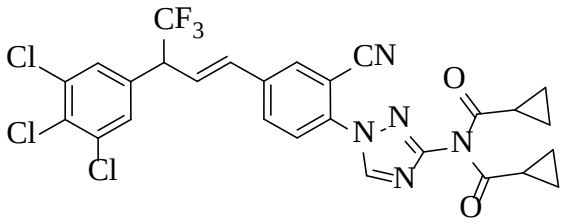


A una solución agitada de (E)-2-(3-nitro-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzonitrilo (0.6 g, 1.2 mmol) en MeOH (10 ml), se añadieron polvo de Zn (0.39 g, 5.98 mmol) y solución de NH_4Cl acuosa saturada (5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la terminación de la reacción (TLC), la masa de reacción se concentró a presión reducida. La masa de reacción se diluyó con DCM, filtró a través de un lecho de celite, y el filtrado obtenido se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido (0.5 g, 89%): pf 72-75 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.89 (m, 1H); ESIMS *m/*z 469.95 ($[M-H]^-$).

El compuesto **DC38** en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 99. Igualmente, el compuesto DC55 en el cuadro 1 se realizó con el compuesto DC54 de conformidad con los procedimientos descritos en el ejemplo 99, con la excepción de usar formiato de amonio en lugar de cloruro de amonio.

EJEMPLO 100

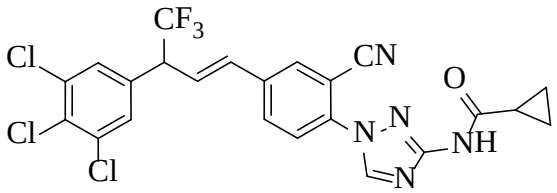
Preparación de (E)-*N*-(1-(2-ciano-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-(ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamida (DC42)



A una solución agitada de (E)-2-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzonitrilo (0.1 g, 0.21 mmol) en DCM a RT, se agregó cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.045 g, 0.42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 2 horas a RT. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración bajo presión reducida y purificación por HPLC preparativa produjo el compuesto del título como un sólido (0,09 g, 79%): pf 104-107 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.42 (s, 2H) , 6.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 7.6, 8.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 1.00 (m, 4H); ESIMS *m/z* 609.98 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 2234, 1714, 1114, 807 cm^{-1}.

EJEMPLO 101

Preparación de (E)-*N*-(1-(2-ciano-4-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-en-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropanocarboxamida (DC43)

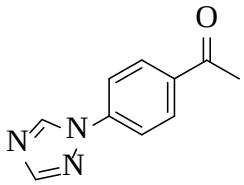


A una solución agitada de (E)-2-(3-amino-1H-1,2,4-triazol-1-il)-5-(4,4,4-trifluoro-3-(3,4,5-triclorofenil)but-1-enil)benzonitrilo (0.15 g, 0.31 mmol) en DCM a 0°C, se añadieron trietilamina (0.1 g, 1 mmol) y cloruro de ciclopropilcarbonilo (0.04 g, 0.38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4. La concentración bajo presión reducida y purificación por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200) dio el compuesto del título como un sólido (66 mg, 34%): pf 109-112 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 0.82 (s, 4H); ESIMS *m/z* 540.04 ($[M+H]^+$); IR (película delgada) 3233, 2233, 1699, 1114, 807cm^{-1}.

El compuesto **DC38** en el cuadro 1 se realizaron de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 101.

EJEMPLO 102

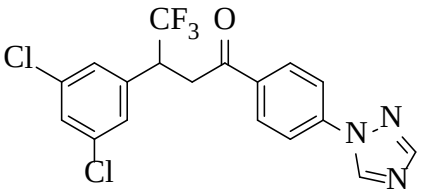
Preparación de 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etanona (DI74)



A una solución agitada de 4-bromoacetofenona (10 g, 50 mmol) en DMF (100 ml), fueron añadidos 1,2,4 triazol (5 g, 75mmol), Cs_2CO_3 (32.6 g, 100.5 mmol) y CuI (1.4 g, 10.1 mmol) y la mezcla de reacción resultante se refluyó durante 48 h. Después de la terminación de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción fue enfriada a RT y diluida con agua (200 ml) y extraída con EtOAc. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera y secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación con lavado con éter dietílico dio el compuesto del título como un sólido (5 g, 96%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.16, (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); ESIMS *m/z* 186.02 ([M-H]$^-$).

EJEMPLO 103

Preparación de 1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (DI75):



Paso 1. 1-(4-(1-(trimetilsililoxi)vinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (DI76)

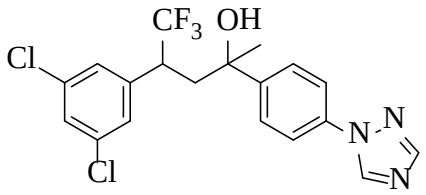
A una solución agitada de 1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)etanona (4.5 g, 24.0 mmol) en DCM a 0°C, se agregaron TEA (3.7 g, 36.1 mmol) y trimetilsilil triflluorometanosulfonato (8 g, 36 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción fue templada con una mezcla de solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada y éter. La capa de éter fue separada, lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para producir el compuesto del título (5.5 g), que se llevó directamente al siguiente paso.

Paso 2. 1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (DI75)

A una solución agitada de 1-(4-(1-(trimetilsililoxi)vinil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (6 g, 23 mmol) y 1-(1-bromo-2,2,2-trifluoro-etil)-3,5-diclorobenceno (7.1 g, 34.7 mmol) en 1,2-diclorobenceno (30 ml) se desgasificó con argón. A este CuCl (0.23 g, 2.31 mmol) y 2,2-bipiridilo (0.73 g, 4.63 mmol) se agregó a la mezcla de reacción anterior y la mezcla de reacción resultante se calentó a 180ºC durante 18 horas. Después de la terminación de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción fue absorbida en gel de sílice y purificada por cromatografía en columna (SiO_2; 10% EtOAc en éter de petróleo) a pagar compuesto del título como un sólido (3 g, 31%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.63 (m, 2H); ESIMS *m/z* 412. 14 ($[M-H]^-$).

EJEMPLO 104

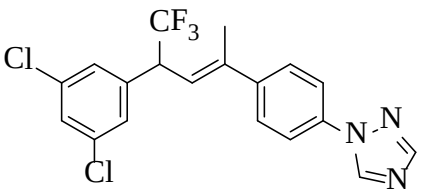
Preparación de 2-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-(3,5-diclorofenil)-5,5,5-trifluoropentan-2-ol (DI77)



A una solución de 1-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobutan-1-ona (300 mg, 0.726 mmol) en THF enfriada a 0°C se agregó bromuro de metilmagnesio (450 mg, 5 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 3 horas a 0°C, entonces la mezcla de reacción fue templada con solución saturada acuosa de NH_4Cl y extrajo con acetato de etilo. La capa de EtOAc combinada fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 20%-25% EtOAc en éter de petróleo) dio el compuesto del título como un sólido (100 mg, 32%): ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ dos diastereoisómeros 8.58 (s, 1H, menor), 8.48 (s, 1H, mayor), 8.13 (s, 1H, menor), 8.09 (s, 1H, mayor), 7.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, menor), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, menor), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, mayor), 7.31 (m, 1H, menor), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, mayor), 7.20 (m, 2H, menor), 7.01 (m, 1H, mayor), 6.75 (m, 2H, mayor), 350 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.56 (s, 3H, mayor), 1.54 (s, 3H, menor); ESIMS *m/z* 430.05 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 105

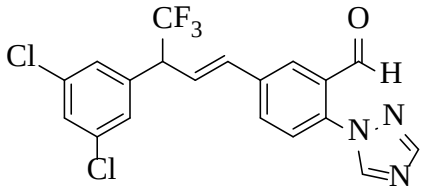
Preparación de (E)-1-(4-(4-(3,5-diclorofenil)-5,5,5-trifluoropent-2-en-2-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol (DC68)



A una solución de 2-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-4-(3,5-diclorofenil)-5,5,5-trifluoropentan-2-ol (100 mg, 0.233 mmol) en tolueno se añadió una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico (PTSA) y el agua se removió por destilación azeotrópica en el transcurso de 12 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se disolvió en acetato de etilo. La solución fue lavada con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (SiO_2, malla 100-200; 20%-25% EtOAc en éter de petróleo) produjo el compuesto del título como un sólido (30 mg, 31%).

EJEMPLO 123

Preparación de (*E*)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (DC52)



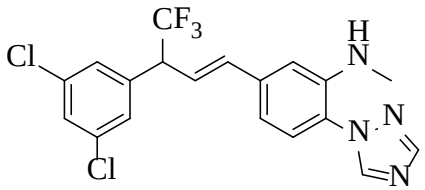
A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0.3 g, 0.71 mmol) en tolueno (10 ml) a -78°C se añadió gota a gota diisobutilaluminio hidruro (DIBAL-H, solución 1.0 M en tolueno; 0.85 ml), y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se templó con la adición de solución de ácido clorhídrico 1 N, entonces la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas

fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 50% EtOAc/ éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo.

El compuesto DC53 en el cuadro 1 se realizó de acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 123.

EJEMPLO 124

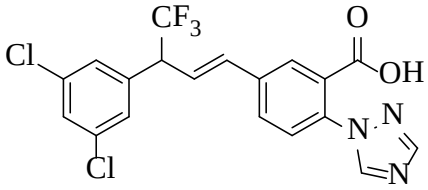
Preparación de (*E*)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*-metil-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)anilina (DC57)



A una solución agitada de (E)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina (0.3 g, 0.7 mmol) en DCM (10 ml) fue agregado trietilamina (0.155 ml, 1.09 mmol) y yoduro de metilo (0.124 g, 0.873 mmol). La reacción se agitó a RT durante 18 horas. La capa de DCM fue lavada con agua y salmuera, secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 50% EtOAc/ éter de petróleo) para producir el compuesto del título como un semi-sólido amarillo (0.07 g, 70%).

EJEMPLO 125

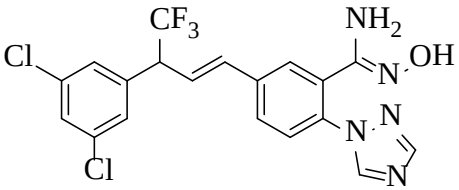
Preparación de ácido (*E*)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoico (DC61)



Una solución de (E)-etil 5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzoato (0.2 g, 0.4 mmol) de ácido clorhídrico 6 N (10 ml) se agitó a 100°C por 18 h. La reacción fue enfriada a RT, dando lugar a un precipitado sólido blanco. El precipitado se filtró para producir el compuesto del título como un sólido blanco (0.12 g, 60%).

EJEMPLO 126

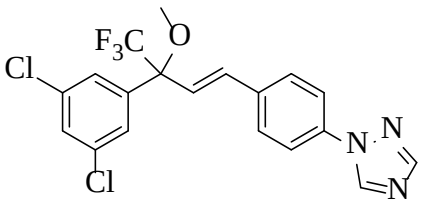
Preparación de (*Z*)-5-((*E*)-3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-*N*'-hidroxi-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencimidamida (DC59)



Una solución de (E)-5-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzonitrilo (0.3 g, 0.71 mmol), acetato de sodio (0.087 g, 1.065 mmol) y cloruro de hidroxilamonio (0.072 g, 1.065 mmol) en una mezcla 1:9 etanol/agua (10 ml) se agitó a 70°C durante 8 h. La reacción fue enfriada a RT y el etanol se evaporó. El residuo se disolvió en el agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco.

EJEMPLO 127

Preparación de (*E*)-1-(4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metoxibut-1-en-1-il)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (DC70)



Paso 1. (E)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona

A una solución de 1-(3,5-diclorofenil) etanona (0.5 g, 2.6 mmol) en etanol (20 ml) fue agregado 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehído (0.46 g, 2.65 mmol) y la reacción fue enfriada a 0°C. Entonces fue agregado hidróxido de sodio (0.22 g, 5.29 mmol) en agua (10 ml) y la reacción se dejó agitar durante 2 horas a 0°C. La reacción se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para producir el compuesto del título (0.149 g, 17%):); ESIMS *m/z* 430.05 ($[M+H]^+$) 344.08

Paso 2. (E)-4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(3,5-diclorofenil)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ol (DC69)

A una solución de (E)-3-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-1-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona (1 g, 3 mmol) en THF (150 ml) fue agregado trifluorometiltrimetilsilano (0.517 g, 3.644 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF) (1.0 M, 1 ml) a 0°C. La reacción fue calentada a RT lentamente y se agitó durante 2 h. La reacción fue luego enfriada a 0°C y solución 5 M HCl fue agregada y la reacción se agitó durante 4 horas adicionales a RT. La reacción fue extraída con DCM y las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (SiO_2; 25% EtOAc/hexanos) para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (0.3 g, 25%).

Paso 3. (E)-1-(4-(3-(3,5-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metoxibut-1-en-1-il)fenil)-1H-1,2,4-triazol (DC70)

A una solución de (E)-4-(4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil)-2-(3,5-diclorofenil)-1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ol (0.15 g, 0.36 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaH (60%, 10 mg, 0.44 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, luego yoduro de metilo (61 mg, 0.44 mmol) se añadió lentamente y la reacción fue calentada a RT y se agitó durante 4 h. La reacción se templó con solución acuosa de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas bajo presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido grisáceo (55 mg, 35%).

EJEMPLO A

Pruebas biológicas en gusano cogollero de remolacha ("BAW") y gusano del oído del maíz("CEW")

BAW tiene pocos parásitos efectivos, enfermedades o depredadores para disminuir su población. BAW infesta muchas malezas, árboles, gramíneas, leguminosas y cultivos en campo. En varios lugares, es de preocupación económica sobre espárragos, algodón, maíz, soja, tabaco, alfalfa, remolacha azucarera, pimientos, tomates, patatas, cebollas, guisantes, girasoles y cítricos, entre otras plantas. CEW es conocido por atacar a maíz y tomates, pero también ataca la alcachofa, espárragos, col, melón, repollo, caupí, pepinos, berenjena, lechuga, habas, melón, okra, guisantes, pimientos, patatas, calabaza, habichuela, espinaca, calabaza, batatas y sandía, entre otras plantas. CEW es también conocido por ser resistentes a ciertos insecticidas. En consecuencia, debido a los factores mencionados el control de estas plagas es importante. Además, las moléculas que controlan estas plagas son útiles en el control de otras plagas.

Ciertas moléculas descritas en este documento fueron probadas contra BAW y CEW utilizando los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos. En la descripción de los resultados, se utilizó el "Cuadro de clasificación de BAW & CEW" (ver sección de cuadros).

Bioensayos en BAW (Spodoptera exigua)

Se realizaron bioensayos en BAW usando un análisis de bandeja de dieta de 128 pozos. Una a cinca larvas BAW crisálida se colocaron en cada pozo (3 ml) de la bandeja de dieta que había sido previamente llenada con 1 ml de la dieta artificial a la cual 50 µg/cm^2 del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de la mezcla de agua y acetona 90: 10) se ha aplicado (a cada uno de los ocho pozos) y luego se deja secar. Las bandejas se cubrieron con una cubierta transparente auto-adhesiva y se mantuvo a 25°C, 14:10 luz/oscuridad de cinco a siete días. La mortalidad porcentual se registró para las larvas en cada pozo; entonces la actividad en los ocho pozos se promedio. Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro 3: Resultados del ensayo" (ver sección del cuadro).

Bioensayos en CEW (Helicoverpa zea)

Se realizaron bioensayos en CEW usando un análisis de bandeja de dieta de 128 pozos. Una a cinca larvas CEW crisálida se colocaron en cada pozo (3 ml) de la bandeja de dieta que había sido previamente llenada con 1 ml de la dieta artificial a la cual 50 µg/cm^2 del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de la mezcla de agua y acetona 90: 10) se ha aplicado (a cada uno de los ocho pozos) y luego se deja secar. Las bandejas se cubrieron con una cubierta transparente auto-adhesiva y se mantuvo a 25°C, 14:10 luz/oscuridad de cinco a siete días. La mortalidad porcentual se registró para las larvas en cada pozo; entonces la actividad en los ocho pozos se promedio. Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro 3: Resultados del ensayo" (ver sección del cuadro).

EJEMPLO B

Pruebas biológicas en el pulgón verde del melocotonero (“GPA”) (myzus persicae).

GPA es la plaga de pulgón más significativa de melocotoneros, causando crecimiento disminuido, arrugamiento de las hojas y la muerte de varios tejidos. También es peligroso porque actúa como un vector para el transporte de virus de plantas, como el virus de la papa Y y virus del enrollamiento de la hoja a los miembros de la familia Solanaceae solano/papa y diversos virus mosaico a muchos otros cultivos de alimentos. GPA ataca este tipo de plantas como brócoli, bardana, repollo, zanahoria, coliflor, daikon, berenjena, judías verdes, lechuga, macadamia, papaya, pimientos, patatas dulces, tomates, berros y calabacín, entre otras plantas. GPA también ataca muchos cultivos ornamentales como el clavel, crisantemo, rosas, flor de pascua y repollo blanco. GPA ha desarrollado resistencia a muchos pesticidas.

Ciertas moléculas descritas en este documento fueron probadas contra GPA utilizando los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos. En el informe de los resultados, se utilizó el "Cuadro de clasificación de GPA" (ver sección del cuadro).

Las plántulas de col cultivadas en macetas de 3 pulgadas con 2-3 (3-5 cm) hojas verdaderas pequeñas, fueron utilizadas como sustrato de la prueba. Las plántulas se infestaron con 20-50 GPA (etapas de ninfa y adultos ápteros) un día antes de la aplicación de productos químicos. Se utilizaron cuatro macetas con plantas

individuales para cada tratamiento. Compuestos de prueba (2 mg) fueron disueltos en 2 ml de solvente de acetona/metanol (1:1), formando las soluciones madre del compuesto de prueba 1000 ppm. Las soluciones madre fueron diluidos 5X 0.025% Tween 20 en H_2O para obtener la solución del compuesto de prueba 200 ppm. Un rociador de mano tipo aspirador fue utilizado para rociar una solución a ambos lados de las hojas de repollo hasta el escurrimiento. La plantas de referencia (verificación de solvente) fueron rociadas con el diluyente que sólo contiene 20% en volumen de solvente de acetona/metanol (1:1). Las plantas tratadas se llevaron a cabo en una sala de espera durante tres días en aproximadamente 25°C y humedad relativa ambiente (RH) antes de la clasificación. La evaluación se realizó contando el número de vivos pulgones por planta bajo un microscopio. El control porcentual se midió utilizando la fórmula de corrección de Abbott (W.S. Abbott, “A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide” J. Econ. Entomol. 18 (1925), pp.265-267) como sigue.

% de Control Corregido = 100 * (X - Y) / X

en donde

X = No. de áfidos vivos en plantas de verificación de solvente y

X = No. de áfidos vivos en plantas tratadas

Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro 3: Resultados del ensayo" (ver sección del cuadro).

Sales de adición de ácido pesticidamente aceptables, derivados de la sal, solvatos, derivados de éster, polimorfos, isótopos y radionúclidos

Las moléculas de fórmula uno pueden formularse en sales de adición de ácido pesticidamente aceptables. Como un ejemplo no limitante, una función amina puede formar sales con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanesulfónico, hidroximetanosulfónico y ácidos hidroxietanesulfónico. Además, como un ejemplo no limitante, una función de ácido puede formar sales, incluyendo aquellas derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y aquellas derivadas de amoníaco y aminas. Ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio y magnesio.

Las moléculas de fórmula uno pueden formularse en derivados de sal. Como un ejemplo no limitante, un derivado de la sal puede ser preparado por el contacto con una base libre con una cantidad suficiente de ácido deseado para producir una sal. Una base libre puede ser regenerada por el tratamiento de la sal con una solución de base acuosa diluida adecuada como hidróxido de sodio acuoso diluido (NaOH), carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Por ejemplo, en muchos casos, un plaguicida, tal como 2,4-D, se hace más soluble en agua al convertirla en su sal dimetilamina.

Las moléculas de fórmula uno pueden formularse en complejos estables con un solvente, tal que el complejo permanece intacto después que se retira el solvente no complejado. Estos complejos se refieren a menudo como "solvatos". Sin embargo, es particularmente deseable para los hidratos de forma estable con agua como el solvente

Las moléculas de fórmula uno pueden hacerse en derivados éster. Estos

derivados de éster entonces pueden aplicarse de la misma manera como se aplica la invención descrita en este documento.

Las moléculas de fórmula uno pueden hacerse como diversos organismos polimorfos de cristal. El polimorfismo es importante en el desarrollo de productos agroquímicos ya que el polimorfo de cristal diferente o las estructuras de la misma molécula pueden tener desempeños de propiedades físicas y biológicas muy diferentes.

Las moléculas de fórmula uno pueden hacerse con diferentes isótopos. De particular importancia son moléculas que tienen ^{2}H (también conocido como deuterio) en lugar de ^{1}H.

Las moléculas de fórmula uno pueden hacerse con diferentes radionúclidos. De particular importancia son moléculas que tienen ^{14}C.

Estereoisómeros

Las moléculas de fórmula uno pueden existir como uno o varios estereoisómeros. Por lo tanto, se pueden producir ciertas moléculas como mezclas racémicas. Será apreciado por los entendidos en la materia que un estereoisómero puede ser más activo que los otros estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse por conocidos procedimientos selectivos sintéticos, por procedimientos sintéticos convencionales utilizando materias primas resueltas o por los procedimientos de resolución convencional. Pueden existir ciertas moléculas descritas en este documento como isómeros dos o más. Los isómeros diferentes incluyen isómeros geométricos, enantiómeros y diastereómeros. Así, las moléculas descritas en este documento incluyen isómeros geométricos, mezclas racémicas, estereoisómeros individuales y mezclas ópticamente activas. Será apreciado por los entendidos en la materia que un isómero puede ser más activo que los otros. Las estructuras descritas en la presente descripción se dibujan en solamente una forma geométrica para mayor claridad, pero son pensadas para representar todas las formas geométricas de la molécula.

Combinaciones

Las moléculas de fórmula uno también pueden utilizarse en combinación (tales como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más compuestos con propiedades acaricidas, algicida, avicidal, bactericidas, fungicidas, herbicidas, insecticidas, moluscicidas, nematicidas, rodenticidas o virucidas. Además, las moléculas de fórmula uno pueden también utilizarse en combinación (tales

como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con compuestos que son inhibidores de alimentación, repelentes de aves, esterilizantes químicos, protectores herbicidas, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamífero, disruptores de apareamiento, activadores de la planta, reguladores del crecimiento vegetal o sinergistas. Ejemplos de dichos compuestos en los grupos anteriores que pueden utilizarse con las moléculas de la fórmula uno bromuro de -(3-etoxipropil) mercurio, 1,2-dicloropropano, 1, 3-dicloropropeno 1-metilciclopropeno, 1-naftol, 2-(octiltio), etanol, ácido 2,3,5-tri-yodobenzoico, 2,3,6-TBA, 2,3,6-TBA-dimetilamonio, 2,3,6-TBA-litio, potasio-TBA-2,3,6, 2,3,6-TBA-sodio, 2,4,5-t, 2,4,5-T-2-butoxipropilo, 2,4,5-T-2-etilhexilo, 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-isoctilo, 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-etilhexilo, 2,4-D-3-butoxipropilo, 2,4-D-amonio, 2,4-DB, 2,4-DB-butilo, 2,4-DB-dimetilamonio, 2,4-DB-isoctilo, 2,4-DB-potasio, 2,4-DB-sodio, 2,4-D-butotilo, 2,4-D-butilo, 2,4-D-dietilamonio, 2,4-D-dimetilamonio, 2,4-D-diolamine, 2,4-D-dodecilamonio, 2,4-DEB, 2,4-DEP, 2,4-D-etilo, 2,4-D-heptilamonio, 2,4-D-isobutilo, 2,4-D-isoctilo, 2,4-D-isopropilo, 2,4-D-isopropilamonio, 2,4-D-litium, 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-tefurilo, 2,4-D-tetradecilamonio, amonio 2,4-D-Trietilamonio, 2, 4-D-tris(2-hidroxipropil), 2,4-D-trolamina, 2iP, cloruro de 2-metoxietilmercurio, 2-fenilfenol, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, 4-aminopiridina, 4-CPA, 4-CPA-potasio, 4-CPA-sodio, 4-CPB, 4-CPP, alcohol 4-hidroxifenetilo, 8-hidroxiquinoleína sulfato, 8-fenilmercurioxiquinolina, abamectina, ácido abscísico, ACC, acefato, acequinocilo, acetamiprid, acetion,

acetoclor, acetofos, acetoprol, acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, acifluorfen, acifluorfen-metilo, acifluorfen-sodio, aclonifen, acrep, acrinatrina, acroleína, acrilonitrilo, acipetacs, acipetacs cobre, acipetacs zinc, alaclor, alanicarb, albendazol, aldicarb, aldimorf, aldoxicarb, aldrin, aletrina, alicina, alidoclor, alosamidin, aloxidim, aloxidim de sodio, alcohol alílico, alixicarb, alorac, alfa cipermetrina, alfa-endosulfán, ametoctradin, ametridiona, ametrina, amibuzin, amicarbazona, amicartiazol, amidition, amidoflumet, amidosulfuron, aminocarb, aminociclopiraclor, aminociclopiraclor-metilo, aminociclopiraclor-potasio, aminopiralid, aminopiralid-potasio, amonio aminopiralid-tris(2-hidroxipropil), amiprofos-metilo, amiprofos, amisulbrom, amiton, amiton oxalato, amitraz, amitrol, sulfamato de amonio, amonio α-naftalenoacetato, amobam, ampropilfos, anabasina, ancimidol, anilazina, anilofos, anisuron, antraquinona, antu, afolato, verse, óxido arsenioso, asomate, aspirina, asulam, asulam-potasio, sodio asulam, atidation, atraton, atrazina, aureofungin, aviglicina, clorhidrato de aviglicina, azaconazol, azadiractina, azafenidin, azametifos, azimsulfurón, azinfos-etilo, azinfos metilo, aziprotrina, azitiram, azobenceno, azociclotin, azotoato, azoxistrobina, bacmedesh, barban, bario hexafluorosilicato, polisulfuro de bario, bartrin, BCPC, beflubutamid, benalaxilo, benalaxil-M, benazolín, benazolin-dimetilamonio, benazolin-etilo, benazolin-potasio, bencarbazona, benclotiaz, bendiocarb, benfluralin, benfuracarb, benfuresato, benodanilo, benomilo, benoxacor, benoxafos, benquinox, biopesticida, benoxacor, bensulida, bensultap, bentaluron, bentazona, bentazona-sodio, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, bentiazol, bentranilo, benzadox, benzadox-amonio, cloruro de benzalconio, benzamacrilo, benzamacril-isobutilo, benzamorf, benzfendizona, benzipram, benzobiciclon, benzofenap, benzofluor, ácido

benzohidroxamico, benzoximato, benzoilprop, benzoilprop-etilo, benztiazuron, benzoato de bencilo, benciladenina, berberina, cloruro de berberina, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, betoxazin, biciclopirone, bifenazato, bifenox, bifentrina, bifujunzhi, bilanafos, bilanafos-sodio, binapacrilo, bingqingxiao, bioalletrin, bioetanometrin, biopermetrin, bioresmetrin, bifenilo, bisazir, bismertiazol, bispiribac, bispiribac-sodio, bistrifluron, bitertanol, bitionol, bixafen, blasticidin-S, bórax, caldo bordelés, ácido bórico, boscalid, brassinolida, brassinolida-etilo, brevicomina, brodifacoum, brofenvalerato, broflutrinato, bromacilo, bromacilo y litio, bromacil-sodio, bromadiolona, brometalin, brometrin, bromfenvinfos, bromoacetamida, bromobonilo, bromobutida, bromociclen, bromo-DDT, bromofenoxim, bromofos, bromofos-etilo, bromopropilato, bromotalonilo, bromoxinilo, bromoxinil butirato, heptanoato bromoxinilo, bromoxinil octanoato, bromoxinil-potasio, brompirazon, bromuconazol, bronopol, bucarpolato, bufencarb, buminafos, bupirimato, buprofezin, mezcla de borgoña, busulfán, butacarb, butaclor, butafenacilo, butamifos, butatiofos, butenaclor, butetrin, butidazol, butiobato, butiuron, butocarboxim, butonato, butopironoxilo, butoxicarboxim, butralin, butroxidim, buturon, butilamina, butilato, ácido cacodílico, cadusafos, cafenstrol, arseniato de calcio, clorato de calcio, cianamida cálcica, polisulfuro de calcio, calvinfos, cambendiclor, camfeclor, alcanfor, captafol, captan, carbamorf, carbanolato, Carbarilo, carbasulam, carbendazim, carbendazima bencenesulfonato, carbendazima sulfito, carbetamida, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotion, carbosulfan, carboxazole, carboxide, carboxin, carfentrazone, carfentrazona-etilo, carpropamid, cartap, clorhidrato de cartap, carvacrol, carvona, CDEA, cellocidin, CEPC, ceralure, mezcla ceshunt, cinometionat, quitosano, clobentiazona, clometoxifen,

cloralosa, cloramben, cloramben-amonio, cloramben-diolamine, cloramben-metilo, cloramben-metilamonio, cloramben-sodio, fósforo cloramina, cloranfenicol, cloraniformetan, cloranilo, cloranocrilo, clorantraniliprole, clorazifop, clorazifop-propargilo, clorazina, clorbenside, clorbenzuron, clorbiciclen, clorbromuron, clorbufam, clordano, clordecona, clordimerform, clorhidrato de clordimerform, clorempentrin, cloretoxifos, cloreturon, clorfenac, clorfenac-amonio, clorfenac de sodio, clorfenapir, clorfenazol, clorfenetol, clorfenprop, Clorfensón, clorfensulfido, clorfenvinfos, clorfluazuron, clorflurazole, clorfluren, clorfluren-metilo, clorflurenol, clorflurenol-metilo, cloridazona, clorimuron, clorimuron-etilo, clormefos, clormequat, cloruro de clormequat, clornidine, clornitrofen, clorobencilato, clorodinitronaftalenos, cloroformo, cloromebuform, clorometiuron, cloroneb, clorofacinona, Clorofacinona-sodio, cloropicrina, cloropon, cloropropilate, clorotalonilo, clorotoluron, cloroxuron, cloroxinilo, clorfonio, cloruro de clorfonio, clorfoxim, clorprazofos, clorprocarb, clorprofam, clorpirifos, metil clorpirifos, clorquinox, clorsulfurón, clortal, clortal-dimetilo, monometil-clortal, clortiamid, clortiofos, clozolinato, cloruro de colina, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cinidón-etilo, cinmetilin, cinosulfuron, ciobutida, cisanilida, cismetrin, cletodim, climbazol, cliodinato, clodinafop, clodinafop-propargílico, cloetocarb, clofencet, clofencet-potasio, Clofentezina, ácido clofíbrico, clofop, clofop-isobutilo, clomazone, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, clopiralid-metilo, clopiralid-Olamina, clopiralid-potasio, amonio clopiralid-tris(2-hidroxipropil), cloquintocet, cloquintocet-mexilo, cloransulam, cloransulam metilo, closantel, clotianidin, clotrimazol, cloxifonac, cloxifonac-sodio, CMA, codleluro, colofonato, acetato de cobre, cobre acetoarsenito, arseniato de cobre, carbonato de cobre, basic, cobre hidróxido, oleato de

cobre, naftenato del cobre, oxicloruro de cobre, silicato de cobre, sulfato de cobre, cromato de zinc cobre, coumaclor, coumafurilo, coumafos, coumatetralilo, coumitoato, coumoxistrobin, CPMC, CPMF, CPPC, credazina, cresol, crimidina, crotamiton, crotoxifos, crufomate, criolita, cue-lure, cufraneb, cumiluron, cuprobam, óxido cuproso, curcumenol, cianamida, cianatrin, cianazine, cianofenfos, cianofos, ciantoate, ciantraniliprol, ciazofamida, cibutrina, ciclafuramid, ciclanilide, cicletrin, cicloato, cicloheximida, cicloprate, cicloprotrin, ciclosulfamuron, cicloxaprid, cicloxidim, cicluron, cienopirafen, ciflufenamid, ciflumetofen, ciflutrín, cihalofop, cihalofop-butilo, cihalotrina, cihexatin, cimiazol, cimiazol clorhidrato, cimoxanilo, ciometrinilo, cipendazol, cipermetrina, ciperquat, cloruro de ciperquat, cifenotrin, ciprazina, ciprazol, ciproconazol, ciprodinilo, ciprofuram, cipromid, ciprosulfamida, ciromazina, citioate, daimuron, dalapon, dalapon-calcio, magnesio dalapon, dalapon-sodio, daminozida, dayoutong, dazomet, dazomet-sodio, DBCP, d-alcanfor, DCIP, DCPTA, DDT, debacarb, decafentin, decarbofuran, Ácido dehidroacético, delaclor, deltametrina, demefion, demefion-O, demefion-S, demetón, demetón-metilo, demetón-O, demetón-O-metilo, demetón-S, demetón-S-metilo, demetón-S-metilsulfon, desmedifam, desmetryn, d-fanshiluquebingjuzhi, diafentiuron, dialifos, di-alato, diamidafos, tierra de diatomeas, diazinón, ftalato de dibutilo, succinato de dibutilo, dicamba, dicamba-diglycolamine, dicamba-dimetilamonio, dicamba-diolamine, dicamba-isopropilamonio, dicamba-metilo, dicamba-olamine, dicamba-potasio, sodio dicamba, dicamba-trolamina, dicapton, diclobenilo, diclofention, diclofluanida, diclona, dicloralurea, diclorbenzuron, diclorflurenol, diclorflurenol-metilo, diclormato, diclormid, diclorofen, diclorprop, diclorprop-2-etilhexilo, diclorprop-butotilo, diclorprop-dimetilamonio, diclorprop-

etilamonio, diclorprop-isoctilo, diclorprop-metilo, diclorprop-P, diclorprop-P-2-etilhexilo, diclorprop-P-dimetilamonio, diclorprop-potasio, sodio diclorprop, diclorvos, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet, diclofop, diclofop-metilo, diclomezina, diclomezina-sodio, dicloran, diclosulam, dicofol, Dicumarol, dicresilo, dicrotofos, diciclanilo, diciclonon, dieldrina, dienoclor, dietamquat, dicloruro de dietamquat, Dietatilo, Dietatilo-etilo, Dietofencarb, dietolato, dietil Pirocarbonato, dietiltoluamida, difenacoum, difenoconazole, difenopenten, difenopenten-etilo, difenoxuron, difenzoquat, difenzoquat metilsulfato,-4-hidroxi-1-benzotin-2-ona/Difetialona, diflovidazin, diflubenzuron, diflufenican, diflufenzopir, diflufenzopir de sodio, diflumetorim, dikegulac, dikegulac-sodio, dilor, dimatif, dimeflutrin, dimefox, dimefuron, dimepiperato, dimetaclona, dimetan, dimetacarb, dimetaclor, dimetametrin, dimetenamida, dimetenamida-P, dimetipin, dimetirimol, dimetoato, dimetomorf, dimetrino, dimetil carbato, dimetil ftalato, dimetilvinfos, dimetilan, dimexano, dimidazon, dimoxistrobin, dinex, dinex-diclexina, dingjunezuo, diniconazol, diniconazol-M, dinitramina, dinobuton, dinocap, dinocap-4, 6-dinocap, dinocton, dinofenate, dinopenton, dinoprop, dinosam, dinoseb, acetato de dinoseb, dinoseb y amonio, dinoseb-diolamine, dinoseb-sodio, dinoseb-trolamina, dinosulfon, dinotefuran, dinoterb, acetato de dinoterb, dinoterbon, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxation, Difacinona, Difacinona-sodio, difenamid, sulfona difenilo, Difenilamina, dipropalin, dipropetryn, dipiritiona, diquat, dibromuro del diquat, disparlura, disulf, disulfiram, disulfotón, disul-sodio, ditalimfos, ditianon, diticrofos, ditioeter, ditiopir, Diurón, d-limoneno, DMPA, DNOC, DNOC-amonio, potasio DNOC, DNOC-sodio, dodemorf, dodemorf acetato, benzoato de dodemorf, dodicin, dodicin clorhidrato, dodicin de sodio, dodine, dofenapin, dominicalura, doramectina, drazoxolon,

DSMA, dufulin, EBEP, EBP, ecdisterona, edifenfos, eglinazina, eglinazina-etilo, emamectina, benzoato de emamectina, EMPC, empentrin, endosulfán, endotal, endotal-diamonio, endotal-dipotásico, endotal-disódico, endotion, endrina, enestroburin, EPN, epocoleona, epofenonana, epoxiconazol, eprinomectina, epronaz, EPTC, erbon, ergocalciferol, erlujixiancaoan, esdépallétrina, esfenvalerato, esprocarb, etacelasilo, etaconazole, etafos, etem, etaboxam, etaclor, etalfluralin, etametsulfuron, etametsulfuron-metilo, etaproclor, Etefon, Etidimurón, etiofencarb, etiolato, etión, etiozin, etiprole, etirimol, etoato-metilo, etofumesato, etohexadiol, etoprofos, etoxifen, etoxifen-etilo, Etoxiquina, etoxisulfurón, eticlozato, formiato de etilo, α-naftalenoacetato de etilo, etil-DDD, etileno, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, mecanismo, etilmercurio 2,3-dihidroxipropil mercaptido, acetato de etilmercurio, etilmercurio bromuro, cloruro de etilmercurio, fosfato etilmercurio, etinofen, etnipromid, etobenzanid, Etonfeprox, etoxazol, Etridiazol, etrimfos, eugenol, EXD, famoxadona, famfur, fenamidona, fenaminosulf, fenamifos, fenapanilo, fenarimol, fenasulam, fenazaflor, fenazaquin, fenbuconazole, fenbutatin óxido, fenclorazol, fenclorazol-etilo, fenclorfos, fenclorim, fenetacarb, fenflutrin, fenfuram, fenhexamid, fenitropan, fenitrotion, fenjuntong, fenobucarb, fenoprop, fenoprop-3-butoxipropilo, fenoprop-butometilo, fenoprop-butotilo, fenoprop-butilo, fenoprop-isoctilo, fenoprop-metilo, fenoprop-potasio, fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxanilo, fenoxaprop, fenoxaprop-etilo, fenoxaprop-P, fenoxaprop-P-etilo, fenoxasulfona, Fenoxicarb, fenpiclonilo, fenpiritrin, fenpropatrín, fenpropidin, fenpropimorf, fenpirazamina, fenpiroximato, fenridazon, fenridazon-potasio, fenridazon-propilo, fenson, fensulfotion, fenteracol, fentiaprop, fentiaprop-etilo, fention, fention-etilo, fentin, acetato de fentin, fentin cloruro, fentin

hidróxido, fentrazamida, fentrifanilo, fenuron, fenuron TCA, fenvalerato, ferbam, ferimzona, sulfato ferroso, fipronilo, flamprop, flamprop-isopropilo, flamprop-M, flamprop-metilo, flamprop-M-isopropilo, flamprop-M-metilo, flazasulfuron, flocoumafen, flometoquin, flonicamid, florasulam, fluacripirim, fluazifop, fluazifop-butilo, fluazifop-metilo, fluazifop-P, fluazifop-P-butilo, Fusilada, fluazolato, fluazurón, flubendiamida, flubenzimina, flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucetosulfuron, flucloralin, flucofuron, flucicloxuron, flucitrinato, fludioxonilo, fluenetilo, fluensulfona, flufenacet, flufenerim, flufenican, flufenoxuron, flufenprox, flufenpir, flufenpir-etilo, flufiprol, flumetrina, flumetover, flumetralin, plaguicidas, flumezin, flumiclorac, flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropin, flumorf, fluometuron, fluopicolide, fluopiram, fluorbensida, fluoridamid, fluoroacetamida, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoroglicofen-etilo, fluoroimida, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiuron, fluotrimazol, fluoxastrobin, flupoxam, flupropacilo, flupropadina, flupropanato, flupropanato-sodio, flupiradifurona, flupirsulfurón, flupirsulfurón-metilo, metil-flupirsulfurón-sodio, fluquinconazol, flurazol, flurenol, flurenol-butilo, flurenol-metilo, fluridone, flurocloridone, fluroxipir, fluroxipir-butometilo, fluroxipir-meptilo, flurprimidol, flursulamid, moxinilo, Flusilazol, flusulfamida, flutiacet, flutiacet-metilo, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluvalinato, fluxapiroxad, fluxofenim, folpet, fomesafen, fomesafen-sodio, fonofos, foramsulfurón, forclorfenuron, formaldehído, formetanato, formetanate clorhidrato, formotión, formparanato, clorhidrato de formparanato, fosamina, fosamina-amonio, fosetilo, fosetil-aluminio, fosmetilan, fospirato, fostiazato, fostietan, frontalina, fuberidazol, fucaojing, fucaomi, funaihecaoling, fufentiourea, furalano, furalaxilo, furametrin, furametpir, furatiocarb, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furetrin, furfural, furilazole, furmeciclox,

furofanato, furiloxifen, gamma-cihalotrina, gamma-HC, genit, ácido giberélico, giberelinas, gliftor, glufosinato, glufosinato de amonio, glufosinato-P, glufosinato-P-amonio, glufosinato-P-sodio, gliodin, glioxima, glifosato, glifosato-diamonio, glifosato-dimetilamonio, glifosato-isopropilamonio, glifosato-monoamónico, glifosato-potasio, glifosato-sesquisodium, glifosato-trimesium, glifosina, gossiplura, grandlure, griseofulvina, guazatina, acetato de guazatina, halacrinato, halfenprox, halofenozide, halosafen, halosulfuron, halosulfuron-metilo, haloxidina, Haloxifop, Haloxifop-etotilo, Haloxifop metilo, Haloxifop-P, Haloxifop-P-etotilo, Haloxifop-P-metilo, Haloxifop-sodio, HC, hemel, hempa, HEOD, heptacloro, heptenofos, heptopargilo, heterofos, hexacloroacetona, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno, hexaclorofeno, hexaconazol, hexaflumurón, hexaflurato, hexaluro, hexamida, hexazinona, hexiltiofos, Hexitiazox, HHDN, holosulf, huancaiwo, huangcaoling, huanjunzuo, hidrametilnon, el hidrargafeno, hidratada cal, cianuro de hidrógeno, hidropreno, himexazol, hiquincarb, IAA, IBA, icaridin, imazalilo, imazalil nitrato, sulfato de imazalilo, imazametabenz, imazametabenz-metilo, imazamox, imazamox-amonio, imazapic, imazapic-amonio, imazapir, imazapir-isopropilamonio, imazaquin, imazaquin-amonio, imazaquin-metilo, imazaquin-sodio, imazetapir, imazetapir-amonio, imazosulfurón, imibenconazol, imiciafos, imidacloprid, imidaclotiz, iminoctadine, iminoctadine triacetato, iminoctadine trialbesilate, imiprotrin, inabenfide, indanofan, indaziflam, indoxacarb, inezin, yodobonilo, yodocarb, yodometano, yodosulfurón, yodosulfurón-metilo, yodosulfurón-metil-sodio, yofensulfuron, iofensulfuron-sodio, Ioxinilo, Ioxinil octanoate, Ioxinil-litio, sodio Ioxinilo, ipazina, ipconazol, ipfencarbazono, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, iprymidam, ipsdienol, ipsenol, IPSP, isamidofos, isazofos, isobenzan, isocarbamid,

isocarbofos, isocilo, isodrin, isofenfos, isofenfos metilo, isolan, isometiozin, isonoruron, isopolinato, isoprocarb, isopropalin, isoprotiolane, isoproturon, isopirazam, isopirimol, isotioate, isotianilo, isouron, isovaledione, isoxaben, isoxaclortole, isoxadifen, isoxadifen-etilo, isoxaflutol, isoxapirifop, isoxation, ivermectina, izopamfos, japonilure, japotrins, jasmolin I, jasmolin II, el ácido jasmónico, jiahuangcongzong, jiajizengxiaolin, jiaxiangjunzhi, jiecaowan, jiecaoxi, jodfenfos, hormona juvenil I, la hormona juvenil II, la hormona juvenil III, kadetrin, karbutilate, karetazan, karetazan-potasio, kasugamycin, kasugamycin hidrocloride, kejunlin, kelevan, ketospiradox, ketospiradox-potasio, cinetina, kinoprene, kresoxim-metilo, kuicaoxi, lactofen, lambda-cihalotrina, latilure, arseniato de plomo, lenacilo, lepimectin, leptofos, lindano, lineatin, linurón, lirimfos, litlure, looplure, lufenuron, lvdingjunzhi, lvxiancaolin, litidation, MAA, malatión, hidrazida maleica, malonoben, maltodextrina, MAMA, mancobre, mancozeb, mandipropamid, maneb, matrina, mazidox, MCPA, MCPA-2-etilhexilo, MCPA-butotilo, MCPA-butilo, MCPA-dimetilamonio, MCPA-diolamina, MCPA-etilo, MCPA-isobutilo, MCPA-isoctilo, MCPA-isopropilo, MCPA-metilo, MCPA-olamine, MCPA-potasio, MCPA-sodio, MCPA-tioetilo, MCPA-trolamina, MCPB, MCPB-etilo, MCPB-metilo, MCPB-sodio, mebenilo, mecarbam, mecarbinzid, mecarfon, mecoprop, mecoprop-2-etilhexilo, mecoprop-dimetilamonio, mecoprop-diolamina, mecoprop-etadilo, mecoprop-isoctilo, mecoprop-metilo, mecoprop-P, mecoprop-P-2-etilhexilo, mecoprop-P-dimetilamonio, mecoprop-P-isobutilo, mecoprop-potasio, mecoprop-P-potasio, mecoprop-sodio, mecoprop-trolamina, medimeform, medinoterb, acetato de medinoterb, medlure, mefenacet, mefenpir, mefenpir-dietilo, mefluidida, mefluidida-diolamina, mefluidide-potasio, megatomoic ácido, menazon, mepanipirima, meperflutrin, mefenato, mefosfolan,

mepiquat, cloruro de mepiquat, Pentaborato de mepiquat, mepronilo, meptildinocap, cloruro de mercurio, óxido de mercurio, cloruro mercurioso, Merfós, mesoprazine, mesosulfurón, mesosulfurón-metilo, mesotriona, mesulfen, mesulfenfos, metaflumizone, metalaxilo, metalaxil-M, metaldehído, metam, metam-amonio, metamifop, metamitron, metam-potasio, metam sodio, imazetapir, metazosulfuron, metazoxolon, metconazol, metepa, metflurazon, metabenztiazuron, metacrifos, metalpropalin, metamidofos, metasulfocarb, metazol, metfuroxam, albanis, metiobencarb, metiocarb, metiopirisulfuron, metiotepa, metiozolin, metiuron, metocrotofos, metometon, metomilo, metopreno, metoprotrina, metoquin-butilo, metotrin, metoxicloro, metoxifenozida, metoxifenona, afolate de metilo, bromuro de metilo, metileugenol, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metilacetofos, metilcloroformo, metildimron, cloruro de metileno, benzoato de metilmercurio, metilmercurio Diciandiamida, el metilmercurio pentaclorofenóxido, metilneodecanamida, metiram, metobenzuron, metobromuron, metoflutrin, metolaclor, metolcarb, metominostrobin, metosulam, metoxadiazona, metoxuron, metrafenone, metribuzin, metsulfovax, metsulfuron, metsulfurón-metilo, mevinfos, mexacarbata, mieshuan, milbemectina, milbemicin oxima, milneb, mipafox, mirex, MNAF, mogucun, molinato, molosultap, monalida, monisouron, ácido monocloroacético, monocrotofos, del monolinuron, monosulfuron, monosulfuron-ester, Monurona, Monurona TCA, morfamquat, dicloruro de morfamquat, moroxidina, clorhidrato de moroxidine, morfotion, morzid, moxidectina, MSMA, muscaluro, miclobutanilo, miclozolin, N-(etilmercurio)-p-toluenosulfonanilida, nabam, naftalofos, naled, naftaleno, naftalenoacetamida, anhídrido naftalico, ácidos naftoxiacetico, naproanilida, napropamida, naptalam, naptalam-sodio, natamicina, neburon,

niclosamida, niclosamida-olamina, nicosulfuron, nicotina, nifluridida, nipiraclofen, nitenpiram, nitiazina, nitralin, nitrapirin, nitrilacarb, nitrofeno, nitrofluorfen, nitrostirene, nitrotal-isopropilo, Norbormida, alcanzándose, nornicotina, noruron, novaluron, noviflumuron, nuarimol, OC, octaclorodipropil éter, octilinone, ofurace, ometoato, orbencarb, orfralure, orto-diclorobenceno, ortosulfamuron, orictalure, orisastrobin, orizalin, ostol, ostramona, oxabetrinilo, oxadiargilo, oxadiazon, oxadixilo, oxamate, oxamilo, oxapirazon, oxapirazon-dimolamine, oxapirazon de sodio, oxasulfurón, oxaziclomefona, cobre oxina, ácido oxolínico, oxpoconazol, oxpoconazol fumarato, Oxicarboxin, oxidemetón-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, oxifluorfen, oximatrina, oxitetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, paclobutrazol, paicongding, to-diclorobenceno, parafluron, el paraquat, dicloruro de paraquat, paraquat dimetilsulfate, paratión, metil-paratión, parinol, pebulate, pefurazoato, ácido pelargónico, penconazol, pencicurón, pendimetalina, penflufen, penfluron, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanoclor, pentiopirad, pentmetrin, pentoxazone, perfluidone, permetrina, petoxamid, fenamacrilo, óxido Fenazina, fenisofam, fenkapton, Fenmedifam, Fenmedifam-etilo, fenobenzuron, fenotrina, fenpróxido, fentoato, fenilmercuriurea, acetato de fenilmercurio, cloruro de fenilmercurio, derivado de la fenilmercurio de pirocatecol, nitrato de fenilmercurio, salicilato de fenilmercurio, Forato, fosacetim, fosalona, fosdifen, fosfolan, fosfolan-metilo, fosglycin, azúcares, fosniclor, fosfamidón, fosfina, fosfocarb, fósforo, fostin, foxim, foxim-metilo, ftalida, picloram, picloram-2-etilhexilo, picloram-isoctilo, picloram-metilo, picloram-olamine, picloram y potasio, picloram-Trietilamonio, amonio picloram-tris(2-hidroxipropil), picolinafeno, picoxistrobin, pindona, pindona-sodio, pinoxaden, piperalin, butóxido de piperonilo, butóxido ciclonene, piperofos,

piproctanilo, bromuro de piproctanilo, piprotal, pirimetafos, pirimicarb, pirimioxifos, pirimifos-etilo, pirimifos metilo, plifenato, policarbamato, polyoxins, polioxorim, polioxorim y zinc, politialan, potasio arsenito, azida de potasio, cianato potásico, potasio gibberelato, naftenato del potasio, polisulfuro de potasio, tiocianato de potasio, potasio α-naftalenoacetato, pp'-DDT, Praletrin, precocene I, II, III, pretilaclor, primidofos, primisulfuron, primisulfuron-metilo, probenazol, Procloraz, procloraz manganeso, proclonol, prociazina, Procimidona, precocene precocene prodiamina, profenofos, profluazol, profluralin, proflutrin, profoxidim, proglinazina, proglinazina-etilo, prohexadiona, prohexadiona cálcica, prohidrojasmon, promacilo, promecarb, prometon, prometrina, promurit, Propacloro, propamidine, propamidine diclorhidrato, propamocarb, propamocarb clorhidrato, propanilo, propafos, propaquizafop, propargite, propartrin, propazina, propetamfos, PROFAM, propiconazol, propineb, propisoclor, propoxur, propoxicarbazona, propoxicarbazona-sodio, propil isome, propirisulfuron, propizamida, proquinazid, prosuler, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfurón, protidation, protiocarb, protiocarb clorhidrato, protioconazol, protiofos, protoato, protrifenbuto, proxan, proxan-sodio, prinaclor, pidanon, pimetrozina, piracarbolid, piraclofos, piraclonilo, piraclostrobina, piraflufen, piraflufen-etilo, pirafluprol, piramat, pirametostrobin, piraoxistrobin, pirasulfotol, pirazolinato, pirazofos, pirazosulfuron, pirazosulfuron-etilo, pirazotion, pirazoxifen, piresmetrin, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piribambenz-isopropilo, piribambenz-propilo, piribencarb, piribenzoxim, piributicarb, piriclor, piridaben, piridafol, enrolladores, piridafention, piridato, piridinitrilo, pirifenox, pirifluquinazon, piriftalid, pirimetanilo, pirimidifen, piriminobac, piriminobac-metilo, pirimisulfan, pirimitate, pirinuron, piriofenone, piriprole, piripropanol, piriproxifen,

piritiobac, piritiobac de sodio, pirolan, piroquilon, piroxasulfone, piroxsulam, piroxiclor, piroxifur, cuasia, quinacetol, quinacetol sulfato, quinalfos, quinalfos-metilo, quinazamid, quinclorac, quinconazole, quinmerac, quinoclamine, quinonamid, quinotion, quinoxifeno, quintiofos, quintoceno, quizalofop, quizalofop-etilo, quizalofop-P, quizalofop-P-etilo, quizalofop-P-tefurilo, quwenzhi, quiingding, rabenzazol, rafoxanida, rebemida, resmetrin, rhodetanilo, rhodojaponin-III, ribavirina, rimsulfurona, rotenona, riania, saflufenacilo, saijunmao, saisentong, salicilanilida, sanguinarina, santonin, scradan, scillirosida, sebutilazina, secbumeton, sedaxane, selamectin, semiamitraz, cloruro de semiamitraz, sesamex, sesamolin, setoxidim, shuangjiaancaolin, siduron, siglure, silafluofen, silatrane, gel de sílice, siltiofam, simazina, simeconazole, simeton, simetrin, sintofen, SMA, S-metolacloro, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de sodio, fluoruro de sodio, fluoracetato de sodio, sodio hexafluorosilicato, naftenato del sodio, sodio ortofenilfenóxido, sodio pentaclorofenóxido, polisulfuro de sodio, tiocianato de sodio, sodio α-naftaleneacetate, sofamida, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, espiroxamina, estreptomicina, estreptomicina sesquisulfato, estricnina, sulcatol, sulcofuron, sulcofuron de sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfiram, sulfluramid, nitrogenado, nitrogenado-metilo, sulfosulfuron, sulfotep, sulfoxaflor, sulfóxido, sulfoxime, azufre, ácido sulfúrico, fluoruro de sulfurilo, sulglicapin, sulprofos, sultropen, swep, tau-fluvalinato, tavron, tazimcarb, TCA, TCA-amonio, calcio TCA, TCA-etadilo, TCA-magnesio, TCA-sodio, TDE, tebuconazol, tebufenozida, Tebufenpirad, tebufloquin, tebupirimfos, tebutam, tebutiuron, tecloftalam, tecnazeno, tecoram, tenflubenzuron, teflutrin, tefuriltrione, tembotriona, temefos, tepa, TEPP, tepraloxidim, teralletrin, terbacilo, terbucarb, terbuclor, Terbuf, terbumeton,

terbutilazina, terbutrina, tetciclacis, tetracloroetano, Tetraclorvinfos, tetraconazol, tetradifon, tetrafluron, tetrametrin, tetrametilflutrin, tetramine, tetranactin, tetrasul, sulfato de talio, tenilclor, Zeta-cipermetrina, Tiabendazol, tiacloprid, tiadifluor, tiametoxam, tiapronilo, tiazafluron, tiazopir, ticrofos, ticiofen, tidiazimin, tidiazuron, tiencarbazona, tiencarbazone-metilo, tifensulfurón, tifensulfurón metilo, tifluzamida, tiobencarb, tiocarboxime, tioclorfenfim, tiociclam, tiociclam clorhidrato, oxalato de tiociclam, tiodiazol-cobre, tiodicarb, tiofanox, tiofluoximate, tiohempa, tiomersal, tiometon, tionacin, tiofanato, tiofanato-metilo, tioquinox, tio-semicarbazida, tiosultap, tiosultap-diamonio, tiosultap-disódico, tiosultap-monosódico, tiotepa, Tiram, turingiensin, tiadinilo, tiaojiean, tiocarbazilo, tioclorim, tioximid, tirpato, tolclofós-metilo, tolfenpirad, tolilfluanid, acetato de tolilmercurio, topramezona, tralkoxidim, tralocitrin, tralometrin, tralopirilo, 2,3,5,6-tetrafluorobencilo/Transflutrina, transpermetrin, tretamina, triacontanol, triadimefon, triadimenol, triafamona, tri-alato, triamifos, triapentenol, triarateno, triarimol, triasulfurón, triazamato, triazbutilo, triaziflam, Triazofos, triazóxido, tribenuron, tribenuron-metilo, tribufos, óxido de tributilestaño, tricamba, triclamide, triclorfón, triclormetafos-3, tricloronat, triclopir, triclopir-butotilo, triclopir-etilo, triclopir-Trietilamonio, triciclazol, tridemorf, tridifano, trietazina, trifenmorf, trifenofos, trifloxistrobina, trifloxisulfuron, trifloxisulfuron sódico, triflumizol, triflumuron, trifluralina, triflusulfuron, triflusulfuron-metilo, trifop, trifop-metilo, trifopsima, triforina, trihidroxitriazina, trimedlura, trimetacarb, trimeturon, trinexapac, trinexapac-etilo, tripreno, tripropindan, triptolide, tritac, triticonazol, tritosulfuron, trunc-llamada, uniconazol, uniconazol-P, urbacida, uredepa, valerato de, validamicina, valifenalato, valona, vamidotion, vangard, vaniliprol, vernolata, vinclozolina, warfarina, warfarina-

potasio, warfarina sódica, xiaocongliulin, xinjunan, xiwojunan, XMC, xilaclor, xilenoles, xililcarb, yishijing, zarilamid, zeatina, zengxiaoan, zeta-cipermetrina, naftenato del zinc, fosfuro de zinc, zinc tiazol, zineb, ziram, zolaprofos, zoxamida, zuomihuanglong, α-Clorohidrina, α-Ecdisona, α-multistriatin y ácido α-naftalenacético. Para más información consulte el "**COMPENDIUM OF PESTICIDE COMMON NAMES**" localizado en http://www.alanwood.net/pesticides/index.html. También consulte "**THE PESTICIDE MANUAL**" 14a Edición, editado por C D S Tomlin, copyright 2006 por el consejo de producción de cultivos británicos o sus ediciones anteriores o más recientes.

Biopesticidas

Las moléculas de fórmula uno también pueden utilizarse en combinación con uno o más biopesticidas (tal como en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial). El término "biopesticida" se utiliza para los agentes de control biológico de plagas microbianas que se aplican en forma similar a los plaguicidas químicos. Comúnmente estos son bacterianos, pero también hay ejemplos de agentes de control de hongos, incluyendo *Trichoderma spp*. y *Ampelomyces quisqualis* (un agente de control para moho de polvo de uva). Bacillu subtilis se utilizan para controlar patógenos vegetales. Las malas hierbas y los roedores también se ha controlado con agentes microbianos. Un ejemplo bien conocido insecticida es *Bacillus thuringiensis*, una enfermedad bacteriana de lepidópteros, coleópteros y dípteros. Porque tiene poco efecto en otros organismos, se considera más ecológica que los pesticidas sintéticos. Insecticidas biológicos incluyen productos basados en:

1. los hongos entomopatógenos (por ejemplo, *Metarhizium anisopliae*);

2. los nematodos entomopatógenos (e.g. *Steinernema feltiae*);

3. virus entomopatógenos (por ejemplo granulovirus *Cydia pomonella*).

Otros ejemplos de microorganismos entomopatógenos incluyen, pero no se limitan a, baculovirus, bacterias y otros organismos procariotas, hongos, protozoos y Microsproridia. Insecticidas derivados biológicamente incluyen, pero no limitado a, rotenona, veratridina, así como las toxinas microbianas; variedades de plantas resistentes o tolerantes a insectos; y los organismos modificados mediante tecnología del ADN recombinante o producir insecticidas o transportar una propiedad resistente a los insectos al organismo modificado genéticamente . En una modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden usarse con uno o más biopesticidas en el área de tratamientos de semillas y enmiendas del suelo. El Manual de agentes de Biocontrol da un informe sobre los productos de insecticida biológico disponible (y otro control basado en biología). Copping L.G. (ed.) (2004). *The Manual of Biocontrol Agents* (antes el *Biopesticide Manual*) 3a Edición. British Crop Production Council (BCPC), Farnham, Surrey RU.

Otros compuestos activos

Moléculas de fórmula uno también pueden utilizarse en combinación (tal como en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más de los siguientes:

1.3-(4-cloro-2,6-dimetilfenil)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;

2.3-(4'-cloro-2,4-dimetil[1,1'-bifenil]-3-il)-4-hidroxi-8-oxa-1-azaspiro[4,5]dec-3-en-2-ona;

3.4-[[(6-cloro-3-piridinil)metil]metilamino]-2(5*H*)-furanona;

4.4-[[(6-cloro-3-piridinil)metil]ciclopropilamino]-2(5*H*)-furanona;

5.3-cloro-*N*2-[(1*S*)-1-metil-2-(metilsulfonil)etil]-*N*1-[2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluoro-1-(trifluorometil)etil]fenil]-1,2-bencenodicarboxamida;

6.2-ciano-*N*-etil-4-fluoro-3-metoxi-bencenosulfonamida;

7.2-ciano-*N*-etil-3-metoxi-bencenosulfonamida;

8.2-ciano-3-difluorometoxi-*N*-etil-4-fluoro-bencenosulfonamida;

9.2-ciano-3-fluorometoxi-*N*-etil-bencenosulfonamida;

10.2-ciano-6-fluoro-3-metoxi-*N,N*-dimetil-bencenosulfonamida;

11.2-ciano-*N*-etil-6-fluoro-3-metoxi-*N*-metil-bencenosulfonamida;

12.2-ciano-3-difluorometoxi-*N,N*-dimetilbencenosulfon-amida;

13.3-(difluorometil)-*N*-[2-(3,3-dimetilbutil)fenil]-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida;

14.*N*-etil-2,2-dimetilpropionamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluoro-*p*-tolil) hidrazona;

15.*N*-etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropano-carboxamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluoro-*p*-tolil) hidrazona nicotina;

16.O-{(E-)-[2-(4-cloro-fenil)-2-ciano-1-(2-trifluorometilfenil)-vinil]} 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-hexahidro-imidazo[1,2-a]piridin-5-ol;

19.4-[4-clorofenil-(2-butilidina-hidrazono)metil)]fenil mesilato; y 20.N-etil-2,2-dicloro-1-metilciclopropanocarboxamida-2-(2,6-dicloro-*alfa,alfa,alfa*-trifluoro-p-tolil)hidrazona.

Mezclas sinérgicas

Las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse con ciertos compuestos activos para formar mezclas sinérgicas donde el modo de acción de estos compuestos en comparación con el modo de acción de las moléculas de fórmula uno son iguales, similares o diferentes. Ejemplos de modos de acción incluyen, pero no se limitan a: inhibidor de la acetilcolinesterasa; modulador de canal de sodio; inhibidor de la biosíntesis de quitina; GABA y antagonista del canal de cloruro activado con glutamato; GABA y agonista de canal cloruro activado con glutamato; agonista del receptor de acetilcolina; antagonista del receptor de acetilcolina; inhibidor MET I; inhibidor de ATPasa estimulado con Mg; receptores nicotínicos de la acetilcolina; disruptor de la membrana celular; disruptor de la fosforilación oxidativa y receptor de rianodina (RyRs). Generalmente, las proporciones de peso de las moléculas de fórmula uno en una

mezcla sinérgica con otro compuesto son de alrededor de 10:1 hasta cerca de 1:10, en otra modalidad de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5 y en otra modalidad de aproximadamente 3:1 y en otra modalidad de cerca de 1:1.

Formulaciones

Un pesticida es raramente conveniente para el uso en su forma pura. Es generalmente necesario añadir otras sustancias para que el pesticida pueda utilizarse en la concentración requerida y en una forma apropiada, permitiendo facilidad de aplicación, manejo, transporte, almacenamiento y actividad máxima plaguicida. Así, los pesticidas se formulan en, por ejemplo, cebos, emulsiones concentradas, polvos, concentrados emulsionables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulados, tratamientos de semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsions, tabletas, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o seco fluidos, polvos mojables y soluciones de ultra bajo volumen. Para más información sobre los tipos de formulación véase "Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System" monografía técnica n°2, 5a Edición por CropLife International (2002).

Los pesticidas se aplican más a menudo como suspensiones acuosas o emulsiones preparadas a partir de formulaciones concentradas de dichos plaguicidas. Tales formulaciones solubles en agua, suspendibles en agua o emulsionables son sólidos, generalmente conocidas como polvos mojables, gránulos dispersables en agua o líquidos generalmente conocidos como concentrados emulsionables, o suspensiones acuosas. Polvos mojables, que pueden ser compactados a gránulos dispersables en agua forma, comprenden una mezcla íntima de los plaguicidas, un portador y agente

tensoactivo. La concentración del pesticida es generalmente de alrededor del 10% a alrededor el 90% en peso. El portador es generalmente seleccionado entre las arcillas atapulgita, las arcillas de montmorillonita, las diatomeas o los silicatos purificados. Agentes tensoactivos eficaces, que comprenden desde aproximadamente el 0,5% a cerca del 10% del polvo mojable, se encuentran entre ligninas sulfonadas, naftalenosulfonatos condensados, naftalenosulfonatos, alquilbencenosulfonatos, alquil sulfatos y agentes tensoactivos no iónicos tales como aductos de óxido de etileno de alquil fenoles .

Concentrados emulsionables de pesticidas comprenden una concentración conveniente de un plaguicida, tal como de cerca de 50 a cerca de 500 gramos por litro de líquido disuelto en un portador que es un solvente miscible en agua o una mezcla de solventes orgánicos inmiscibles en agua y emulsionantes. Los solventes orgánicos útiles incluyen los compuestos aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las porciones de naftalina y olefínicas de alto punto de ebullición de petróleo tales como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos pueden usarse también, como los solventes terpénicos, incluidos los derivados de rosina, cetonas alifáticas como ciclohexanona y alcoholes complejos tales como 2-etoxietanol. Emulsionantes adecuados para concentrados emulsionables son seleccionadas de los agentes tensoactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

Suspensiones acuosas comprenden las suspensiones de los plaguicidas insolubles en agua dispersados en un portador acuoso a una concentración en el intervalo de cerca de 5% a cerca del 50% en peso. Las suspensiones se preparan por molienda fina del pesticida y mezclar vigorosamente en un portador compuesto por

agua y agentes tensoactivos. Ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales pueden también ser agregadas, para aumentar la densidad y la viscosidad del portador acuoso. A menudo es más eficaz triturar y mezclar el pesticida a la vez que se prepara la mezcla acuosa y homogeneización en un implemento como un molino de arena, molino de bolas u homogeneizador tipo pistón.

Los pesticidas también pueden ser aplicados como composiciones granulares que son especialmente útiles para aplicaciones al suelo. Composiciones granulares generalmente contienen de aproximadamente el 0.5% a cerca del 10% en peso del plaguicida, dispersado en un portador que se compone de arcilla o una sustancia similar. Tales composiciones suelen prepararse disolviendo el pesticida en un solvente adecuado y aplicarlo a un portador granular que previamente se ha formado al tamaño apropiado de la partícula adecuada, en el intervalo de acerca de 0.5 a cerca de 3 mm. Tales composiciones pueden formularse también haciendo una masa o pasta del portador y compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño de partícula granular deseada.

Polvos que contienen un pesticida se preparan mezclando íntimamente el pesticida en forma pulverizada con un portador agrícola en polvo adecuado, como arcilla de caolín, tierra de roca volcánica y similares. Los polvos pueden contener convenientemente de alrededor del 1% a cerca del 10% de los plaguicidas. Pueden aplicarse como preparación de la semilla o como una aplicación de follaje con una máquina sopladora de polvo.

Es igualmente práctico aplicar un plaguicida en forma de una solución en un solvente orgánico apropiado, generalmente aceite de petróleo, tales como los

aceites de aerosol, que son ampliamente utilizados en química agrícola.

Los pesticidas también pueden aplicarse en forma de una composición del aerosol. En estas composiciones el pesticida es disuelto o disperso en un portador, que es una mezcla propulsora de generación de presión. La composición del aerosol está empaquetada en un contenedor de la cual la mezcla se distribuye a través de una válvula de atomización.

Cebos pesticidas se forman cuando el pesticida se mezcla con la comida o un atrayente o ambos. Cuando las plagas comen la carnada también consumen el pesticida. Los cebos pueden tomar la forma de gránulos, geles, polvos fluidos, líquidos o sólidos. Pueden utilizarse en anclajes de plagas.

Los fumigantes son pesticidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y por lo tanto pueden existir como gas en concentraciones suficientes para matar plagas en el suelo o espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a la concentración y el tiempo de exposición. Se caracterizan por una buena capacidad de difusión y un acto penetrando el sistema respiratorio de la plaga o ser absorbido a través de la cutícula de la plaga. Los fumigantes son aplicados para controlar las plagas de productos almacenados bajo sábanas de prueba de gas, gas sellado habitaciones o edificios o en cámaras especiales.

Los pesticidas pueden ser microencapsulados suspendiendo el pesticida partículas o gotitas en polímeros plásticos de diversos tipos. Al alterar la química del polímero o cambiando los factores en el procedimiento, se pueden formar microcápsulas de diversos tamaños, solubilidad, espesores de pared y grados de penetración. Estos factores regulan la velocidad con la cual se libera el ingrediente

activo dentro, que a su vez, afecta al rendimiento residual, rapidez de acción y el olor del producto.

Concentrados de solución aceitosa se hacen mediante la disolución de pesticida en un solvente que tendrá el plaguicida en solución. Las soluciones de aceite de un plaguicida generalmente proporcionan una caída más rápida y la muerte de las plagas que otras formulaciones debido a que los solventes tienen una acción plaguicida y la disolución de la cubierta cerosa de la cubierta aumentando la velocidad de absorción del pesticida. Otras ventajas de las soluciones de aceite incluyen mejor estabilidad de almacenamiento, mejor penetración de las grietas y mejorar la adherencia a las superficies grasosas.

Otra modalidad es una emulsión de aceite en agua, en donde la emulsión comprende los glóbulos grasos que cuentan cada uno con una capa de cristal líquido laminar y están dispersados en una fase acuosa, en donde cada glóbulo graso comprende al menos un compuesto que es activo agrícola e individualmente está cubierto con una capa monolamelar u oligolamelar que comprende: (1) por lo menos un agente tensoactivo lipofílico no iónico, (2) agente tensoactivo hidrofílico no iónico por lo menos uno y (3) por lo menos un agente tensoactivo iónico, donde los glóbulos con un diámetro de partícula de menos de 800 nanómetros. Para obtener más información sobre la modalidad se describe en la publicación de patente US 20070027034 publicada el 01 de febrero de 2007, teniendo la solicitud de patente número de serie 11/495,228. Para facilidad de uso, esta modalidad se denominará "OIWE".

Para más información, consulte “Insect Pest Management” 2nd Edición por D. Dent, copyright CAB International (2000). Además, para obtener información

más detallada consulte “Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pests” by Arnold Mallis, 9a Edición, copyright 2004 by GIE Media Inc.

Otros componentes de la formulación

Generalmente, cuando se utilizan las moléculas descritas en la fórmula uno en una formulación, dicha formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, (esta es una lista no exhaustiva y no excluyente) humectantes, esparcidores, pegatinas, penetrantes, reguladores de pH, agentes de secuestro, agentes de reducción de deslizamiento, agentes de compatibilidad, agentes antiespumantes, agentes de limpieza y emulsionantes. Algunos componentes se describen inmediatamente.

Un agente humectante es una sustancia que cuando se añade a un líquido aumenta el poder de penetración o dispersión del líquido mediante la reducción de la tensión interfacial entre el líquido y la superficie a la que se dispersará. Agentes humectantes se utilizan para dos funciones principales en las formulaciones de agroquímicos: durante el procesamiento y fabricación para aumentar la velocidad de humectación de los polvos en agua para hacer concentrados para líquidos solubles o concentrados de suspensión; y durante la mezcla de un producto con agua en un tanque de rociado para reducir el tiempo de humectación de polvos mojables y para mejorar la penetración del agua en los gránulos dispersables en agua. Son ejemplos de agentes humectantes utilizados en polvo mojable, concentrado de suspensión y las formulaciones del gránulo dispersable en agua: lauril sulfato de sodio; sodio dioctil

sulfosuccinato; alquil fenoles etoxilados; y alcoholes alifáticos etoxilados.

Un agente de dispersión es una sustancia que se adsorbe sobre la superficie de las partículas y ayuda a preservar el estado de dispersión de las partículas y les impide la re-agregación. Agentes dispersantes se agregan a las formulaciones de agroquímicos para facilitar la dispersión y suspensión durante su fabricación y para asegurar que las partículas se redispersen en el agua en un tanque de aspersión. Son ampliamente utilizados en los polvos mojables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua. Agentes tensoactivos que se utilizan como agentes dispersantes tienen la capacidad de absorber fuertemente sobre una superficie de la partícula y proporcionar una barrera estérica o cargada de reagrupamiento de las partículas. Los agentes tensoactivos más utilizados son aniónico, no iónicos, o mezclas de los dos tipos. Para las formulaciones de polvo mojable, los agentes dispersantes más comunes son lignosulfonatos de sodio. Para concentrados en suspensión, estabilización y muy buena adsorción se obtienen usando polielectrolitos, tales como condensados de sodio naftaleno sulfonato formaldehído. Tristirilfenol ésteres de fosfato etoxilado también se utilizan. No-iónicos como condensados de óxido de alquilariletileno y copolímeros en bloque EO-PO se combinan a veces con aniónicos como agentes dispersantes para concentrados en suspensión. En los últimos años se han desarrollado nuevos tipos de agentes tensoactivos poliméricos de muy alto peso molecular como agentes dispersantes. Estos tienen una 'columna vertebral' hidrofóbica muy larga y un gran número de cadenas de óxido de etileno formando los 'dientes' de un agente tensoactivo 'peine'. Estos polímeros de alto peso molecular pueden dar muy buena estabilidad a largo plazo a concentrados en

suspensión porque la columna vertebral hidrofóbica tienen muchos puntos de anclaje en las superficies de la partícula. Ejemplos de dispersantes utilizados en formulaciones de agroquímicas son: lignosulfonatos de sodio; condensados sodio naftaleno sulfonato formaldehído; ésteres de fosfato etoxilado tristirilfenol; etoxilados de alcohol alifático; alquil etoxilados; copolímeros en bloque EO-PO; y copolímeros de injerto.

Un agente emulsionante es una sustancia que estabiliza la suspensión de gotitas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsionante los dos líquidos se separan en dos fases líquidas inmiscibles. Las mezclas de emulsionante más comúnmente usados contienen alquilfenol o alcohol alifático con doce o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en el aceite del ácido dodecilbencenosulfónico. Un intervalo de valores de equilibrio ("HLB") hidrófilo-lipófilo de 8 a 18 normalmente proporcionará buenas emulsiones estables. Estabilidad de la emulsión a veces puede mejorarse mediante la adición de una pequeña cantidad de un agente tensoactivo de copolímero de bloque EO-PO.

Un agente de solubilización es un agente tensoactivo que forma micelas en agua con concentraciones superiores a la concentración micelar crítica. Las micelas entonces son capaces de disolver o solubilizar los materiales insolubles en agua dentro de la parte hidrofóbica de la micela. Los tipos de agentes tensoactivos que se utilizan generalmente para la solubilización son no-iónicos, sorbitán monooleatos, etoxilados de sorbitan monooleato y ésteres metílicos de oleato.

A veces se utilizan agentes tensoactivos, ya sea solo o con otros aditivos tales como minerales o aceites vegetales como adyuvantes para mezclas de tanque de rociado para mejorar el rendimiento biológico del pesticida en el objetivo. Los tipos de

agentes tensoactivos utilizados para biomejoramiento dependen generalmente de la naturaleza y modo de acción del plaguicida. Sin embargo, son a menudo no-iónicos tales como: alquil etoxilados; etoxilados alcohol alifático lineal; etoxilados de amina alifática.

Un portador o diluyente en una formulación agrícola es un material añadido a los pesticidas para dar un producto de la fuerza necesaria. Los portadores son generalmente materiales con alta capacidad de absorción, mientras que los diluyentes suelen ser materiales con baja capacidad de absorción. Los portadores y diluyentes se utilizan en la formulación de polvos, polvos mojables, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los solventes orgánicos se utilizan principalmente en la formulación de concentrados emulsionables, emulsiones de aceite en el agua, suspoemulsiones y formulaciones de ultra bajo volumen y en menor medida, las formulaciones granulares. A veces se utilizan mezclas de solventes. Los primeros grupos principales de solventes son aceites parafinicos alifáticos como queroseno o parafina refinada. El segundo grupo principal (y el más común) se compone de los solventes aromáticos como el xileno y fracciones de peso molecular mayor de solventes aromáticos C9 y C10. Hidrocarburos clorados son útiles como co-solventes para prevenir la cristalización de los plaguicidas cuando la formulación se emulsiona en agua. Alcoholes se utilizan a veces como cosolventes para aumentar el poder solvente. Otros solventes pueden incluir aceites vegetales, aceites de semillas y ésteres de aceites vegetales y de semillas.

Agentes espesantes o gelificantes se utilizan principalmente en la

formulación de concentrados en suspensión, emulsiones y suspoemulsiones para modificar las propiedades de reología o de flujo del líquido y para prevenir la separación y sedimentación de las partículas dispersas o gotas. Agentes anti-sedimentación, gelificación y espesamiento generalmente se dividen en dos categorías, es decir particulados insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de concentrado en suspensión usando arcillas y sílices. Ejemplos de estos tipos de materiales, incluyen, pero no se limitan a, atapulgita, bentonita, silicato de magnesio y aluminio y montmorilonita. Durante muchos años polisacáridos solubles en agua se han utilizado como agentes gelificantes de espesamiento. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son extractos naturales de semillas y algas o derivados sintéticos de la celulosa. Ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero no se limitan a, goma de guar; goma de la haba de langosta; carrageenano; alginatos; metil celulosa; carboximetilcelulosa sódica (SCMC); celulosa hidroxietílica (HEC). Otros tipos de agentes anti-sedimentación se basan en almidones modificados, poliacrilatos, alcohol de polivinilo y óxido de polietileno. Otro buen agente anti-asentamiento es la goma xantana.

Microorganismos pueden causar deterioro de productos formulados. Por lo tanto agentes de conservación se utilizan para eliminar o reducir su efecto. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no se limitan a: ácido propiónico y su sal de sodio; ácido sórbico y sus sales de sodio o de potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; sal sódica de ácido p-hidroxibenzoico; p-hidroxibenzoato de metilo; y 1,2-benzisotiazolin-3-ona (BIT).

La presencia de agentes tensoactivos a menudo causa que las

formulaciones a base de agua formen espuma durante las operaciones de mezclado en la producción y en la aplicación a través de un tanque de rociado. Con el fin de reducir la tendencia a hacer espuma, agentes antiespumantes se agregan a menudo durante la etapa de producción o antes del llenado en botellas. En general, existen dos tipos de agentes antiespumantes, a saber, siliconas y no siliconas. Las siliconas son emulsiones acuosas generalmente de dimetil polisiloxano, mientras que los agentes antiespumantes no-silicona son aceites insolubles en agua, como el octanol y nonanol o sílice. En ambos casos, la función del agente antiespuma es desplazar el agente tensoactivo de la interfaz de aire y agua.

Los agentes "verdes" (por ejemplo, adyuvantes, agentes tensoactivos, solventes) pueden reducir la huella ambiental global de las formulaciones de protección de cultivos. Agentes verdes son biodegradables y generalmente derivados de fuentes naturales y/o sostenibles, por ejemplo, plantas y fuentes animales. Ejemplos concretos son: aceites vegetales, semillas, aceites y ésteres, también poliglucósidos de alquilo alcoxilados.

Para información adicional, véase “Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations” editado por D.A. Knowles, copyright 1998 by Kluwer Academic Publishers. También véase “Insecticides in Agriculture and Environment – Retrospects and Prospects” by A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, and R. Perry, copyright 1998 por Springer-Verlag.

Plagas

En general, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar

las plagas, por ejemplo escarabajos, tijeretas, cucarachas, moscas, áfidos, escamas, moscas blancas, saltahojas, hormigas, avispas, termitas, polillas, mariposas, los piojos, saltamontes, langostas, grillos, pulgas, trips, bristletails, ácaros, garrapatas, nematodos y sínfilos.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas en el Phyla Nematoda y Arthropoda.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar plagas en Subphyla Chelicerata, Myriapoda, y/o Hexapoda.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas en las clases de Arachnida, Symphyla o Insecta.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas de la orden Anoplura. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Haematopinus* spp., *Hoplopleura* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., y *Polyplax* spp. 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Coleoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides* spp., *Agriotes* spp., *Anthonomus* spp., *Apion* spp., *Apogonia* spp., *Aulacophora* spp., *Bruchus* spp., *Cerosterna* spp., *Cerotoma* spp., *Ceutorhynchus* spp., *Chaetocnema* spp., *Colaspis* spp., *Ctenicera* spp., *Curculio* spp., *Cyclocephala* spp., *Diabrotica* spp., *Hypera* spp.,

Ips spp., *Lyctus* spp., *Megascelis* spp., *Meligethes* spp., *Otiorhynchus* spp., *Pantomorus* spp., *Phyllophaga* spp., *Phyllotreta* spp., *Rhizotrogus* spp., *Rhynchites* spp., *Rhynchophorus* spp., *Scolytus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sitophilus* spp., y *Tribolium* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acanthoscelides obtectus, Agrilus planipennis, Anoplophora 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 adspersus, 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, Phyllophaga cuyabana, Popillia japonica, Prostephanus truncatus, Rhyzopertha dominica,, Sitona lineatus, Sitophilus granarius, Sitophilus oryzae, Sitophilus zeamais, Stegobium paniceum, Tribolium castaneum, Tribolium confusum, Trogoderma variabile,* y *Zabrus tenebrioides.*

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Dermaptera.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para

controlar las plagas del orden Blattaria. 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Diptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, 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., *Phorbia* spp., *Tabanus* spp., y *Tipula* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Agromyza frontella*, *Anastrepha suspensa*, *Anastrepha ludens, Anastrepha obliqa, Bactrocera cucurbitae*, *Bactrocera dorsalis*, *Bactrocera invadens, Bactrocera zonata, Ceratitis capitata*, *Dasineura brassicae*, *Delia platura*, *Fannia canicularis*, *Fannia scalaris*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans*, *Hypoderma lineatum*, *Liriomyza brassicae, Melophagus 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Hemiptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrophora* 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., *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. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Acrosternum hilare*, *Acyrthosiphon 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*, *Icerya purchasi*, *Idioscopus nitidulus*, *Laodelphax striatellus*, *Leptocorisa oratorius, Leptocorisa varicornis, Lygus hesperus*, *Maconellicoccus hirsutus, Macrosiphum euphorbiae*, *Macrosiphum granarium*, *Macrosiphum rosae*, *Macrosteles quadrilineatus*, *Mahanarva frimbiolata, Metopolophium dirhodum*, *Mictis longicornis, Myzus persicae*, *Nephotettix cinctipes*, *Neurocolpus longirostris, Nezara viridula, Nilaparvata lugens*, *Parlatoria pergandii*, *Parlatoria ziziphi*, *Peregrinus maidis*, *Phylloxera vitifoliae*, *Physokermes piceae*,, *Phytocoris californicus, Phytocoris relativus, Piezodorus guildinii, Poecilocapsus 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Hymenoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, 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. 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Isoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, 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. 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Lepidoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, 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., *Helicoverpa* 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. 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, Ecdytolopha aurantianum, Elasmopalpus lignosellus*, *Ephestia cautella*, *Ephestia elutella*, *Ephestia kuehniella*, *Epinotia aporema, Epiphyas postvittana, Erionota thrax*, *Eupoecilia ambiguella*, *Euxoa auxiliaris*, *Grapholita molesta*, *Hedylepta indicata*, *Helicoverpa armigera*, *Helicoverpa zea*, *Heliothis virescens, Hellula undalis*, *Keiferia lycopersicella*, *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*, *Oxydia vesulia, Pandemis cerasana*, *Pandemis heparana*, *Papilio demodocus, Pectinophora gossypiella*, *Peridroma saucia*, *Perileucoptera coffeella*, *Phthorimaea operculella*, *Phyllocnistis citrella, Pieris rapae*, *Plathypena scabra, Plodia interpunctella*, *Plutella xylostella*, *Polychrosis viteana*, *Prays endocarpa, Prays oleae*, *Pseudaletia unipuncta, Pseudoplusia includens*, *Rachiplusia nu, Scirpophaga 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 pyrina*.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Mallophaga. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Anaticola* spp., *Bovicola* spp., *Chelopistes* spp., *Goniodes* spp., *Menacanthus* spp., y *Trichodectes* spp. 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 stramineus*, *Menopon gallinae,* y *Trichodectes canis*.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Orthptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Melanoplus* spp., y *Pterophylla* spp. 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Siphonaptera. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Ceratophyllus gallinae, Ceratophyllus niger, Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, y *Pulex irritans*.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Thysanoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, Caliothrips spp., Frankliniella spp., *Scirtothrips* spp., y *Thrips* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares 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 modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Thysanura. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Lepisma* spp. y *Thermobia* spp.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Acarina. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Acarus* spp., *Aculops* spp., *Boophilus* spp., *Demodex* spp., *Dermacentor* spp., *Epitrimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp., *Panonychus* spp., *Rhizoglyphus* spp., y *Tetranychus* spp. 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*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Eotetranychus carpini*, *Notoedres cati, Oligonychus coffeae, Oligonychus ilicis, Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus, Rhipicephalus sanguineus*, *Sarcoptes scabiei*, *Tegolophus perseaflorae, Tetranychus urticae*, y *Varroa destructor*.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Symphyla. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Scutigerella immaculata*.

En otra modalidad, las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para controlar las plagas del orden Nematoda. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no se limita a, *Aphelenchoides* spp., *Belonolaimus* spp., *Criconemella* spp., *Ditylenchus* spp., *Heterodera* spp., *Hirschmanniella* spp., *Hoplolaimus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., y *Radopholus* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a, *Dirofilaria immitis*, *Heterodera zeae, Meloidogyne incognita, Meloidogyne javanica, Onchocerca volvulus*, *Radopholus similis, y Rotylenchulus reniformis*.

Para obtener información adicional consulte “HANDBOOK OF PEST CONTROL – THE BEHAVIOR, LIFE HISTORY, AND CONTROL OF HOUSEHOLD PESTS” por Arnold Mallis, 9a Edición, copyright 2004 by GIE Media Inc.

Aplicaciones

Las moléculas de fórmula uno se utilizan generalmente en cantidades de

aproximadamente 0.01 gramos por hectárea a cerca de 5000 gramos por hectárea para proporcionar un control. Cantidades de cerca de 0.1 gramos por hectárea a cerca de 500 gramos por hectárea son generalmente preferidos, y cantidades desde aproximadamente 1 gramo por hectárea hasta unos 50 gramos por hectárea son generalmente más preferidos.

El área a la cual se aplica una molécula de fórmula uno puede ser cualquier área habitada (o tal vez habitado o atravesada por) una de las plagas, por ejemplo: donde crecen los cultivos, árboles, frutas, cereales, especies forrajeras, vides, césped y plantas ornamentales; dónde residen los animales domesticados; el interior o las superficies exteriores de los edificios (por ejemplo, lugares donde se almacenan los granos), los materiales de construcción utilizados en la construcción (por ejemplo, madera impregnada) y el suelo alrededor de los edificios. Áreas de cultivo particulares para usar una molécula de fórmula uno incluyen áreas donde manzanas, maíz, girasol, algodón, soja, canola, trigo, arroz, sorgo, cebada, avena, papas, naranjas, alfalfa, lechuga, fresas, tomates, pimientos, crucíferas, peras, tabaco, almendras, remolachas, frijoles y otros cultivos valiosos están creciendo o las semillas mismas van a ser plantadas. También es ventajoso usar sulfato de amonio con una molécula de fórmula uno cuando cultivo de varias plantas.

El control de plagas generalmente significa que las poblaciones de plagas, la actividad de plagas o ambos, se ha reducido en un área. Esto puede venir cuándo: las poblaciones de plagas son repelidas desde un área; cuando las plagas están incapacitadas en o alrededor de un área; o las plagas son exterminadas, en todo o en parte, en o alrededor de un área. Por supuesto, puede ocurrir una combinación de

estos resultados. Generalmente, las poblaciones de plagas, actividad o ambos son deseablemente reducidas más del cincuenta por ciento, preferiblemente más del 90 por ciento. Generalmente, la zona no está en o sobre un ser humano; en consecuencia, el locus es generalmente un área no-humana.

Las moléculas de la fórmula uno pueden utilizarse en mezclas, aplicadas simultáneamente o secuencialmente, solos o con otros compuestos para mejorar el vigor de la planta (por ejemplo para cultivar un mejor sistema de raíz para soportar mejor las condiciones estresantes de cultivo). Tales otros compuestos son, por ejemplo, los compuestos que modulan los receptores de etileno de planta, en particular 1-metilciclopropeno (también conocido como 1-MCP). Además, estas moléculas pueden utilizarse durante momentos cuando la actividad de plagas es baja, como antes que las plantas crezcan comienzan a producir valiosas materias primas agrícolas. Tales tiempos incluyen la siembra temprana cuando la presión de plagas es generalmente baja.

Las moléculas de fórmula uno pueden aplicarse a las porciones foliares y fructificación de las plantas para el control de plagas. Las moléculas entrarán en contacto directo con la plaga, o la plaga consumirá el pesticida al comer hojas, fruta masa o extraer savia, que contiene el plaguicida. Las moléculas de fórmula uno también pueden ser aplicadas al suelo, y cuando se aplica de esta manera, las plagas de alimentación de raíz y tallo pueden controlarse. Las raíces pueden absorber una molécula tomándola en las porciones foliares de la planta para controlar el masticado del suelo y plagas de alimentación de savia.

Por lo general, con cebos, los cebos son colocados en el suelo donde, por

ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con, o ser atraídos a la carnada. Los cebos también pueden aplicarse a una superficie de un edificio, (horizontal, vertical o inclinado superficie) donde, por ejemplo, las hormigas, termitas, cucarachas y moscas, pueden entrar en contacto, o ser atraídos a la carnada. Los cebos pueden constar de una molécula de fórmula uno.

Las moléculas de fórmula uno pueden ser encapsuladas dentro, o colocadas en la superficie de la cápsula. El tamaño de las cápsulas puede variar de tamaño nanométrico (sobre 100-900 nanómetros de diámetro) de tamaño micrométrico (aproximadamente de 10-900 micras de diámetro).

Debido a la capacidad única de los huevos de algunas plagas de resistirse a ciertos pesticidas, aplicaciones repetidas de las moléculas de fórmula uno pueden ser deseables para el control de las larvas recién emergidas.

El movimiento sistémico de plaguicidas en las plantas puede ser utilizado para controlar plagas en una porción de la planta mediante la aplicación (por ejemplo, un área de rociadura) las moléculas de fórmula uno a una porción diferente de la planta. Por ejemplo, el control de insectos de alimentación foliar puede lograrse mediante riego por goteo o aplicación de surco, por tratamiento del suelo con alto flujo del suelo por ejemplo antes o después de la siembra, o por el tratamiento de las semillas de una planta antes de la plantación.

El tratamiento de semilla puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas plantas modificadas genéticamente para expresar características especializadas germinarán. Ejemplos representativos son las expresión de proteínas tóxicas para las plagas invertebradas, como Bacillus thuringiensis u otras toxinas

insecticidas, aquellos expresando su resistencia a los herbicidas, como la semilla "lglifosato isto" o aquellos con genes extranjeros "apilados" expresando las toxinas insecticidas, resistencia a los herbicidas, mejora de la nutrición, resistencia a la sequía o cualquier otro rasgo beneficioso. Además, estos tratamientos de semillas con las moléculas de fórmula uno pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para soportar mejor las condiciones de cultivo estresantes. Esto resulta en una planta más sana, más vigorosa, que puede conducir a mayores rendimientos en época de cosecha. En general, aproximadamente 1 gramo de las moléculas de fórmula uno a aproximadamente 500 gramos por 100,000 semillas se espera que proporcione buenos beneficios, cantidades de cerca de 10 gramos a cerca de 100 gramos por 100,000 semillas se espera que proporcione mejores beneficios y cantidades desde unos 25 gramos hasta unos 75 gramos por 100,000 semillas se espera que proporcione beneficios aún mejores.

Debería ser evidente que las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse sobre, en o alrededor de las plantas modificadas genéticamente para expresar características especializadas, tales como Bacillus thuringiensis u otras toxinas insecticidas, o aquellos expresando su resistencia a los herbicidas o aquellos con genes extranjeros "apilados" expresando las toxinas insecticidas, resistencia a los herbicidas, incremento de nutrición o cualquier otro rasgo beneficioso.

Las moléculas de fórmula uno pueden utilizarse para el control de endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina veterinaria o en el campo de mantenimiento de animales no humanos. Las moléculas de fórmula uno son aplicadas, tales como por la administración oral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas,

bebidas, gránulos, por uso cutáneo en forma de, por ejemplo, inmersión, pulverización, vaciado, manchado, y polvo y por la administración parenteral en forma de, por ejemplo, una inyección

Las moléculas de fórmula uno también pueden emplear ventajosamente en el mantenimiento de ganado, por ejemplo, ganado, ovejas, cerdos, pollos y gansos. También pueden ser empleados ventajosamente en animales domésticos tales como, caballos, perros y gatos. Plagas particulares de control serían las pulgas y garrapatas que son fastidiosos para estos animales. Formulaciones adecuadas son administradas por vía oral a los animales con el agua potable o la alimentación. La dosis y formulaciones adecuadas dependen de la especie.

Las moléculas de fórmula uno también pueden usarse para controlar gusanos parásitos, especialmente del intestino, en los animales mencionados.

Las moléculas de fórmula uno también pueden ser empleadas en los métodos terapéuticos para el cuidado de la salud humana. Estos métodos incluyen, pero se limitan a, la administración oral en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, gránulos y por uso cutáneo.

Las plagas de todo el mundo han migrado a nuevos entornos (para tales plagas) y posteriormente convertirse en una nueva especie invasora en dicho nuevo entorno. Las moléculas de la fórmula uno podrán usarse en esas nuevas especies invasoras para controlarlos en un nuevo entorno.

Las moléculas de fórmula uno también pueden ser utilizadas en una zona donde crecen plantas, tales como cultivos, (por ejemplo, pre-plantación, siembra, cosecha previa) y donde hay niveles bajos (incluso sin presencia real) de las plagas

que comercialmente pueden dañan tales plantas. El uso de estas moléculas en esa zona es en beneficio de las plantas que se cultivan en la zona. Tales beneficios, puede incluir, pero no se limitan a, mejorar la salud de una planta, mejora el rendimiento de la planta (por ejemplo, aumento de la biomasa y/o mayor contenido de ingredientes valiosos), mejorar el vigor de planta (por ejemplo, crecimiento vegetal mejorado y/o hojas verdes), mejorar la calidad de una planta (por ejemplo, contenido mejorado o composición de ciertos ingredientes) y mejorar la tolerancia al estrés biótico y/o abiótico de la planta.

Antes que un pesticida pueda ser utilizado o vendido comercialmente, tales pesticidas experimentan procedimientos de evaluación extensa por diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Los requerimientos de datos voluminosos son especificados por las autoridades reguladoras y deben abordarse a través de la generación de datos y presentación por el registrador del producto o por un tercero en nombre del registrador del producto, a menudo utilizando un ordenador con una conexión a la World Wide Web. Estas autoridades gubernamentales entonces revisaron dichos datos y si se concluye una determinación de la seguridad, proporcionan el potencial usuario o vendedor con aprobación de registro de productos. Después de eso, en esa localidad donde el registro del producto es concedido y apoyado, el tal usuario o vendedor puede usar o vender dichos plaguicidas.

Una molécula según la fórmula uno puede analizarse para determinar su eficacia contra las plagas. Además, el modo de acción puede realizarse para determinar si la molécula tiene un diferente modo de acción que otros pesticidas.

Posteriormente, estos datos adquiridos pueden difundirse, tales como Internet, a terceras personas

Los títulos en este documento son únicamente para su comodidad y no deben utilizarse para interpretar cualquier porción de los mismos.

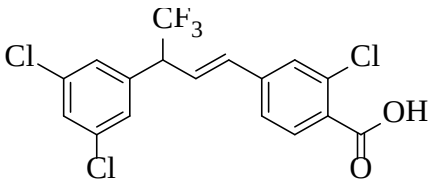
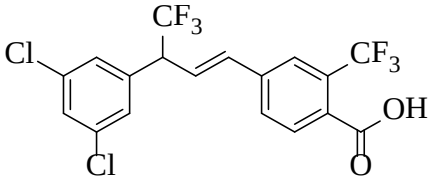
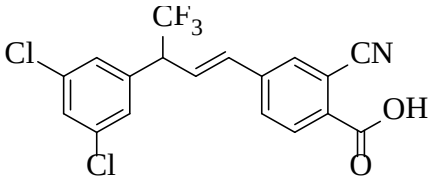
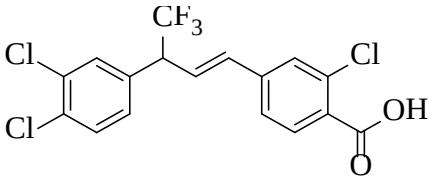
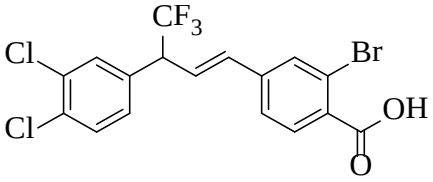
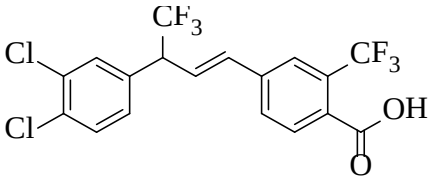
SECCIÓN DE CUADROS

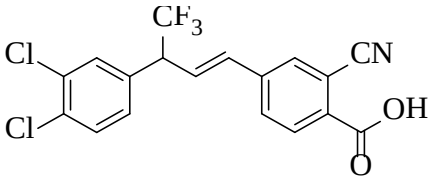
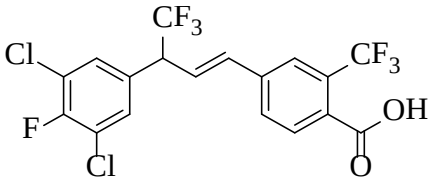
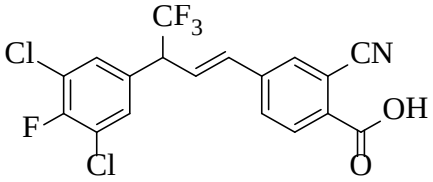
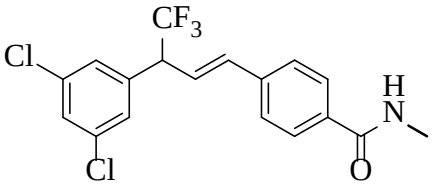
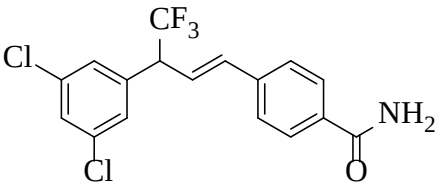
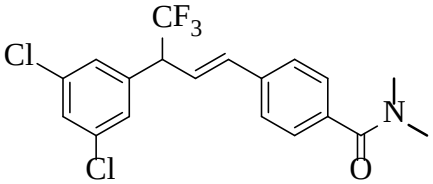
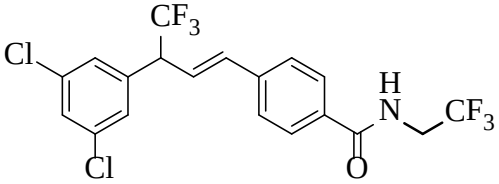
Cuadro de Clasificación BAW & CEW	
% Control (o Mortalidad)	**Clasificación**
50-100	A
Más de 0 – Menos de 50	B
No Probado	C

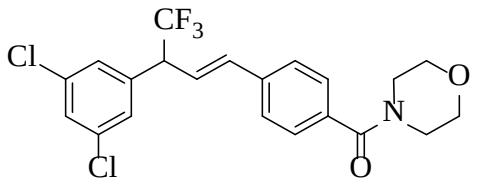
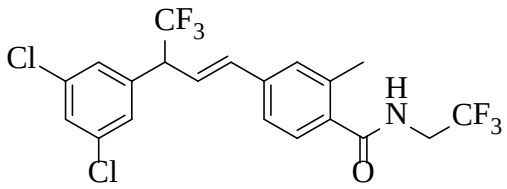
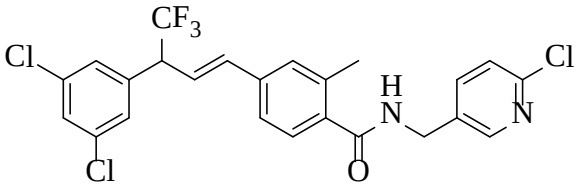
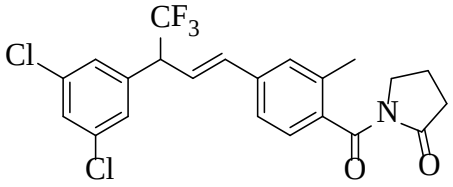
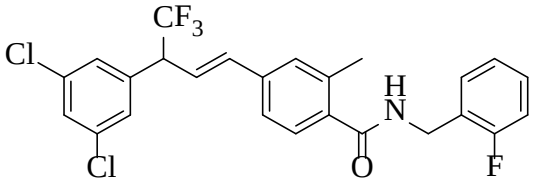
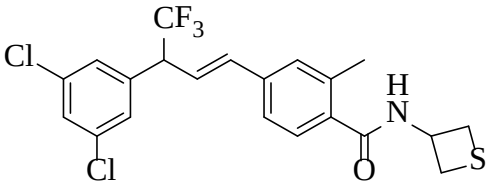
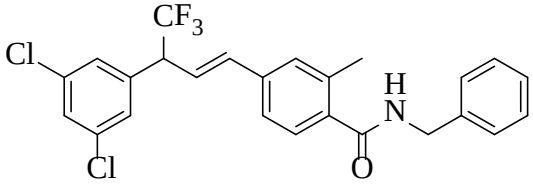
GPA Clasificación Cuadro	
% Control (o Mortalidad)	**Clasificación**
80-100	A
Más de 0 – Menos de 80	B
No Probado	C

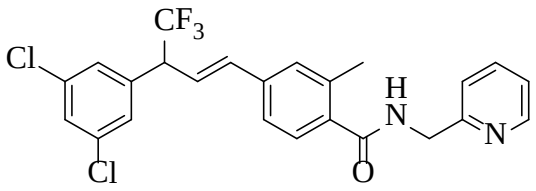
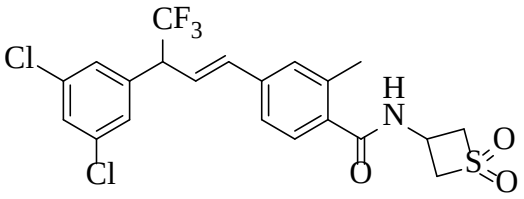
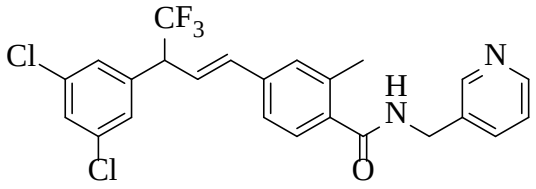
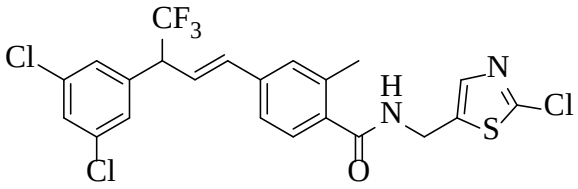
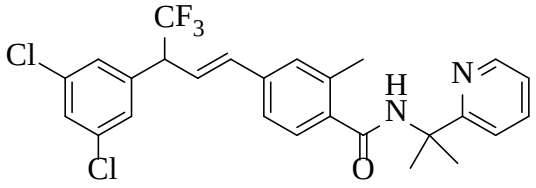
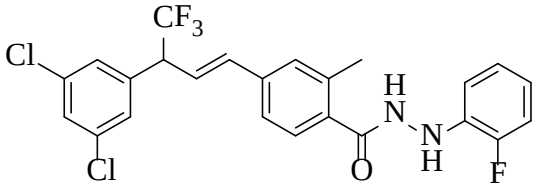
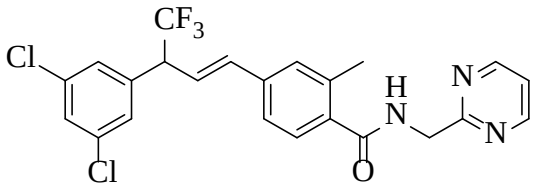
CUADRO 1

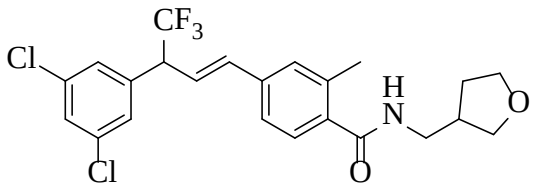
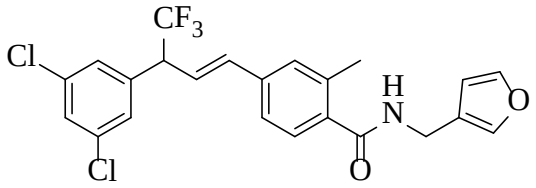
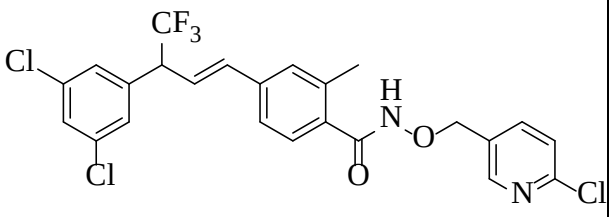
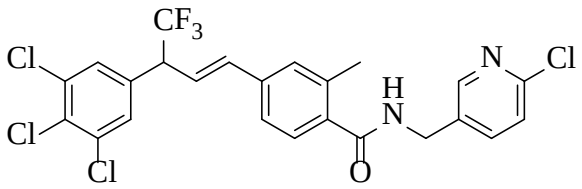
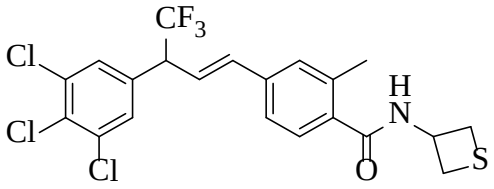
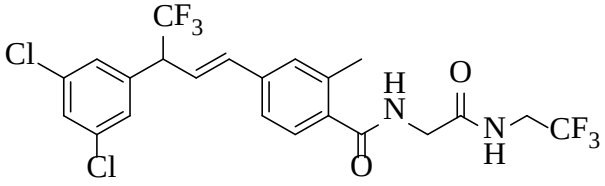
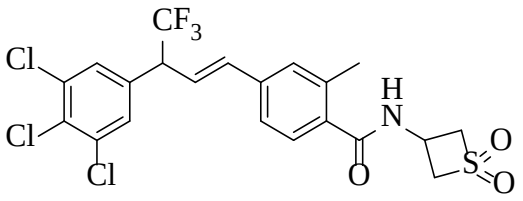
Estructuras para Compuestos

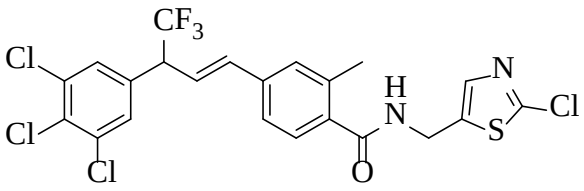
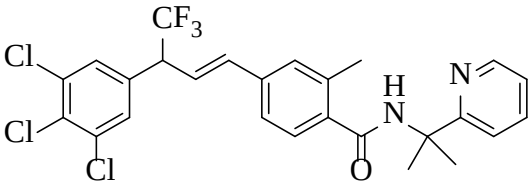
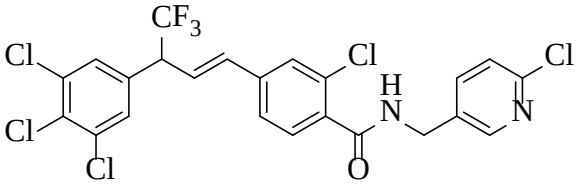
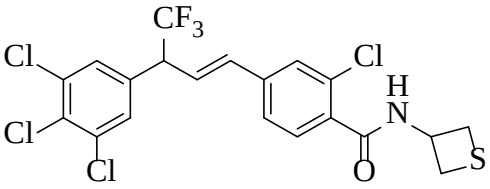
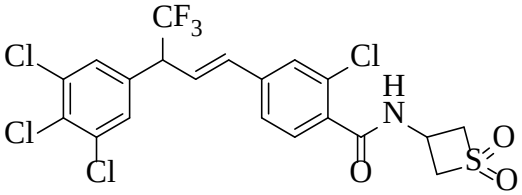
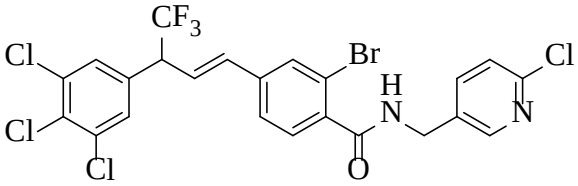
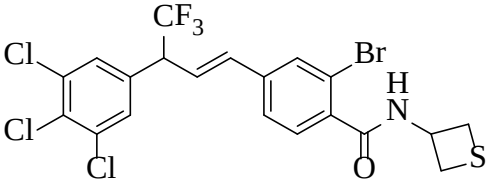
Número de Compuesto	Estructura
AI34	
AI36	
AI37	
AI38	
AI39	
	

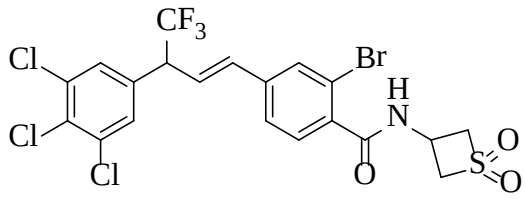
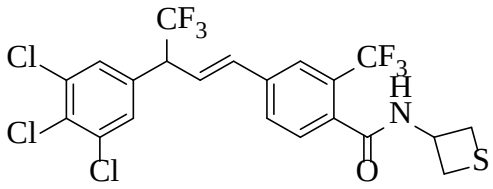
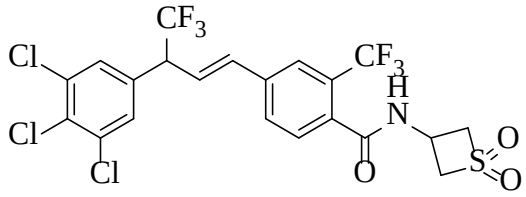
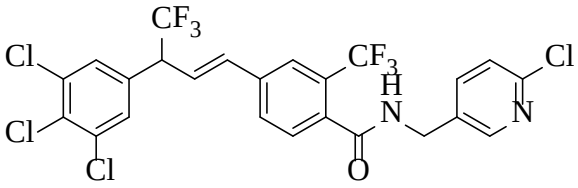
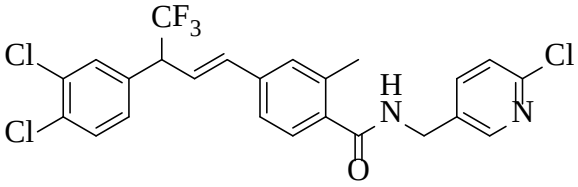
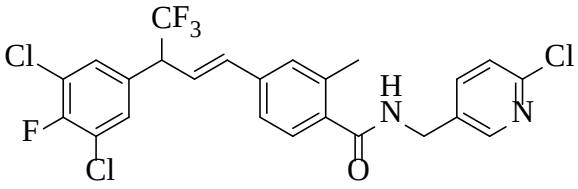
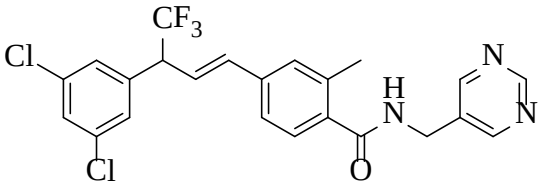
AI41	
AI44	
AI45	
AC1	
AC2	
AC3	
	

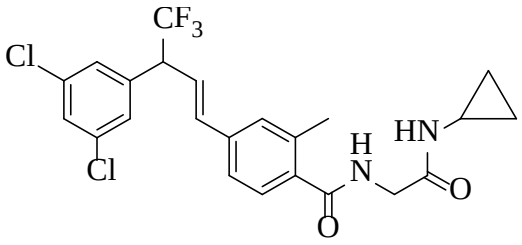
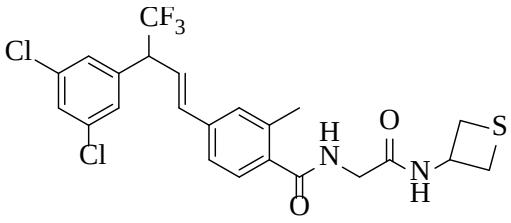
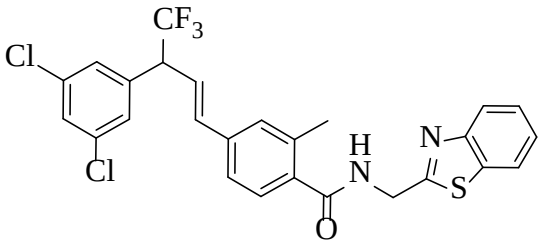
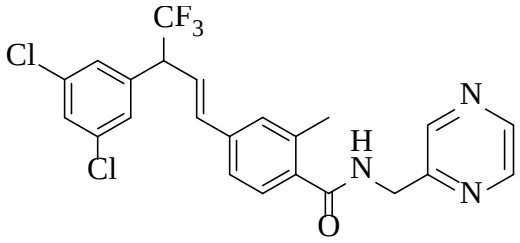
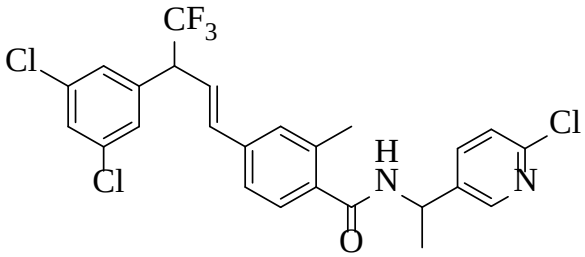
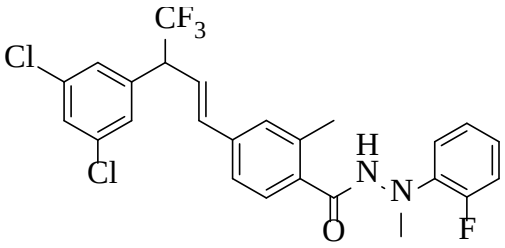
AC5	
AC6	
AC7	
AC8	
AC9	
AC10	
	

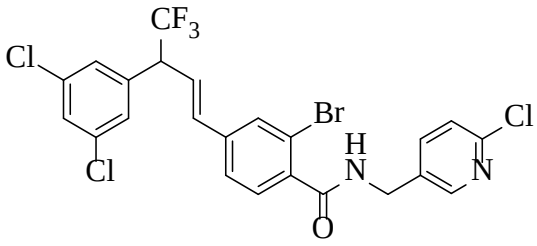
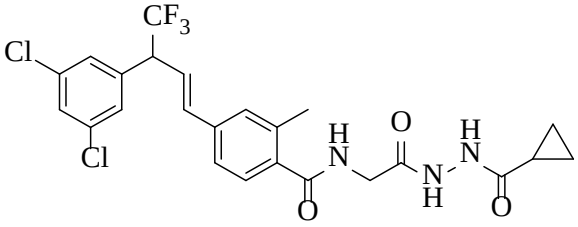
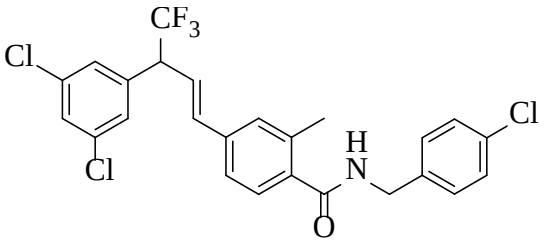
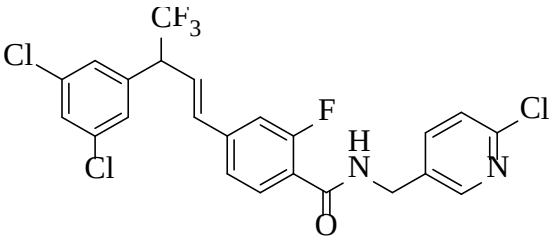
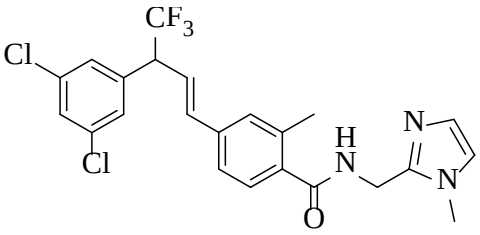
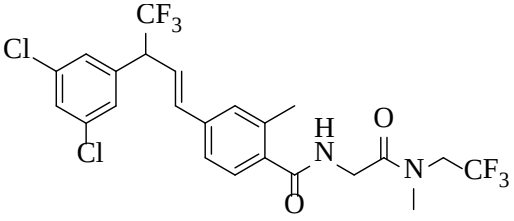
AC12	
AC13	
AC14	
AC15	
AC16	
AC17	
	

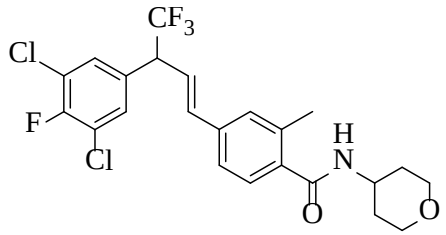
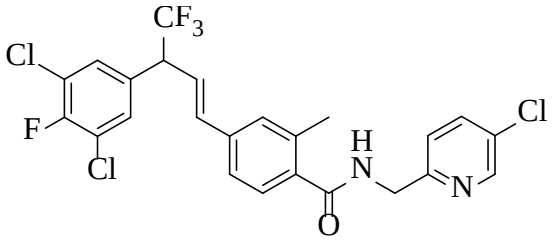
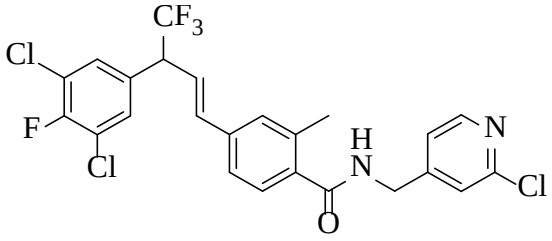
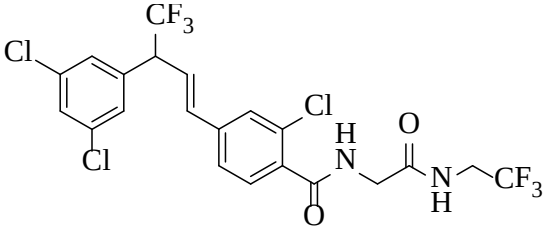
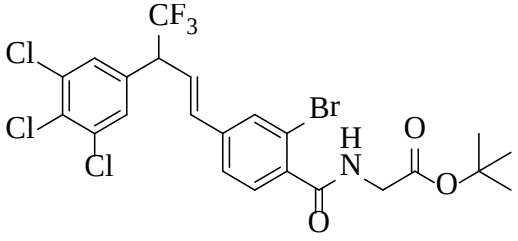
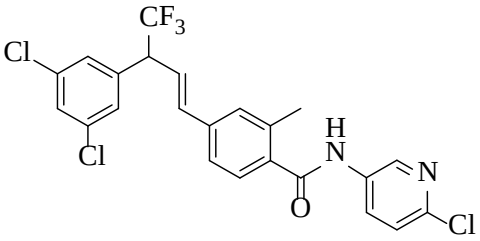
AC19	
AC20	
AC21	
AC22	
AC23	
AC24	
	

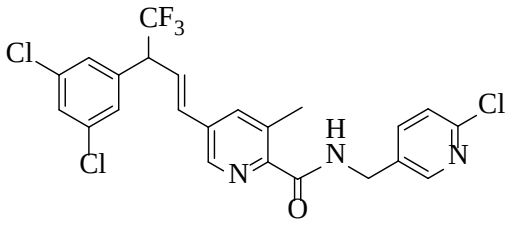
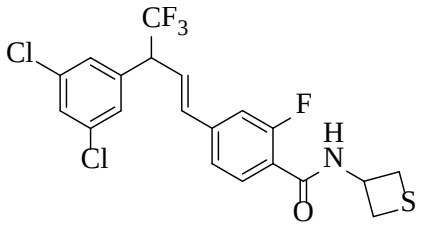
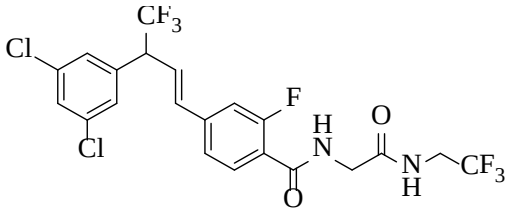
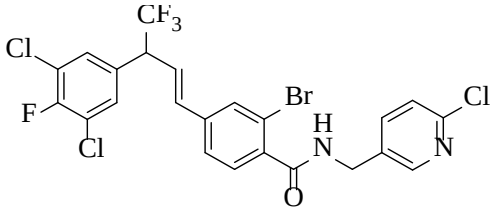
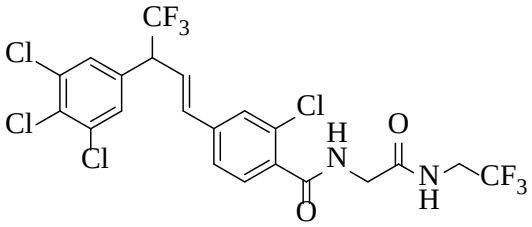
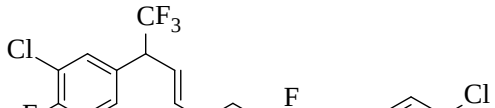
AC26	
AC27	
AC28	
AC29	
AC30	
AC31	
	

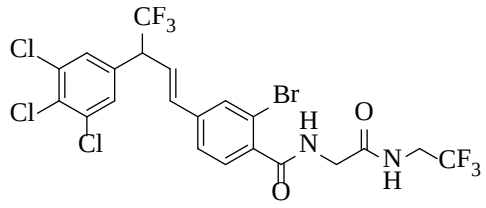
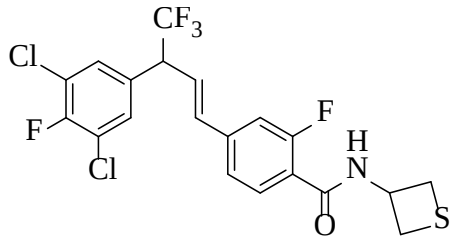
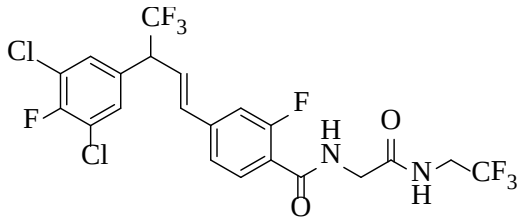
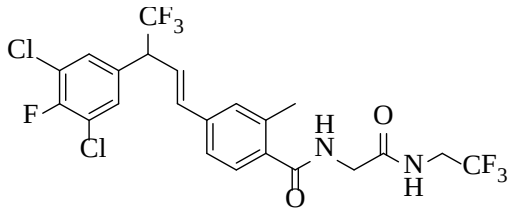
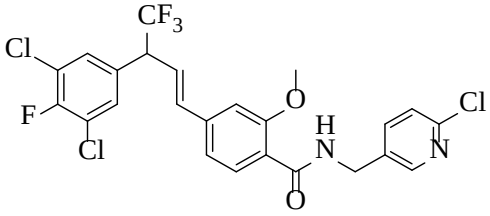
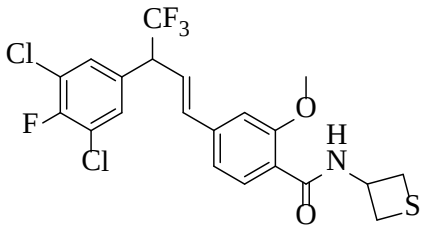
AC33	
AC34	
AC35	
AC36	
AC37	
AC38	
	

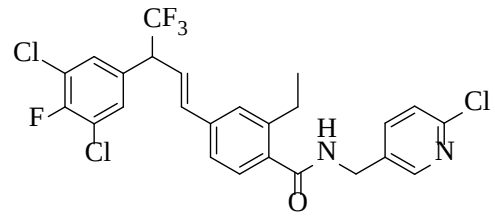
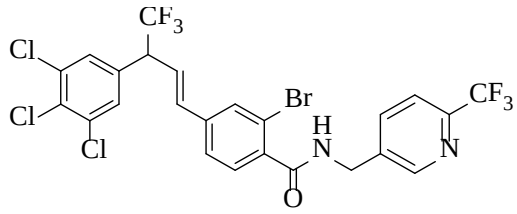
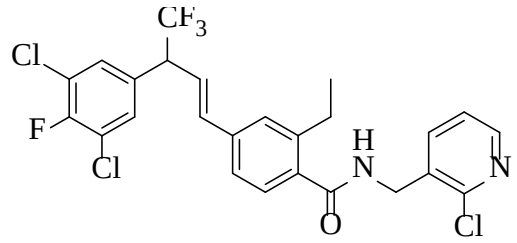
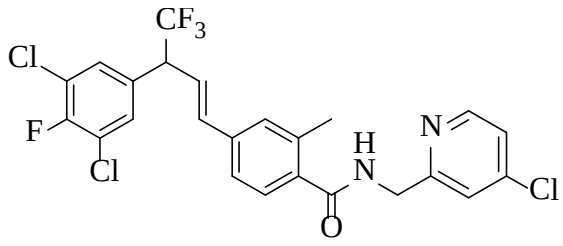
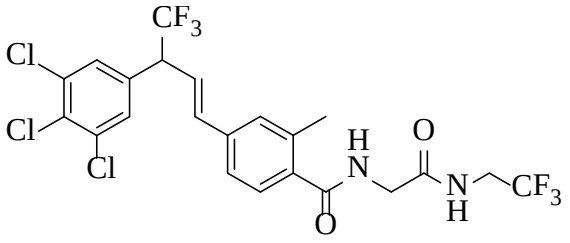
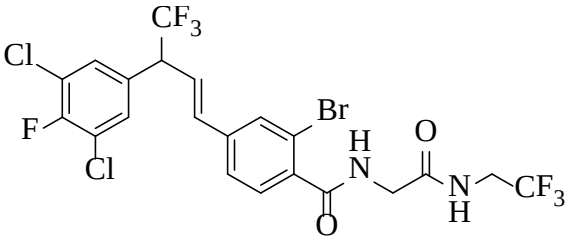
AC40	
AC41	
AC42	
AC43	
AC44	
AC45	

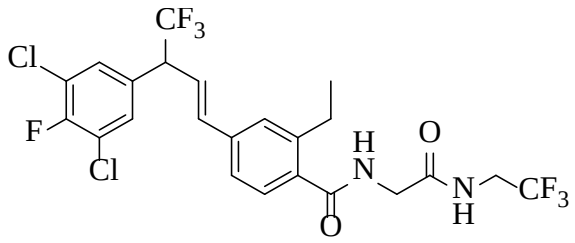
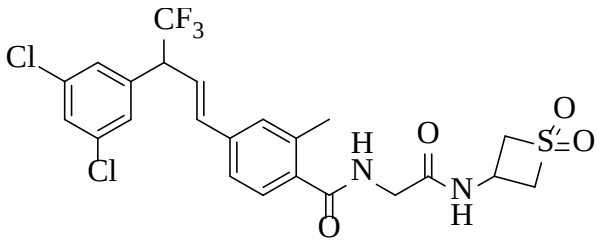
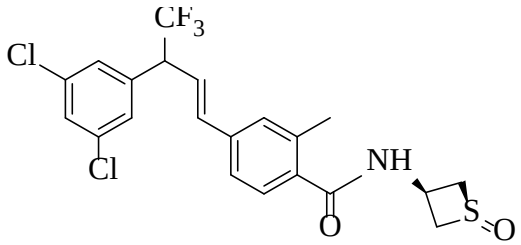
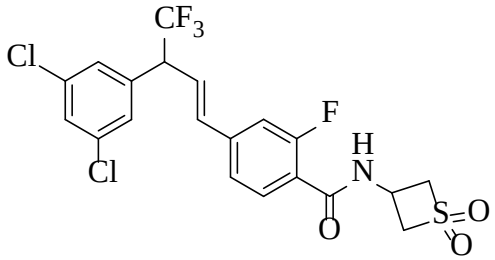
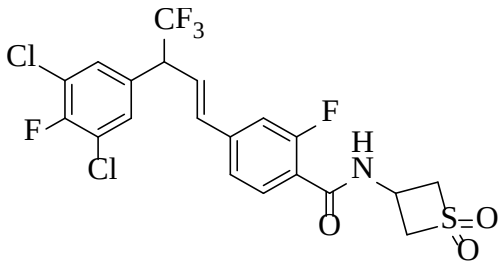
AC46	
AC47	
AC48	
AC49	
AC50	
	

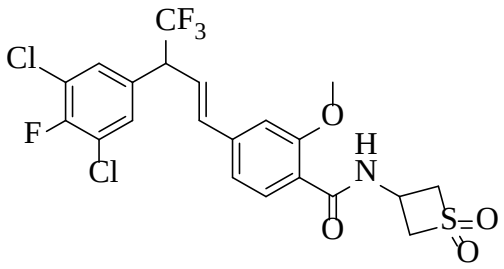
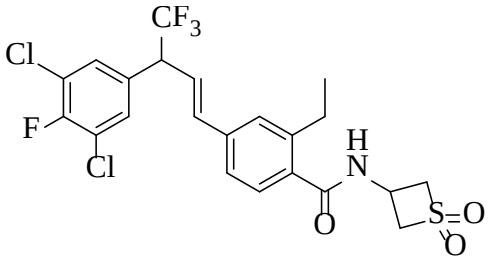
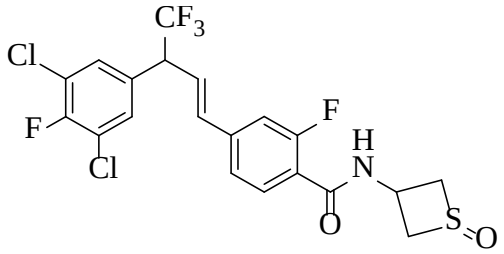
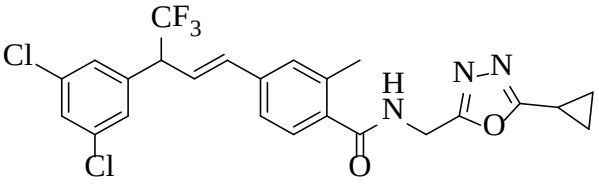
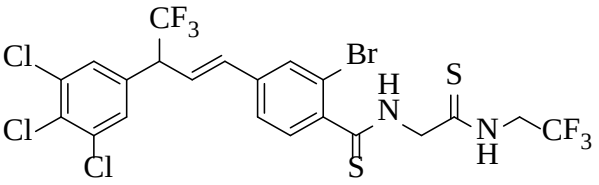
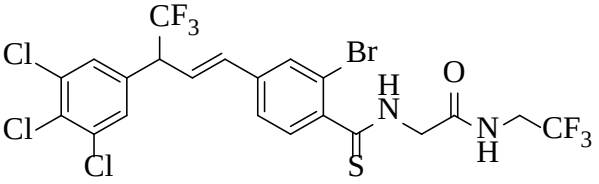
AC52	
AC53	
AC54	
AC57	
AC58	
	

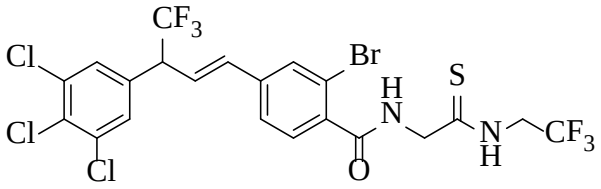
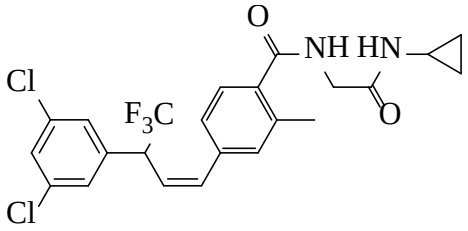
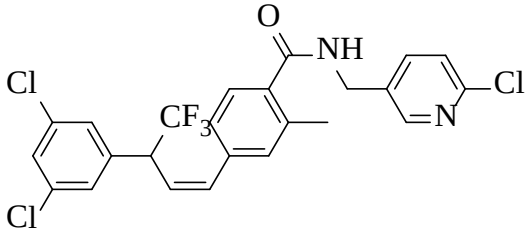
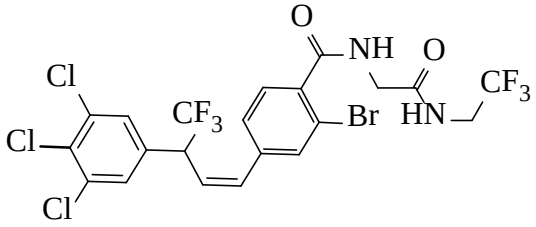
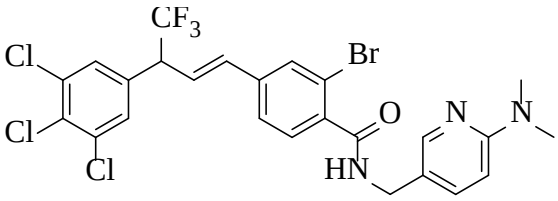
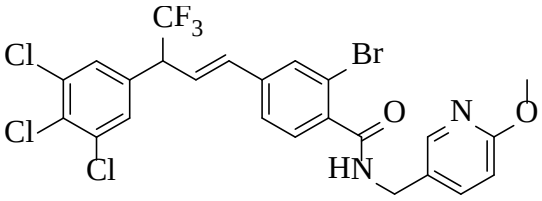
AC60	
AC61	
AC62	
AC63	
AC64	
AC65	

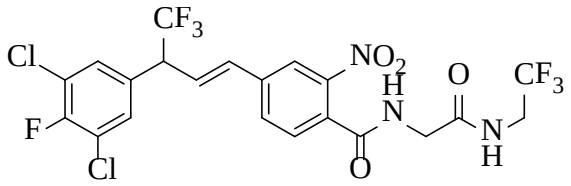
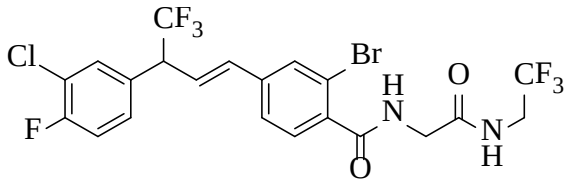
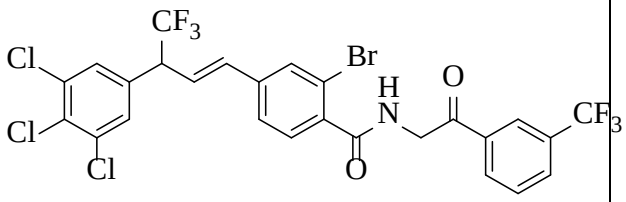
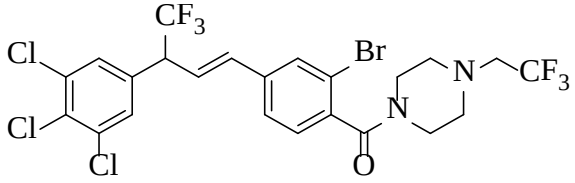
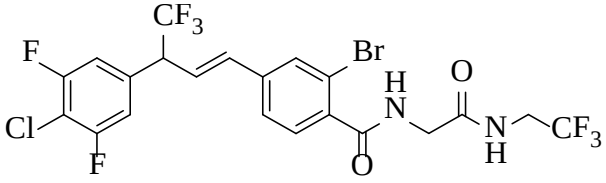
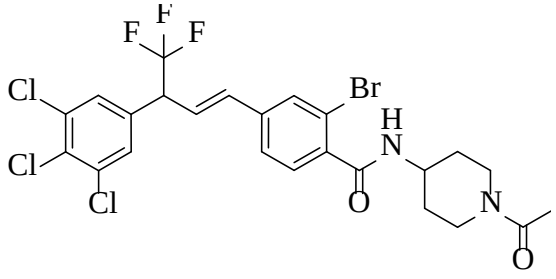
AC66	
AC67	
AC68	
AC69	
AC70	
AC71	

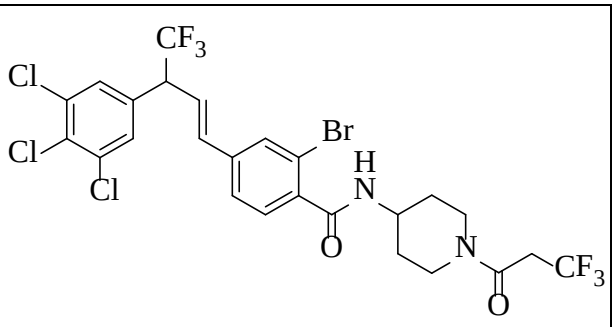
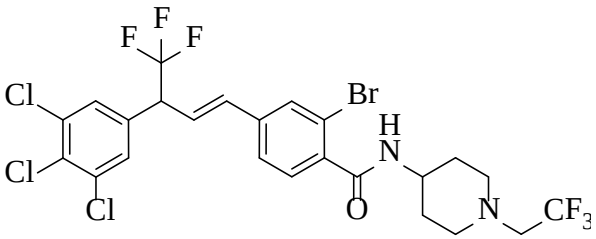
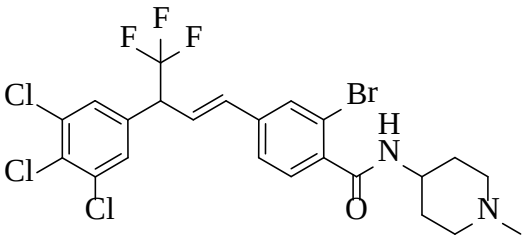
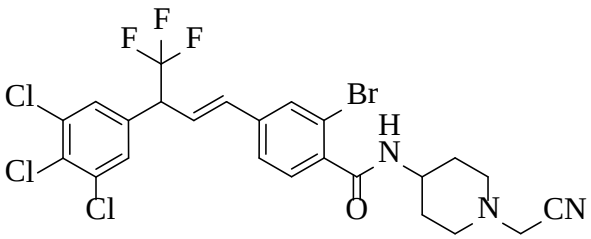
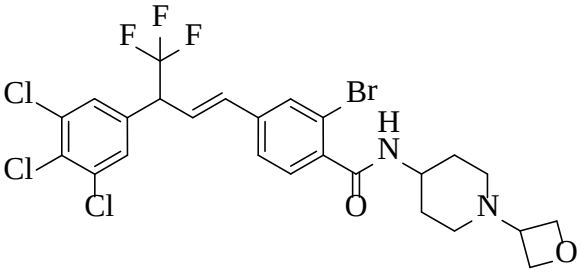
AC72	
AC75	
AC76	
AC77	
AC78	
AC79	

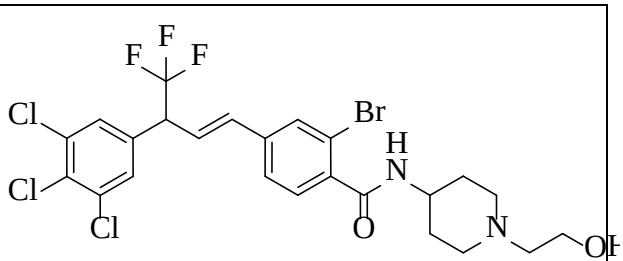
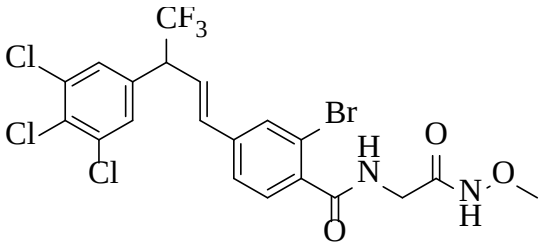
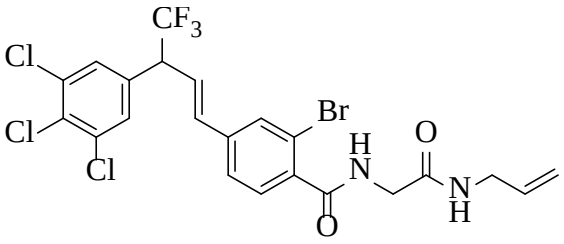
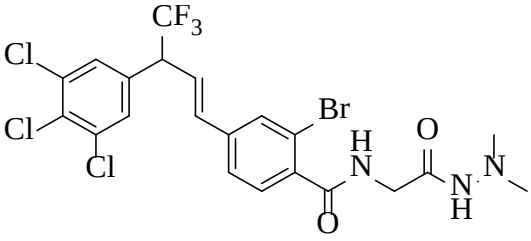
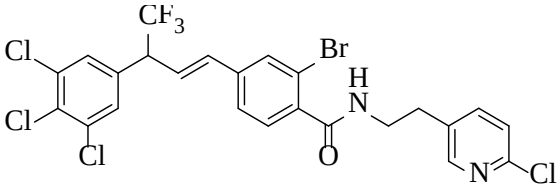
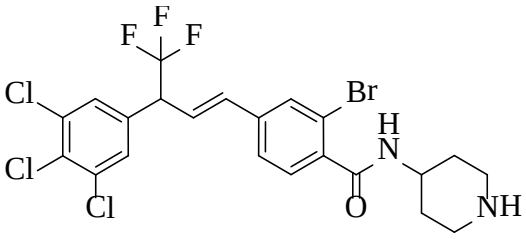
AC80	
AC81	
AC82	
AC83	
AC84	

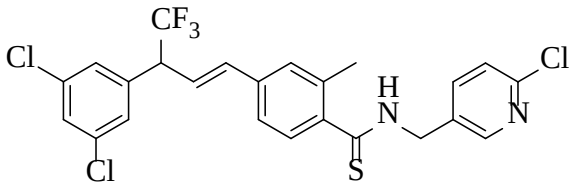
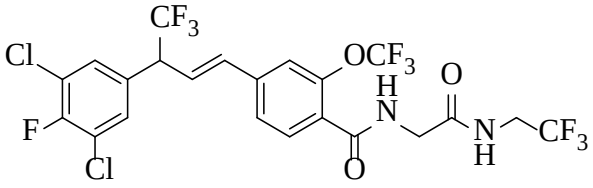
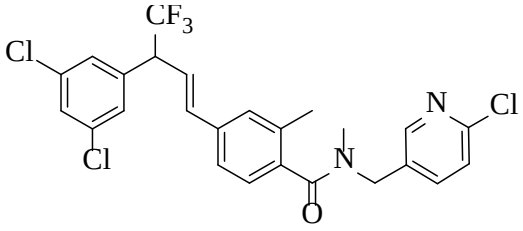
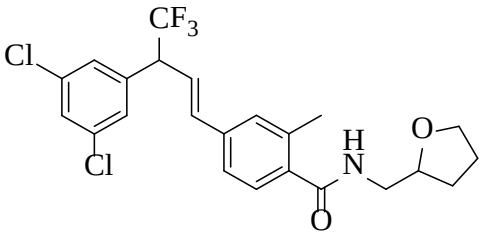
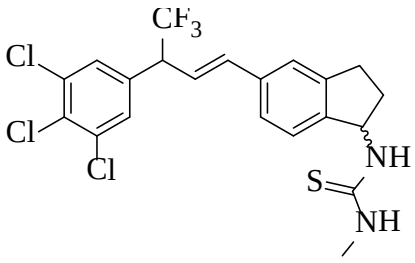
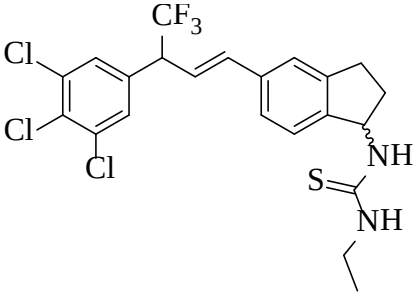
AC85	
AC86	
AC87	
AC89	
AC90	
AC91	

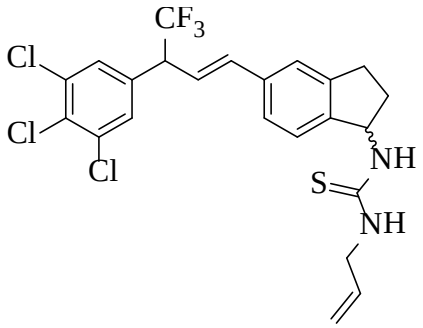
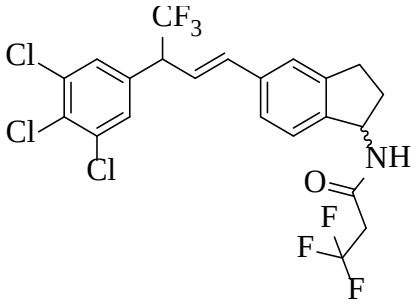
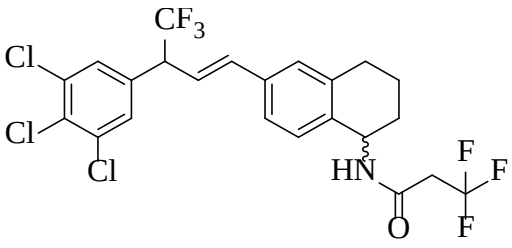
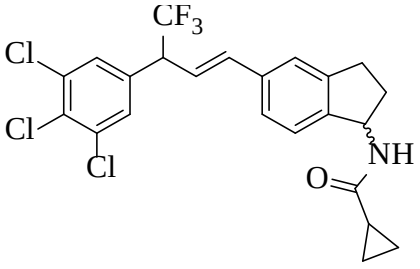
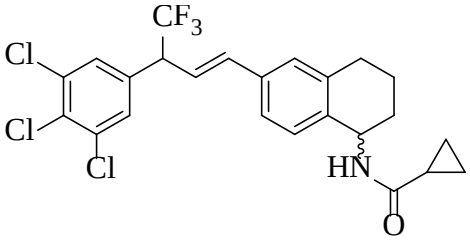
AC92	
AC93	
AC94	
AC95	
AC96	
AC97	

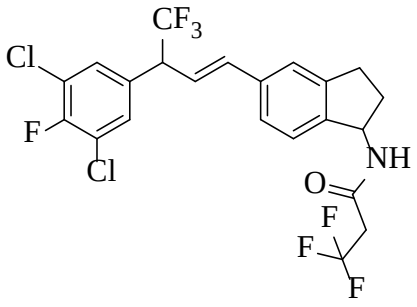
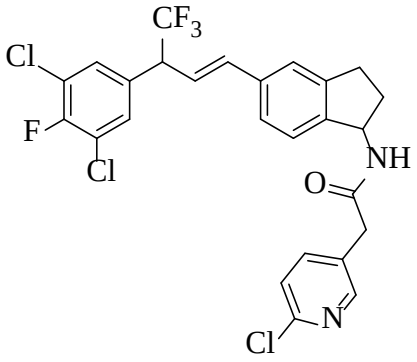
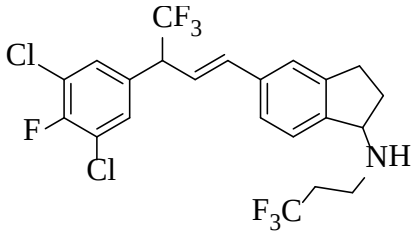
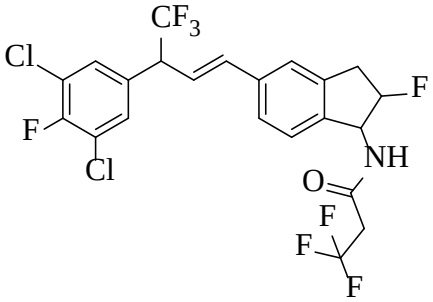
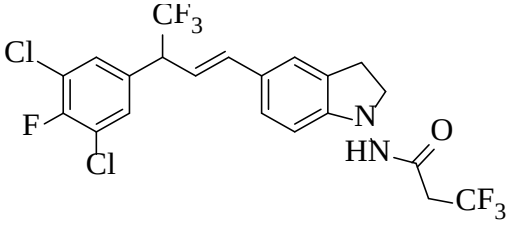
AC98	
AC99	
AC100	
AC101	
AC102	
	

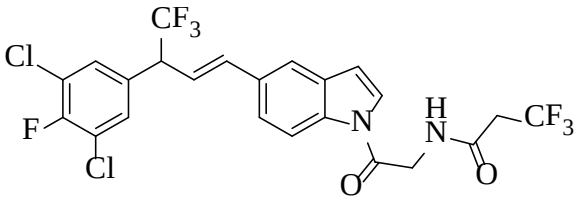
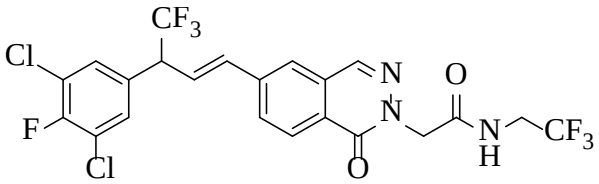
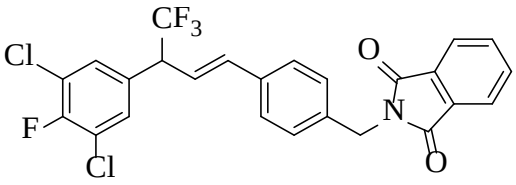
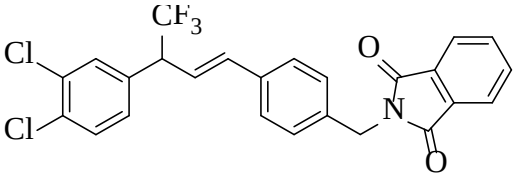
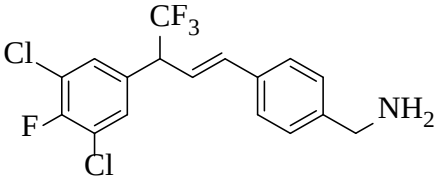
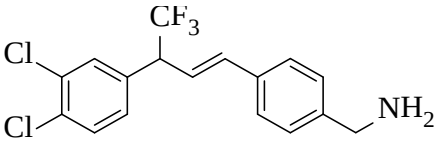
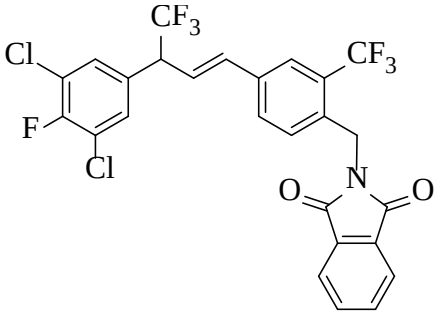
AC104	
AC105	
AC106	
AC107	
AC108	

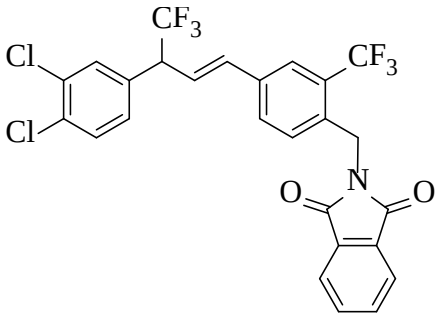
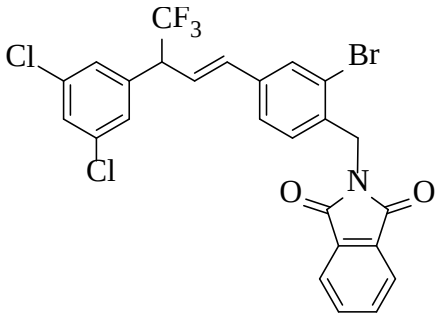
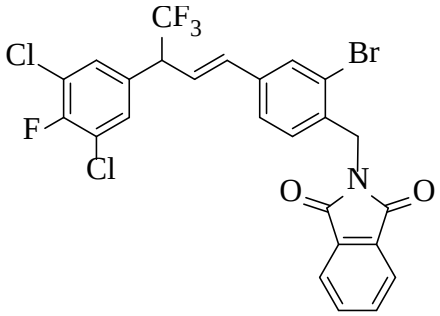
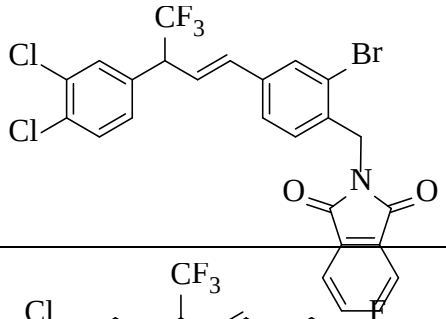
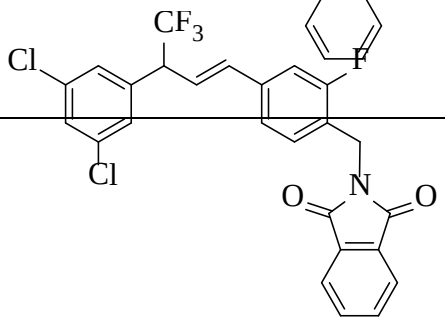
AC109	
AC110	
AC111	
AC112	
AC113	
AC114	

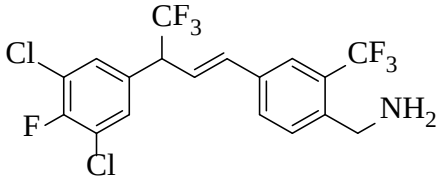
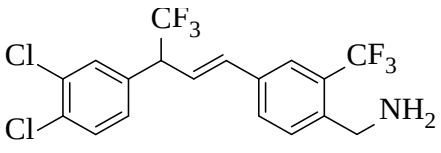
AC115	
AC116	
AC117	
AC118	
BC1	
BC2	

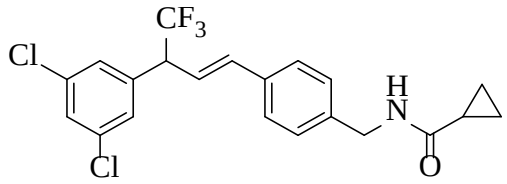
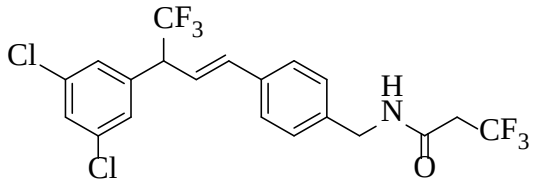
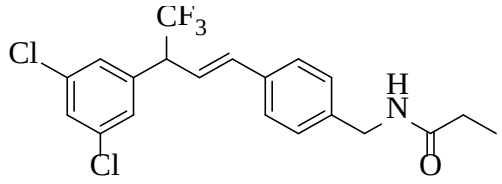
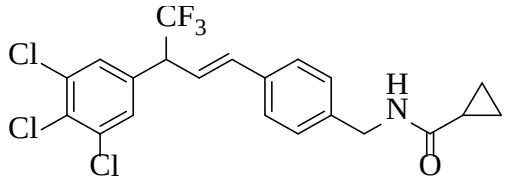
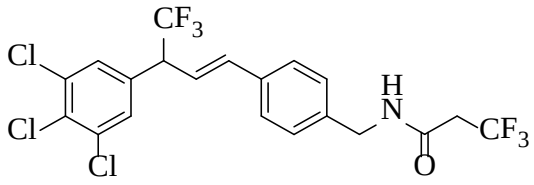
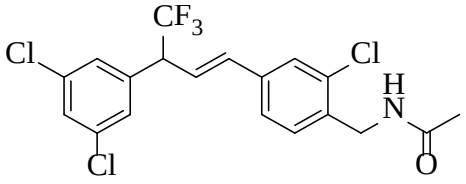
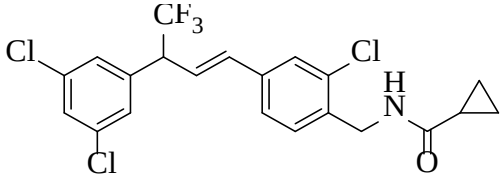
BC3	
BC4	
BC5	
BC6	
BC7	

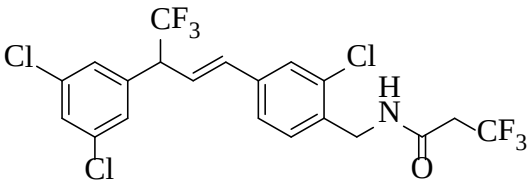
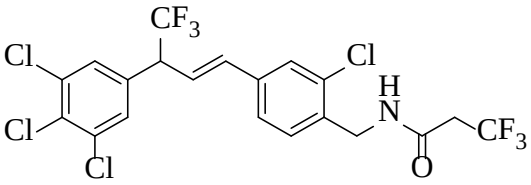
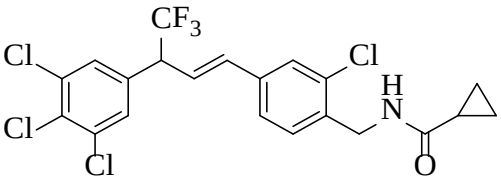
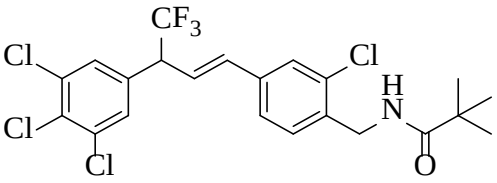
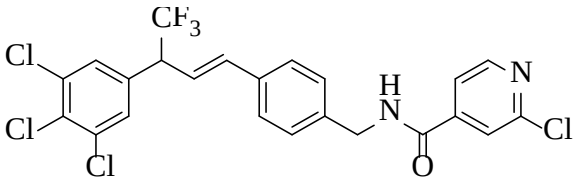
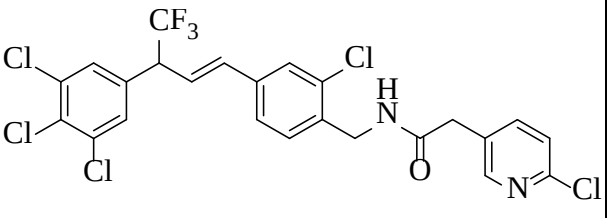
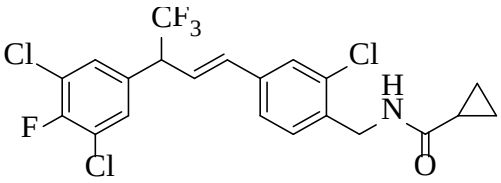
BC8	
BC9	
BC10	
BC11	
BC12	

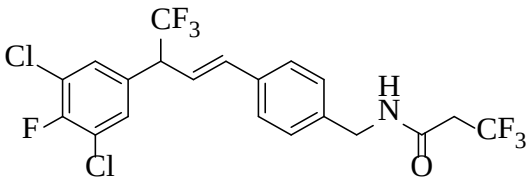
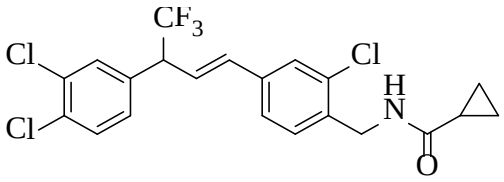
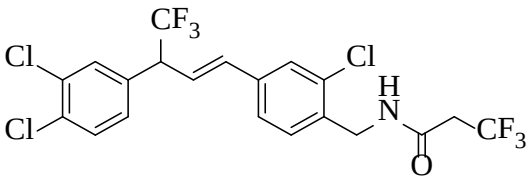
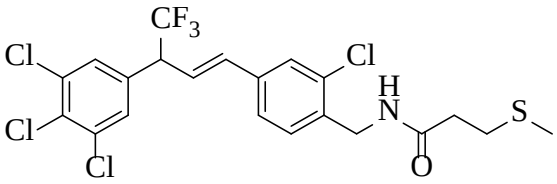
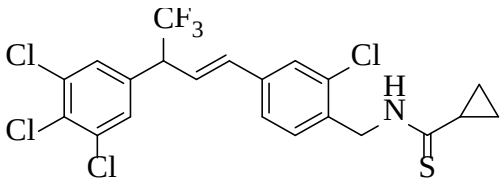
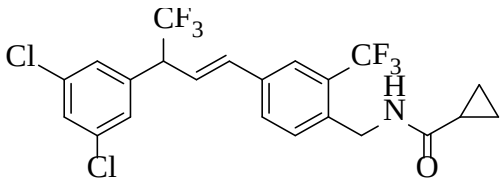
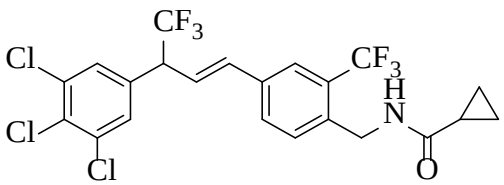
BC13	
BC14	
CI4	
CI5	
CI8	
CI9	
	

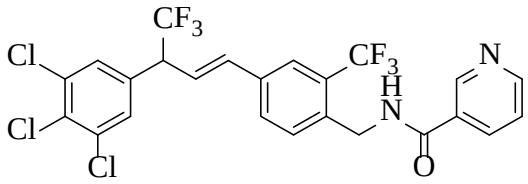
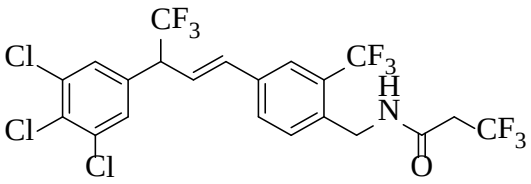
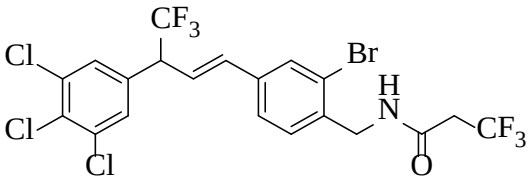
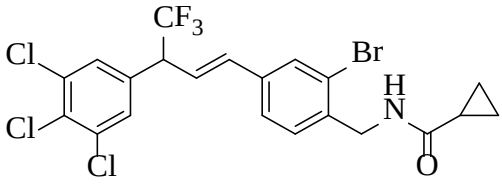
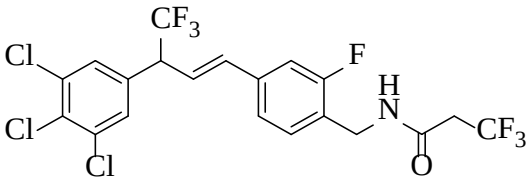
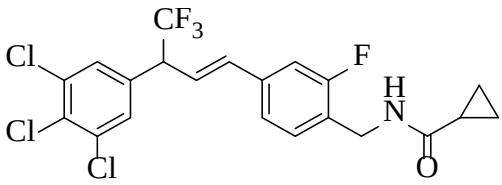
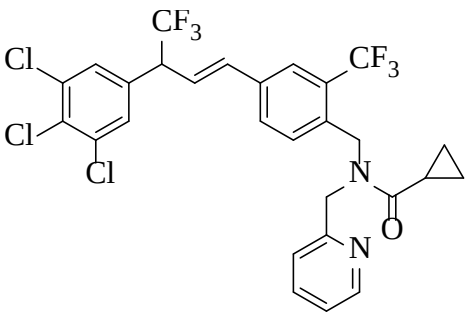
CI35	
CI36	
CI37	
CI38	
CI39	

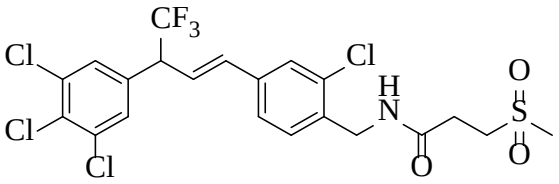
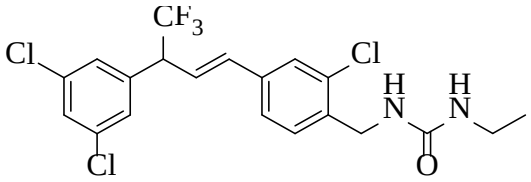
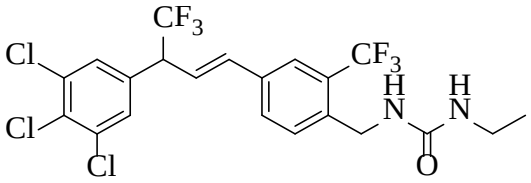
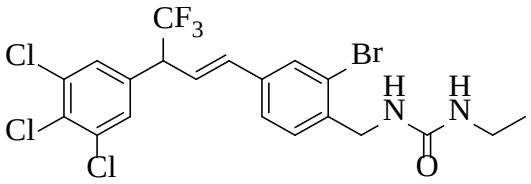
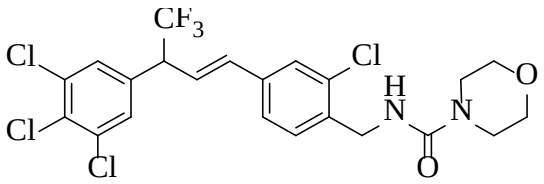
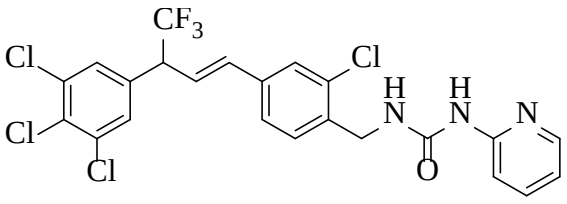
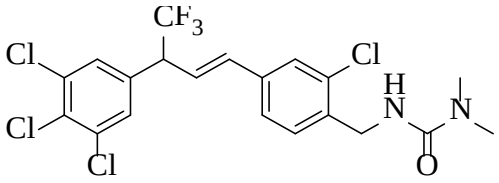
CI51	
CI52	

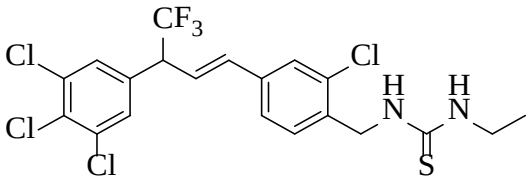
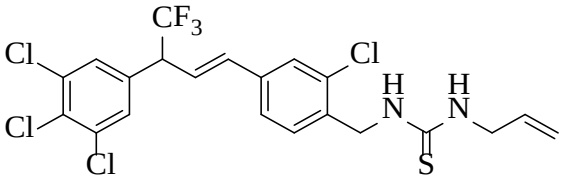
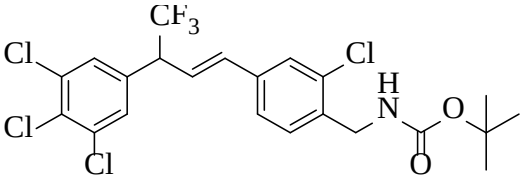
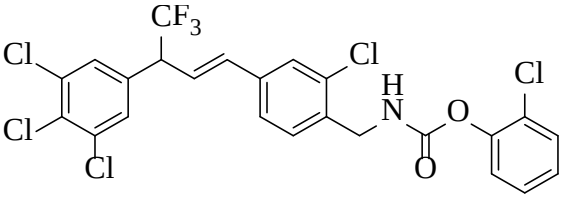
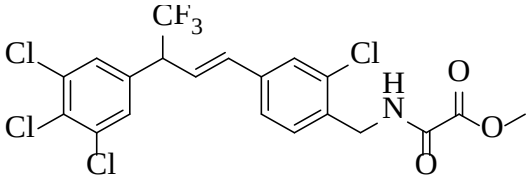
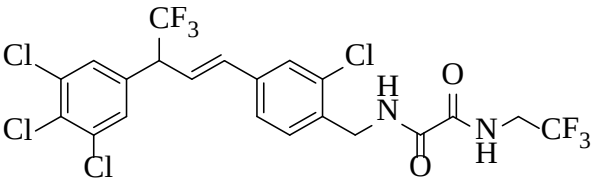
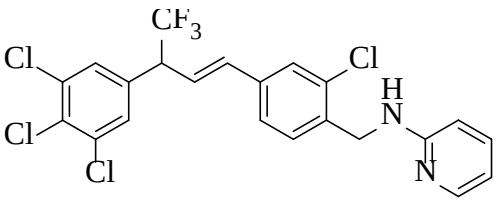
CC2	
CC3	
CC4	
CC5	
CC6	
CC7	
CC8	

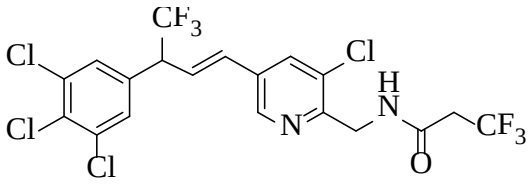
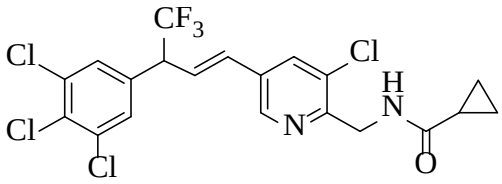
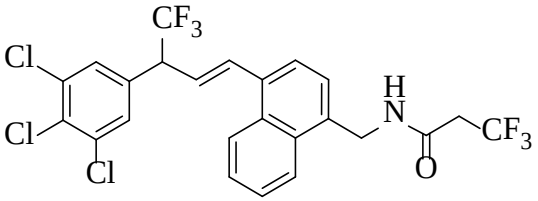
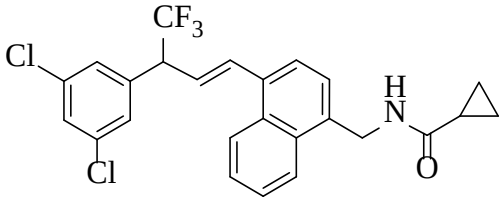
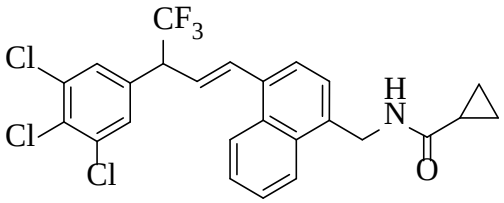
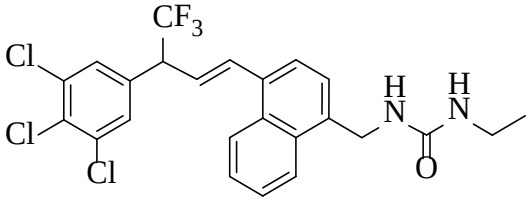
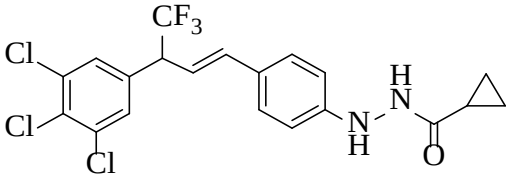
CC9	
CC10	
CC11	
CC12	
CC13	
CC14	
	

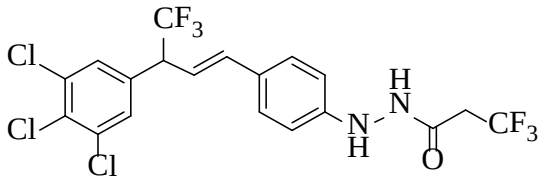
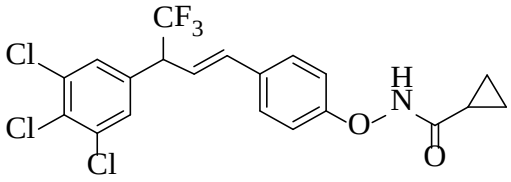
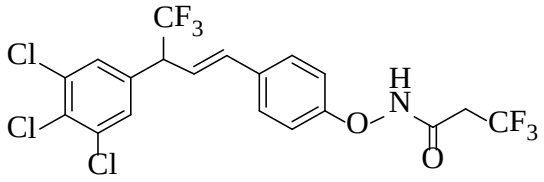
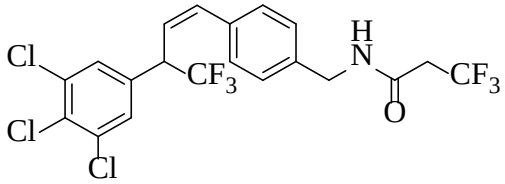
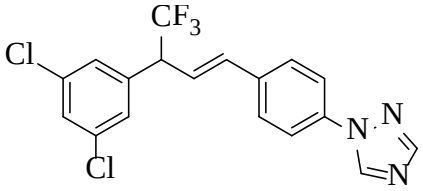
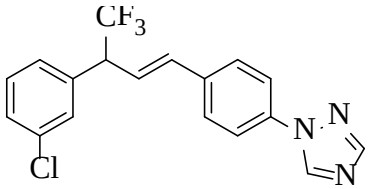
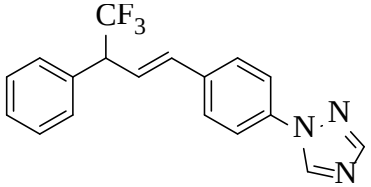
CC16	
CC17	
CC18	
CC19	
CC20	
CC21	
CC22	

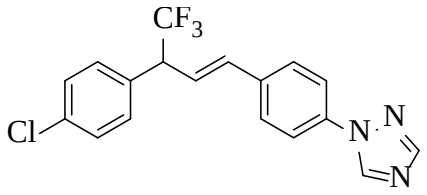
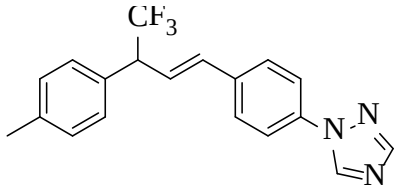
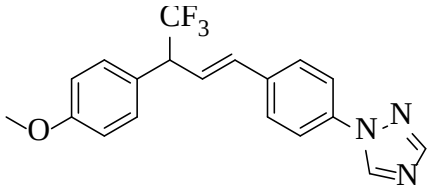
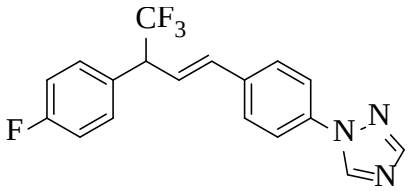
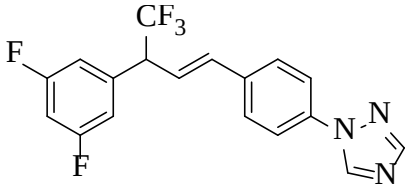
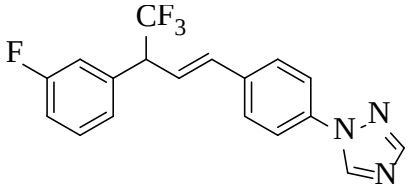
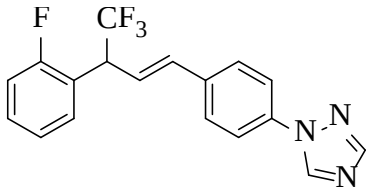
CC23	
CC24	
CC25	
CC26	
CC27	
CC28	
CC29	

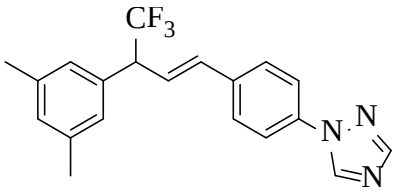
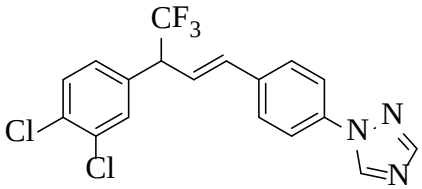
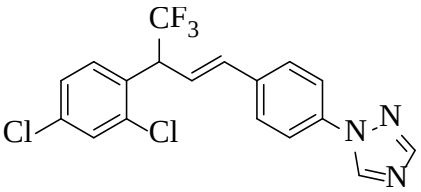
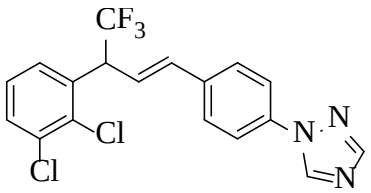
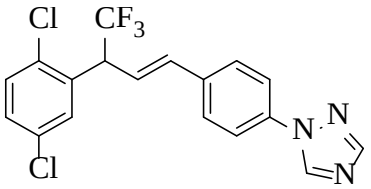
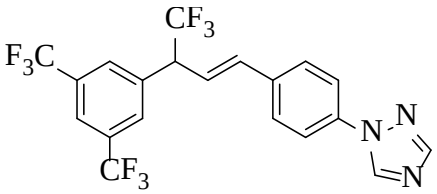
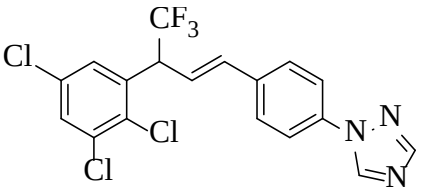
CC30	
CC31	
CC32	
CC33	
CC34	
CC35	
CC36	

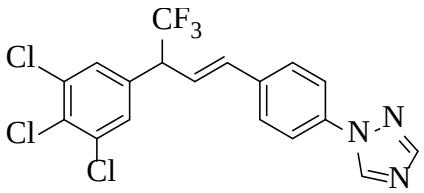
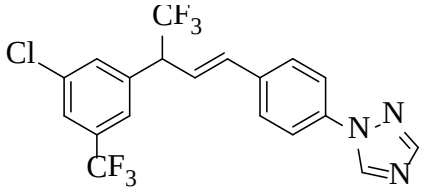
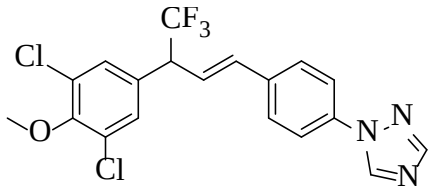
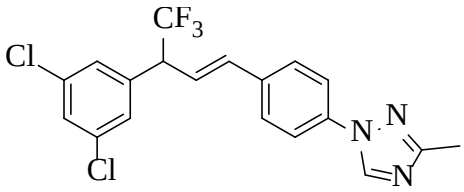
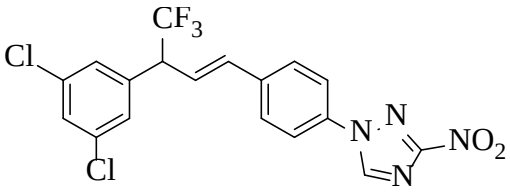
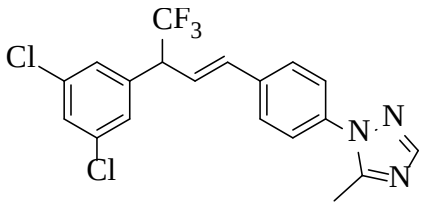
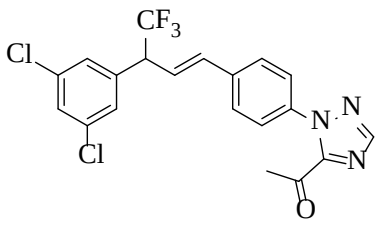
CC37	
CC38	
CC39	
CC40	
CC41	
CC42	
CC43	

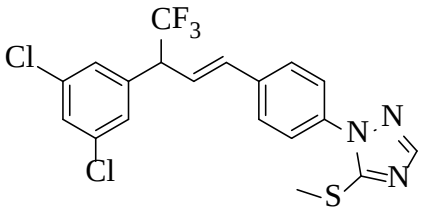
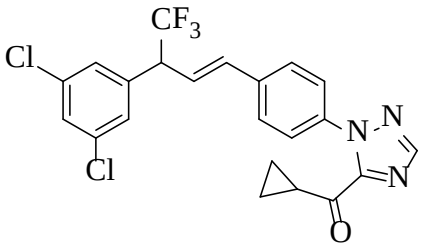
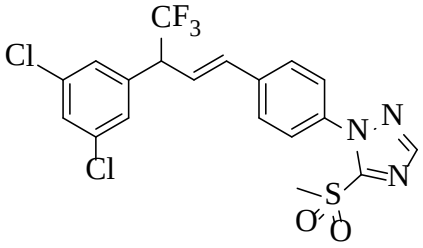
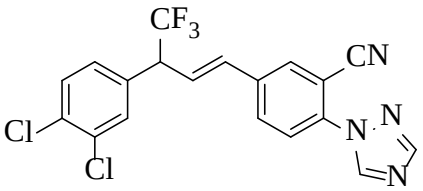
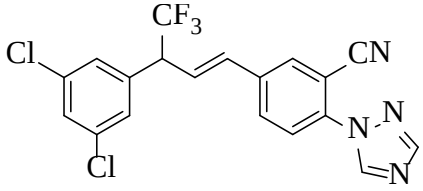
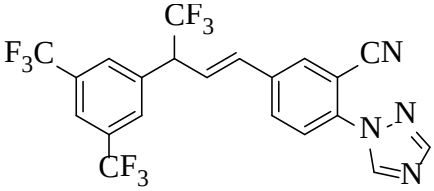
CC44	
CC45	
CC46	
CC47	
CC48	
CC49	
	

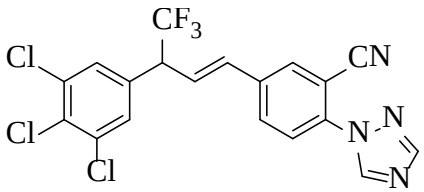
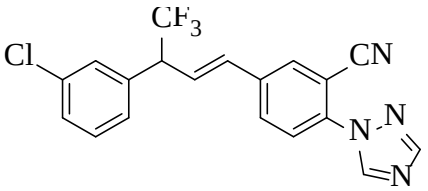
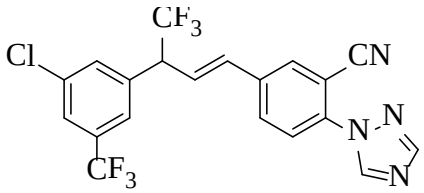
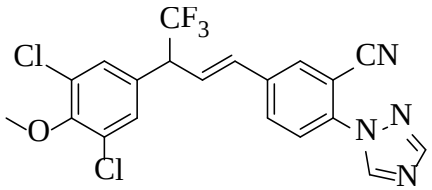
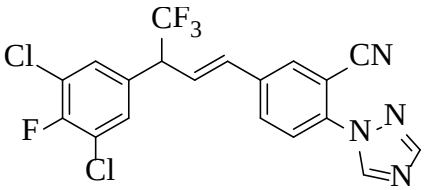
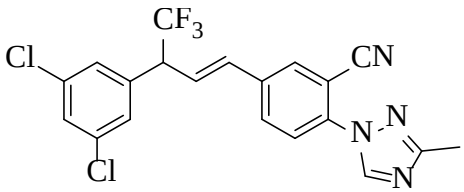
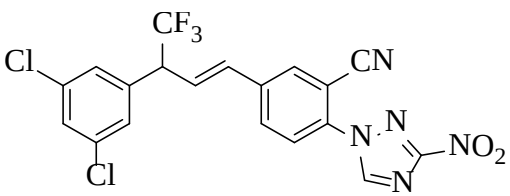
CC51	
CC52	
CC53	
CC54	
DC1	
DC2	
	

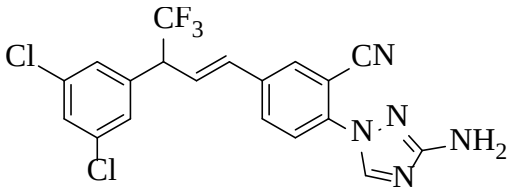
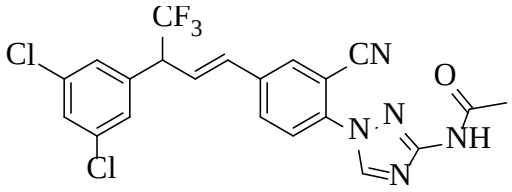
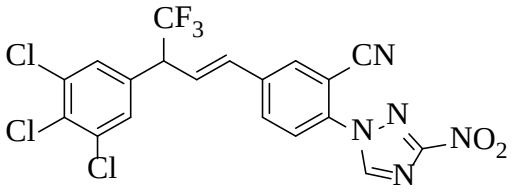
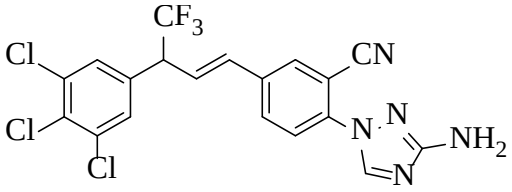
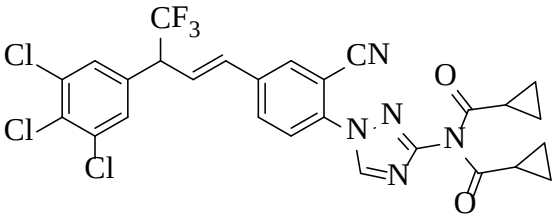
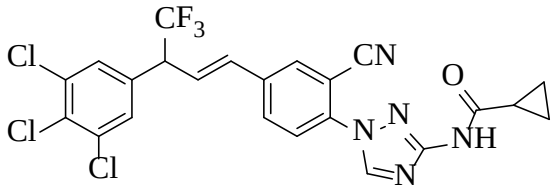
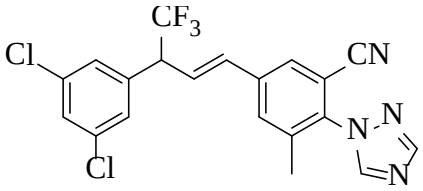
DC4	
DC5	
DC6	
DC7	
DC8	
DC9	
	

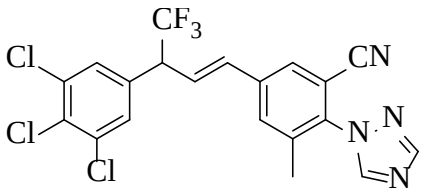
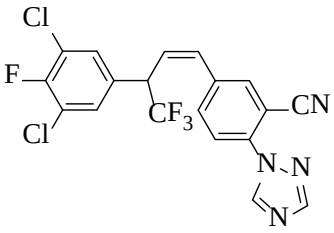
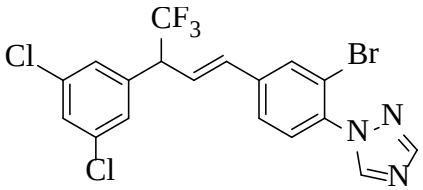
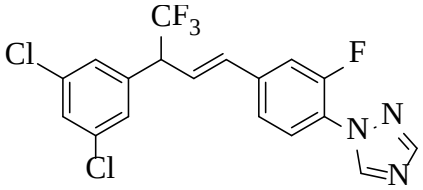
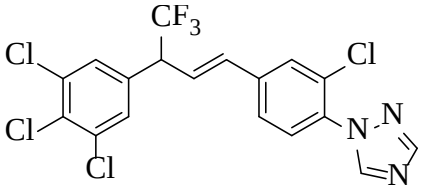
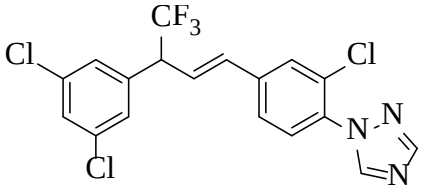
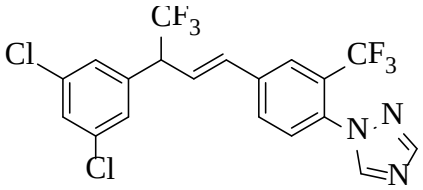
DC11	
DC12	
DC13	
DC14	
DC15	
DC16	
	

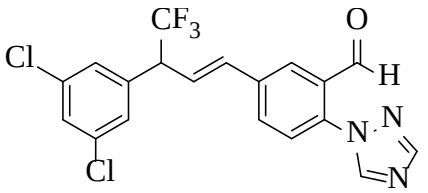
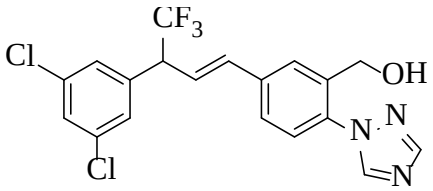
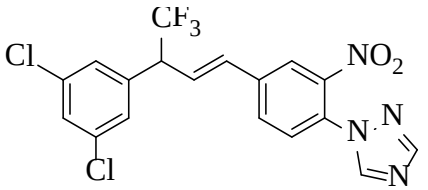
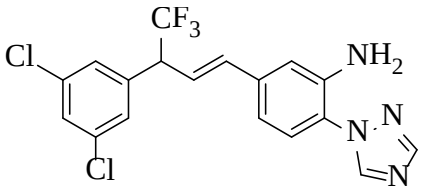
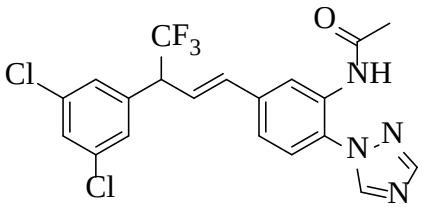
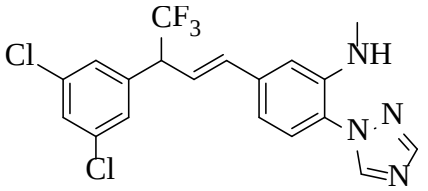
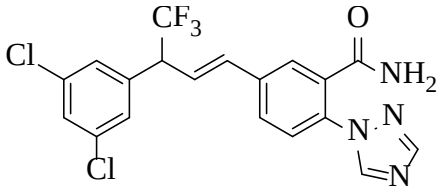
DC18	
DC19	
DC20	
DC21	
DC22	
DC23	
	

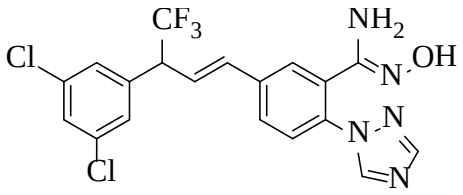
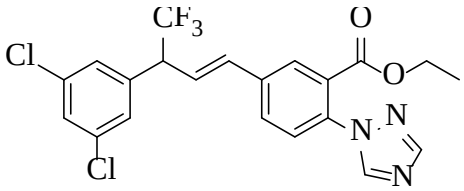
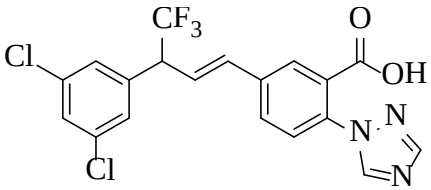
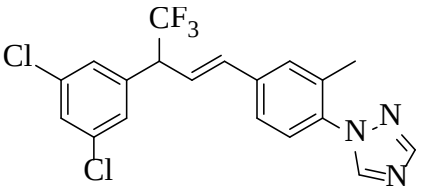
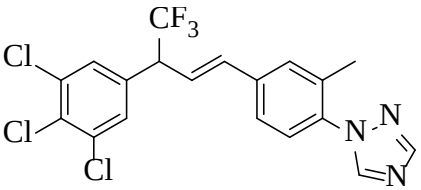
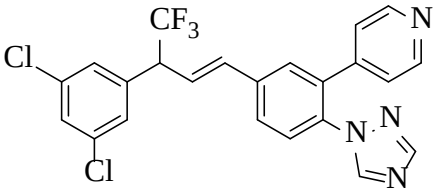
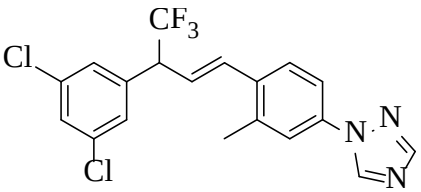
DC25	
DC26	
DC27	
DC28	
DC29	
DC30	

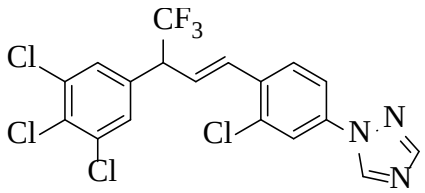
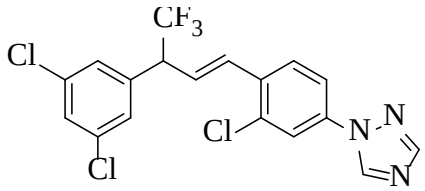
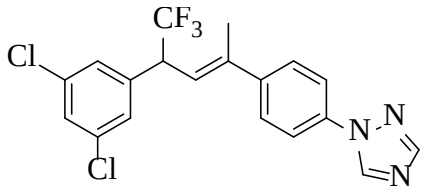
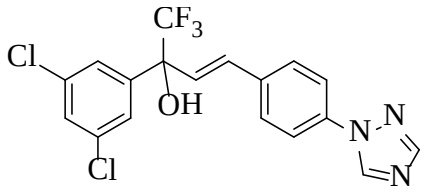
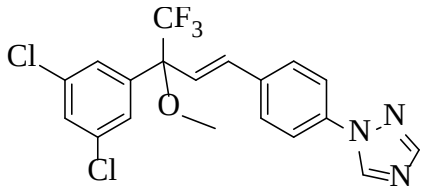
DC31	
DC32	
DC33	
DC34	
DC35	
DC36	
	

DC38	
DC39	
DC40	
DC41	
DC42	
DC43	
	

DC45	
DC46	
DC47	
DC48	
DC49	
DC50	
	

DC52	
DC53	
DC54	
DC55	
DC56	
DC57	
	

DC59	
DC60	
DC61	
DC62	
DC63	
DC64	
	

DC66	
DC67	
DC68	
DC69	
DC70	

CUADRO 2

Datos Analíticos para los Compuestos en el Cuadro 1

Número de Compuesto	pf (°C)	ESIMS	^{1}H RMN (δ)[1]	IR (cm^{-1})
AC1	156–161	386.09 ($[M-H]^-$)	7.83 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 5H), 6.93 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d *J* = 15.6 Hz, 1H,), 4.15 (m, 1H), 2.80 (s, 3H)	
AC2	110–112	374 ($[M+H]^+$)	7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H)	
			7.42 (m, 4H), 7.37 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H),	

AC5		444.12 ($[M+H]^+$)	7.67 (s, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.60 (br s, 8H)	
AC6		468.40 ($[M-H]^-$)	7.40 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 4.08 (m, 3H), 2.52 (s, 3H)	1657, 1113, 804
AC7		511.02 ($[M-H]^-$)	8.39 (s, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.24 (m, 4H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H),	3276, 1645, 1111, 801

AC9		494.02 ([M-H]$^-$)	7.45 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.15 (m, 4H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 4.68 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.44 (s, 3H)	3276, 1645, 1112, 801
A10	140–143	458.00 ([M-H]$^-$)	7.38 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.16 (m 1H), 5.44 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H)	
			7.39-7.29 (m, 9H), 7.24 (m, 2H), 6.56 (d,	

AC13	75–78	490.04 ($[M-H]^-$)	7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.23 (br s, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (m 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 4.91 (m 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)	
AC14		480.99 ($[M+2H]^+$)	8.63 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)	3293, 1645, 1113, 800
			7.45 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.57 (d, J = 16.0	3246,

AC17	70–73	494.98 ([M-H]$^-$)	7.49 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 7.08 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)	
AC18	155–158	480.44 ([M+H]+)	8.73 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.60 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.90 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H)	
			7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 2H),	

AC21	61–64	528.78 ($[M+H]^+$)	8.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.43 (s, 3H)	
AC22		545.08 ($[M-H]^-$)	8.39 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)	3270, 1642, 1111, 809
			7.42 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.59 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J =	3273, 1641,

AC25		542.24 ($[M-H]^-$)	7.41 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 2.46 (s, 3H)	3257, 1652, 1316, 1109, 807
AC26		550.69 ($[M-H]^-$)	7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)	3255, 1638, 1113, 809
			8.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.47 (m, 2H),	

AC29	75–78	511.78 ($[M-H]^-$)	7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.50 (m, 4H)	
AC30	110–113	543.72 ($[M-H]^-$)	7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.13 (m, 3H)	
AC31	68–70	610.73 ($[M+H]^+$)	8.42 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 4H), 6.54 -6.39 (m, 3H), 4.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H)	

AC34	151–153	545.83 ($[M-H]^-$)	7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.40 (m, 2H)	
AC35	100–102	577.71 ($[M-H]^-$)	7.70 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.49 (m, 2H), 4.93 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (m, 2H)	3257, 1655, 1113, 808
			8.40 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s,	

AC38	79–80	528.85 ($[M-H]^-$)	8.46 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)	
AC39	141–144	477.83 ($[M-H]^-$)	9.19 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz 1H), 6.21 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.46 (s, 3H)	
			8.33 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.48 (m, 2H), 6.86 (dd, *J* =	

AC42	79-82	534.72 ($[M+H]^+$)	7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.71 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.05 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 2.52 (m, 3H)	
AC43		481.75 ($[M+H]^+$)	8.69 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.21 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (t, *J* = 8.4 Hz 1H), 2.45 (s,	1663, 1608,1168, 1114, 801

AC45		512.88 ($[M+H]^+$)	7.66 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.18 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)	1657, 1167, 1106, 800
AC46	61-64	575.93 ($[M+H]^+$)	8.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H)	
			10.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.47 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 3H),	

AC49		518.85 ([M+H]$^+$)	8.39 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.17 (m, 3H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H)	1658, 1112, 1025, 2219
AC50		481.88 ([M+H]$^+$)	8.72 (m, 1H), 7.67 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)	1654, 1112, 800, 3069
			7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H),	1652, 1571,
AC53		540.83 532.92 ([M+H]$^+$)	7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H),	1651, 3027, 815,

AC59	80-83	497.40 ([M-H]$^-$)	8.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 15.9, 7.8 Hz 1H), 4.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)	
AC60		515.09 ([M+H]$^-$)	8.52 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 6.62 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.19 (m, 1H), 2.76 (s, 3H)	1668, 1589, 1167, 1113, 802
			8.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 2.0	

AC63	77-80	594.67 ($[M+H]^+$)	8.43 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.0 8.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H)	3257, 1653
AC64	83-85	580.72 ($[M-H]^-$)	7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.01 (m, 2H)	
			8.39 (d, *J* = 2.0 Hz,	

AC67		479.82 ([M-H]$^-$)	8.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.17(s, 2H), 6.59 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.49 (m, 4H).	3272, 1644
AC68	90-93	546.80 ([M-H]$^-$)	8.6 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.75 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.96 (m, 4H)	3315, 1684
AC69		542.82	7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.55	3294,

AC71		492.20 ([M-H]$^-$)	8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.48 (m, 4H)	1639, 3079, 858
AC72		543.05 ([M-H]$^-$)	8.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.20 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.20 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 1.45 (t, *J* = 5.6 Hz, 3H)	1642, 3246, 814, 1113
			8.72 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* =	

AC77		531.1 ($[M+H]^+$)	8.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 7.48 (m, 4H), 6.57 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H)	3444, 1648, 1114, 814
AC78		561.06 ($[M+H]^+$)	8.59 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.47 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 6.87 (m, 1H), 6.75 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.85 (t, *J* = 8.0 Hz 1H), 3.98 (m, 4H), 2.58 (s, 3H)	3432, 1631, 1161, 840
AC79		610.97 ($[M+H]^+$)	8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H) 4.83 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H),	3303, 1658, 1166, 817

AC82		477.69 ($[M+H]^+$)	7.38 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)	1646, 1353, 1196, 1112, 800
AC83		493.83 ($[M-H]^-$)	8.07 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.8, 7.6 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.10 (m, 1H)	1527, 1113, 801, 1167, 1321
			8.07 (t, *J* = 8.0 Hz,	

AC86		524.36 ($[M+H]^+$)	7.35 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.13 (m, 3H), 2.84 (q, 2.8 Hz, 2H), 1.26 (m, 3H)	3333, 1651, 815
AC87		495.82 ($[M-H]^-$)	8.07 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.19 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.4, 8.0 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.29 (m, 2H)	1623, 1114, 816
			7.43 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H),	

AC91		640.9 ([M-H]$^-$)	8.18 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 15.9, 7.9 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.99 (qd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 2H)	
			9.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H),	

AC93		485.5 ($[M+H]^+$)	7.52-7.41 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.24-7.17 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.90-6.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 6.12-6.01 (dd, *J* = 11.4, 10.3 Hz, 1H), 4.44-4.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.35-4.27 (m, 1H), 4.10-3.99 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 2.78-2.67 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 0.88-0.78 (m, 2H), 0.60-0.45 (m, 2H)	^{13}C RMN (δ)[3] 169.91, 169.84, 138.23, 137.41, 136.84, 134.79, 134.69, 131.07, 128.69, 127.49, 127.43, 126.72, 126.61 (q, *J* = 212.10 Hz), 125.61, 123.76, 47.89 (q, *J* = 28.28 Hz), 43.46

AC95	48-61	626.9 ($[M+H]^+$)	7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.29 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 6.76 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.98 (qd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 2H)	
AC96		619.6 ($[M+H]^+$)	8.83 (s, 1H), 8.06 (br, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.30 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H)	1616, 1114
			8.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.7	

AC99		574.81 ($[M+H]^+$)	8.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 6.98 (dd, *J* = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.01 (m, 4H)	1650, 1164
AC100		673.80 ($[M+H]^+$)	8.29 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.18 (br, 1H), 6.59 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H)	3403, 1659
			7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H),	

AC103	99.2-105.0	612.7 ($[M+H]^+$)	8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 3.16 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)	1634, 1113, 809
AC104		680.97 ($[M+H]^+$)	7.60 (m, 2H), 7.40 (m 3H), 6.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.34 (m, 4H)	3437, 1644, 1113, 807, 511

AC107		609.9 ([M+H]$^+$)	8.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.51(m, 1H), 6.92 (dd, *J* = 15.9, 9.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.82 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.57 (m, 2H)	3303, 1645, 1115, 2243, 810, 507
AC108		626.9 ([M+H]$^+$)	7.60 (m, 2H) 7.39 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 1H)	3420, 1649, 1113, 809, 554

AC111		582.79 ($[M+H]^+$)	8.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.86 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H)	3419, 1659, 843, 557
AC112		582.79 ($[M+H]^+$)	8.84 (br, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.04 (s, 6H)	3399, 1662, 1114, 807, 582
			8.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.79 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz 2H),	

AC115		529.00 ([M+H]$^+$)	8.43 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.21 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.35 (s, 3H)	1589, 3459, 801, 1110
AC116		614.87 ([M+H]$^+$)	7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.47 (dd, *J* = 16.0, 7.2 Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.00 (m, 2H)	3424, 1657, 1165
		525.42	8.39 (br, 1H), 7.85 (br, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H),	3401, 1636,

BC1		492.17 ($[M+H]^+$)	7.39 (s, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 5.91 – 5.70 (br, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.05 – 2.80 (m, 6H), 2.70 (m, 1H), 1.81 (m, 1H)	3211, 1569, 1113, 806
BC2		506.4 ($[M+H]^+$)	8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.4 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.54 (s, 3H).	2923, 1542, 1033, 805
BC3		518.04	7.40 (s, 2H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 – 6.28 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.96 – 5.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.96 – 5.80	3120, 1592,
BC5		544.25 ($[M-H]^-$)	6.32 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 5.85 (br s, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.18 (m, 3H), 2.80	3489, 3291, 1655, 1112,

BC9	179-181	556.83 ([M-H]$^-$)	8.30 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.38-7.20 (m, 5H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.63 (br, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.06-2.82 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.82 (m, 1H)	
BC10		497.98 ([M-H]$^-$)	7.38-7.20 (m, 5H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.83 (br, 1H), 5.52 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.02 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.42 (m, 1H)	3027, 1654, 815
			7.80 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 6.65 (d, *J* =	

BC13	121-126	553.06 ($[M-H]^-$)	8.33 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 6.72 (d, *J* = 3.6, 1H) , 6.39 (m, 1H), 4.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.15 (m, 2H)	
BC14	172-175	554.0 ($[M-H]^-$)	8.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.42 (t, *J* = 14.7 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.16 - 7.07 (m, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 3H), 4.00 - 3.88 (m, 2H)	
CC1	107–109	402.00 ($[M+H]^+$)	7.37 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.46 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 4.01 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)	

CC4		414.16 ([M-H]$^-$)	7.37 (m, 3H), 7.28 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 2.29 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)	
CC5		460.28 ([M-H]$^-$)	7.40 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.84 (br s, 1H), 4.46 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.02 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)	
			7.40 (m, 3H), 7.26 (m, 1H), 6.60 (d, *J*	

CC8	129–131	462.15 ($[M+H]^+$)	8.58 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.68 (m, 4H)	
CC9	132–134	504.25 ($[M+H]^+$)	7.41 (m, 3H), 7.26 (m, 3H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.13 (m, 2H)	
			7.38 (m, 4H), 6.56	

CC12	76–78	510.07 ([M-H]$^-$)	7.39 (s, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)	
CC13	73–76	563.37 ([M-H]$^-$)	8.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.58 (m, 2H), 6.37 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H)	
			8.51 (m, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (m,	3430,

CC16		520.33 ([M-H]$^-$)	7.42 (s, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.22 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.33 (m, 2H)	3307, 1665, 1114, 813
CC17	117–119	459.83 ([M-H]$^-$)	7.51 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H), 1.38 (m, 1H)), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)	3293, 1633, 1110, 820
			7.48 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, *J* =	

CC20		512 ($[M+H]^+$)	7.42 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 6.03 (m 1H), 4.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)	3293, 1633, 1110, 820
CC21	55–58	493.99 ($[M-H]^-$)	(DMSO-d_6) 8.62 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* =16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 0.71 (m, 4H)	
			8.62 (m, 1H), 7.90	

CC24	125–127	570.26 ($[M-H]^-$)	7.64 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.0, 8.4 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 4.65 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.14 (m, 1H,), 3.13 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H)	
CC25		579.86 ($[M-H]^-$)	7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.53 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.17 (br s, 1H), 4.56 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.15 (q, *J* = 10.6 Hz, 2H)	3297, 1663, 1114, 809
			7.59 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H),	

CC28		477.93 ([M-H]$^-$)	7.39 (s, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)	3625, 1747
CC29		620.86 ([M-H]$^-$)	8.58 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.4 (s, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.8 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.2 (m, 2H), 0.6 (m, 2H)	1645, 1115, 808
			7.41 (m, 4H), 7.24 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0	

CC32	141–142	532.99 ($[M+H]^+$)	7.66 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 3H), 4.19 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)	
CC33		540.88 ($[M-H]^-$)	7.57 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.75 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.20 (br s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 1.15 (m, 3H)	3338, 1631, 1578, 1114, 809
CC34	118–120	541.40 ($[M+H]^+$)	7.42 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.6	

CC36		497 ($[M-H]^-$)	7.39 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.7 (s, 3H)	3350, 1705, 1114, 808
CC37	88–91	515.01 ($[M+H]^+$)	7.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.26 (m, 2H), 6.50 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 6.0 (brs, 1H), 5.73 (br s, 1H), 4.80 (br s, 2H), 4.09 (m, 1H), 1.23 (m, 3H)	
			7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 6.33 (dd, *J* =	

CC40	159–160	580.25 ($[M-H]^-$)	7.46 (m, 5H), 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.11 (m, 1H)	
CC41		512.22 ($[M-H]^-$)	7.48 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.85 (s, 3H)	1740, 1701, 1114, 808
CC42	161–163	578.96 ($[M-H]^-$)	(DMSO-d_6) 9.45 (br s, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.75 (br s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.90 (br s, 2H)	

CC45		494.88 ($[M-H]^-$)	8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.15 (br s, 1H), 6.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.16 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (m, 2H)	3309, 1659, 1115, 808
CC46	151–153	554.04 ($[M-H]^-$)	8.06 (m, 1H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.92 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.12 (m, 2H)	
CC47		478.09 ($[M+H]^+$)	8.06 (m, 2H), 7.61 (m, 4H), 7.48 (s, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 1.36 (m,	3309, 1659, 1115, 808

CC50	138–140	461.32 ($[M-1H]^-$)	9.81 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.61 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.48 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.75 (m, 4H);	
CC51	149–150	505.31 ($[M-H]^-$)	7.56 (br s, 1H), 7.4 (s, 3H), 7.3 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.8 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 6.57 (m, 2H), 6.20 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.2 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H)	
CC52		464.87 ($[M-H]^-$)	7.40 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.55 (s,1H), 4.08 (m, 1H)	3309, 1659, 1115,

DC1	93–97	398.05 ($[M+H]^+$)	8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 15.6, 8.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H)	
DC2		363.0746 (363.075)	8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 4H), 6.64 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 15.9, 8.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H)	3121, 1524, 1251, 1165, 1119
DC3		329.1144 (329.114)	8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (m, 5H), 6.61 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 15.9, 7.7 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H)	1521, 1246, 1219, 1162, 1152, 1107

DC6		360.28 ($[M+H]^+$)	8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 16.0, 7.4 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.82 (s, 3H)	3124, 2936, 1522, 1249, 1160
DC7		348 ($[M+H]^+$)	8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.5 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H)	3141, 1512, 1246, 1118
		366.13	8.57 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (m,	3116, 1628, 1524,

DC10		348.11 ($[M+H]^+$)	8.75 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.6 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.20 – 7.40 (m, 4H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H,), 4.60 (m, 1H)	3114, 1526, 1259, 1238, 1193, 1114
DC11	75.5–78.5	358.14 ($[M+H]^+$)	8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 3H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.34 (s, 6H)	
			8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53	3055,

DC14		398.05 ($[M+H]^+$)	8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 5.00 (m, 1H)	3117, 2925, 1526, 1246, 1172, 1117
DC15		397.95 ($[M+H]^+$)	8.58 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H)	3120, 1524, 1267, 1176, 1112
DC16		466 ($[M+H]^+$)	8.61 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.46	

DC19	97–99	430.321 ([M+H]$^+$)	8.58 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H)	
DC20		427.0463 (427.0466)	8.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.88 (s, 3H)	2937, 1524, 1482, 1278, 1249, 1166, 1112
			8.42 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz,	3108,

DC23		412.05 ($[M+H]^+$)	7.95 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 2.51 (s, 3H)	1112, 799
DC24	133–134	440.03 ($[M+H]^+$)	8.10 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.28 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.79 (s, 3H)	
DC25		442.02 ($[M-H]^-$)	7.97 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.17	1167, 1114, 800

DC28		421.22 ($[M+H]^+$)	8.79 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H)	3126, 2233, 1516, 1250, 1165, 1109
DC29		421.22 ($[M+H]^+$)	8.80 (s, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.75 – 7.82 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H)	3005, 1716, 1363, 1223
DC30		489.17 ($[M+H]^+$)	8.81 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.79 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H)	2964, 2234, 1289, 1166, 1136

DC33		455.22 ([M-H]$^-$)	8.80 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 3H), 7.70-7.50 (m, 3H), 6.65 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 16.9, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H)	3122, 3086, 2234, 1517, 1327, 1168, 1113
DC34		452.0412 (452.0419)	8.85 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 6.69 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 14.9, 7.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 3H)	3122, 2934, 2231, 1516, 1480, 1248, 1211, 1165, 1111
DC35		439.01 ([M-H]$^-$)	8.60 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 6.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H)	2233, 1518, 1250, 1169, 1035, 817

DC38	96–98	436.11 ($[M-H]^-$)	8.58 (s, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.0, 8.2 Hz, 1H), 4.40 (br s, 2H), 4.15 (m, 1H)	
DC39	224–226	480.30 ($[M+H]^+$)	8.65 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.80-7.70 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.40 (br s, 3H)	3352, 2237, 1707, 1163, 841
DC40	70–73	436.11 ($[M-2H]^-$)	8.86 (s, 1H), 7.88 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 6.67 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 16.0 7.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H)	
			(DMSO-d_6) 8.72 (s,	

DC43	109–112	540.04 ($[M+H]^+$)	(DMSO-d_6) 10.94 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 15.6, 9.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 1.99 (br s, 1H), 0.82 (s, 4H)	3233, 2233, 1699, 1114, 807
DC44		435.26 $[M-H]^-$	8.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.0, 7.8 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)	2236,1510, 1114, 801
DC45	75-78	468.87 $[M-H]^-$	8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.4, 7.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H),	

DC47	139–141	474.16 ($[M-H]^-$)	8.51 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H)	
DC48	124-126	414.05 $[M-H]^-$	8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H)	
DC49	81-83	463.96 $[M-H]^-$	8.57 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.0, 7.6 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H)	
			8.56 (s, 1H), 8.13 (s,	

DC52			9.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 16.7, 9.3 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H)	3123, 3079, 2925, 1692, 1571, 1512, 1253, 1164, 1111
DC53			8.30 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.75 (m, 1H),7.68 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.88 (m, 2H), 4.10 (m, 1H)	3250, 3043, 1683, 1116
DC54	56–58	441.07	8.40 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.29	

DC56	175–177	453 ($[M-H]^-$)	9.59 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.30 (m, 4H), 6.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.20 (s, 3H)	
DC57		426.0627 (426.0626)	8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.90 (s, 3H)	3342, 3112, 2931, 1606, 1583, 1574, 1528, 1153
			(DMSO-d_6) 8.76 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.83	3403,

DC60		469.0577 (469.0572)	8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.62 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 16.5, 7.7 Hz, 1H), 4.23-4.04 (m, 3H), 1.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H)	2987, 1725, 1518, 1275, 1166, 1113
DC61	130–132	442.15 ($[M+H]^+$)	(DMSO-d_6) 9.90 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 16.5, 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H)	

DC64		475.03 ($[M+H]^+$)	8.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 28.6 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.42 (m, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.71 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, *J* = 16.9, 8.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H)	1683, 1167, 650, 479
DC65		412.05 ($[M+H]^+$)	8.55 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 2.40 (s, 3H)	722, 111
		468.26	8.59 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz,	

DC68		412.03 ($[M+H]^+$)	8.71 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 2.05 (s, 3H)	
DC69	162–168	414.03 ($[M+H]^+$)	8.56 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H)	

CUADRO 3

Resultados de Ensayos

Número de Compuesto	Clasificación BAW	Clasificación CEW	Clasificación GPA
AC1	D	D	B
AC2	C	C	C
AC3	D	D	B
AC4	D	A	B
AC5	D	D	B
AC6	D	A	B
AC7	A	A	B
AC8	D	B	B
AC9	A	A	B
AC10	A	A	B
AC11	A	A	D
AC12	A	A	D
AC13	A	A	B

AC19	D	D	B
AC20	A	A	C
AC21	D	D	C
AC22	A	A	D
AC23	A	A	B
AC24	A	A	D
AC25	A	A	D
AC26	A	A	B
AC27	A	A	B
AC28	A	A	B
AC29	A	A	B
AC30	A	A	B
AC31	A	A	B
AC32	A	A	B
AC33	A	A	B
AC34	A	A	B

AC42	A	D	D
AC43	A	A	B
AC44	A	A	B
AC45	A	A	D
AC46	A	A	D
AC47	D	D	B
AC48	A	A	B
AC49	A	A	B
AC50	A	D	B
AC51	A	A	B
AC52	A	A	B
AC53	A	A	B
AC54	A	A	B
AC57	A	A	B
AC58	A	A	B
AC59	A	A	B

AC67	A	A	B
AC68	A	A	D
AC69	A	A	A
AC70	D	D	B
AC71	A	A	B
AC72	A	A	B
AC75	A	A	B
AC76	A	A	D
AC77	A	A	B
AC78	A	A	A
AC79	A	A	A
AC80	A	A	B
AC81	A	D	D
AC82	A	A	B
AC83	A	A	B
AC84	A	A	D
AC93	A	D	C
AC94	D	B	B
AC95	A	A	C
AC96	D	D	C

AC116	C	C	C
AC117	A	D	B
AC118	A	D	D
BC1	A	A	D
BC2	A	A	D
BC3	A	A	D
BC4	A	A	B
BC5	A	A	B
BC6	A	A	D
BC7	A	A	D
BC8	A	A	B
BC9	A	A	D
BC10	A	A	B
BC11	C	C	C
BC12	C	C	C
BC13	A	A	D

CC7	A	A	B
CC8	A	A	D
CC9	A	A	B
CC10	A	A	B
CC11	A	A	B
CC12	D	D	B
CC13	A	A	B
CC14	A	D	D
CC15	A	A	B
CC16	A	A	B
CC17	A	A	B
CC18	A	A	B
CC19	A	A	B
CC20	A	A	D
CC21	A	A	D
CC22	A	A	B

CC30	A	A	D
CC31	B	D	C
CC32	A	A	B
CC33	A	A	B
CC34	A	A	B
CC35	D	D	D
CC36	A	A	D
CC37	A	A	D
CC38	A	A	D
CC39	D	D	B
CC40	D	A	D
CC41	D	D	B
CC42	D	D	D
CC43	A	B	B
CC44	A	A	B
CC45	A	A	D

CC53	D	D	B
CC54	A	A	C
DC1	A	A	D
DC2	D	D	C
DC3	B	D	C
DC4	A	D	C
DC5	D	D	C
DC6	D	D	C
DC7	A	D	C
DC8	A	D	C
DC9	D	D	C
DC10	D	D	C
DC11	A	D	C
DC12	A	A	B
DC13	A	A	C
DC14	D	D	C

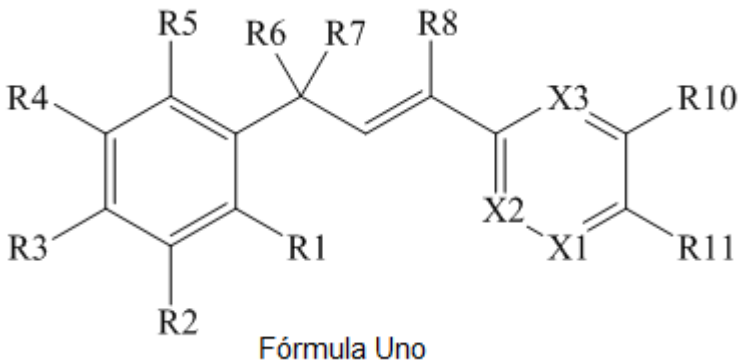
DC22	D	D	C
DC23	D	A	C
DC24	D	D	C
DC25	D	D	C
DC26	D	D	C
DC27	D	D	C
DC28	A	A	B
DC29	A	A	C
DC30	A	A	C
DC31	A	A	B
DC32	D	D	C
DC33	A	A	C
DC34	A	A	B
DC35	A	A	B
DC36	D	D	C
DC37	A	A	C

DC45	A	A	C
DC46	A	A	C
DC47	A	A	C
DC48	A	A	C
DC49	A	A	C
DC50	A	A	C
DC51	A	A	C
DC52	D	D	C
DC53	D	A	C
DC54	D	D	C
DC55	D	D	C
DC56	D	D	C
DC57	A	A	C
DC58	D	D	C
DC59	D	D	C
DC60	A	A	C

DC68	A	A	C
DC69	D	D	C
DC70	A	A	C

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una molécula de acuerdo con la Fórmula Uno:



Fórmula Uno

En donde:

(a) R1 se selecciona de H, F, Cl, Br, o I;

(b) R2 se selecciona de H, F, Cl, Br, o I;

(c) R3 se selecciona de H, F, Cl, Br, o I;

(d) R4 se selecciona de H, F, Cl, Br, o I;

(e) R5 se selecciona de H, F, Cl, Br, o I;

(f) R6 es un (C_1-C_8) haloalquil;

(g) R7 es H;

(h) R8 es H;

(i) R9 se selecciona de H o (C_1-C_8)alquil;

(j) R10 es (u);

(k) R11 es (u);

(l) R12 es H;

(m) R13 es H;

(n) cada R14 es independientemente seleccionado de H, (C_1-C_8)alquil, (C_2-C_8)alquenil, halo(C_1-C_8)alquil, ciclo(C_3-C_6)alquil, or C(=O)halo(C_1-C_6)alquil;

(o) cada R15 es H;

(r) X1 es CR12;

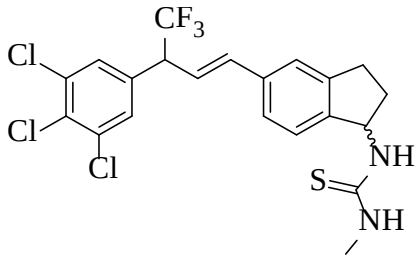
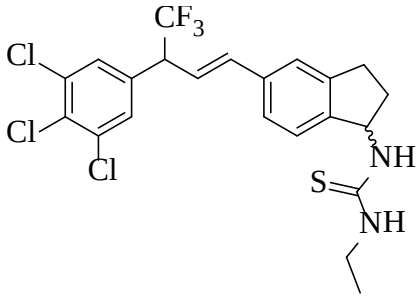
(s) X2 es CR9;

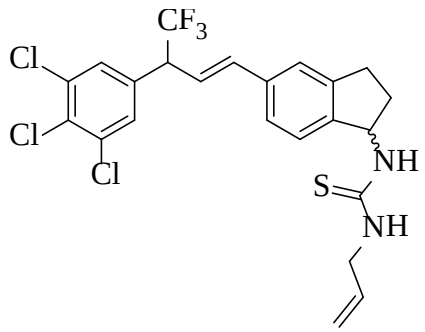
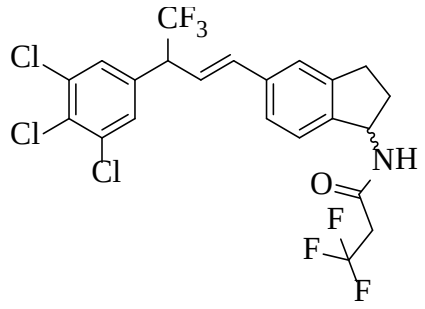
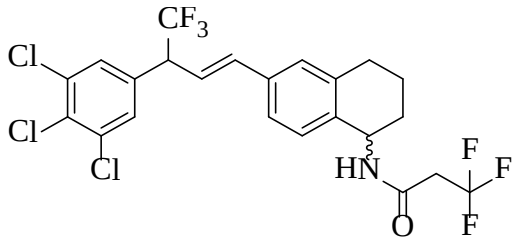
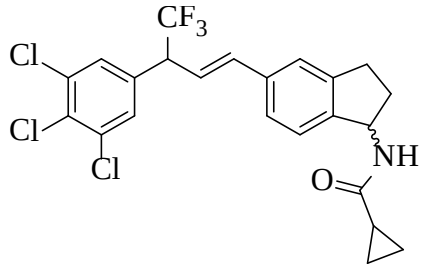
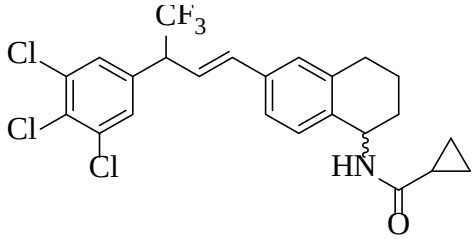
(t) X3 es CR9; y

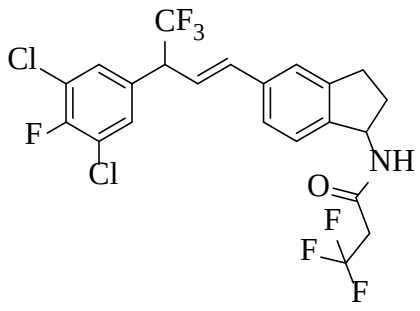
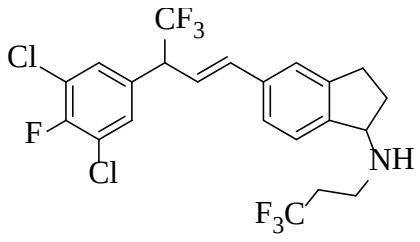
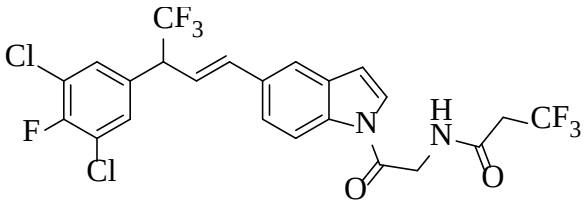
(u) R10 y R11 juntos forman un enlace que contiene de 3 a 4 átomos seleccionados de C y en donde dicho enlace se conecta nuevamente al anillo para formar un anillo cíclico saturado de 5 o 6 miembros, en donde dicho enlace tiene al menos un sustituyente X4 en donde X4 es seleccionado de F, N(R14)(R15), N(R14)(C(=O)R14), N(R14)(C(=S)N(R14)(R14)), C(=O)(C_1-C_8)alquilN(R14)(R14), en donde cada R14 es independientemente seleccionado.

2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha molécula, dicho R6 is trifluorometil.

3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha molécula tiene una de las siguientes estructuras:

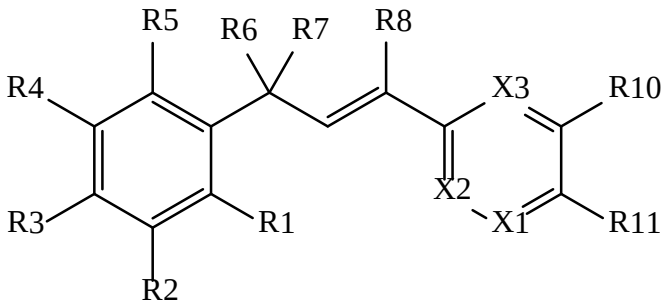
Número de Compuesto	Estructura
BC1	
BC2	

BC3	
BC4	
BC5	
BC6	
BC7	

BC8	
BC10	
BC13	

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Este documento describe moléculas que tienen la siguiente fórmula ("fórmula uno")



Fórmula Uno

y procedimientos asociados con estas.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0052816

Bogotá D.C., Mayo 11 de 2015 - 16:35:10

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	225321725	11/05/2015	8.343.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____