

**MOLÉCULAS QUE TIENEN CIERTAS UTILIDADES PESTICIDAS Y
PRODUCTOS INTERMEDIARIOS, COMPOSICIONES Y PROCESOS
RELACIONADOS CON LAS MISMAS**

5 REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de y prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de E.U.A. Serie No. 62/041,685 presentada el 26 de agosto de 2014, toda la descripción de la cual queda
10 expresamente incorporada por referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención descrita en este documento está relacionada con
15 el campo de los procesos para producir moléculas que son útiles como pesticidas (*por Ejemplo*, acaricidas, insecticidas, molusquicidas, nematocidas), dichas moléculas y procesos de uso de dichas moléculas para el control de plagas.

20 ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCION

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

cada año.

Las termitas causan daño a todo tipo de estructuras privadas y públicas. Las pérdidas mundiales de daños por termita ascienden a miles de millones de dólares de E.U.A. cada año.

5 Las plagas almacenadas en alimentos comen y adulteran alimentos almacenados. Las pérdidas mundiales de alimentos almacenados ascienden a miles de millones de dólares de E.U.A. cada año, pero lo que es más importante, privan a las personas de los alimentos necesarios.

10 Existe una aguda necesidad de nuevos pesticidas. Algunas plagas están desarrollando resistencia a los pesticidas en uso actual. Cientos de especies de plaga son resistentes a uno o más pesticidas. El desarrollo de resistencia a algunos de los pesticidas más antiguos, tal como el DDT, los carbamatos y los organofosfatos, es bien conocido. Pero también ha desarrollado resistencia a algunos de los pesticidas nuevos, por Ejemplo, el imidacloprid.

Por lo tanto, por muchas razones, incluyendo las razones anteriormente mencionadas, existe una necesidad de nuevos pesticidas.

20

Definiciones

Los ejemplos dados en las definiciones, en general, no son exhaustivos y no deben interpretarse como una limitación de la invención descrita en este documento. Se entiende que un

25 sustituyente debe cumplir con las reglas de la unión química y

limitaciones de compatibilidad estérica en relación con la molécula a la que está conectado.

5 "Alquenilo" significa un sustituyente acíclico, no saturado (al menos un doble enlace de carbono-carbono), ramificado o no ramificado, compuesto de carbono e hidrógeno, por Ejemplo, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo y hexenilo.

"Alqueniloxi" significa un alquenilo que consiste además de un solo enlace de carbono-oxígeno, por Ejemplo, aliloxi, buteniloxi, penteniloxi, hexeniloxi.

10 "Alcoxi" significa un alquilo que consiste además de un solo enlace de carbono-oxígeno, por Ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi y *ter*-butoxi.

15 "Alquilo" significa un sustituyente acíclico, saturados ramificado o no ramificado, compuesto de carbono e hidrógeno, por Ejemplo, metilo, etilo, alquilo (C₃) que representa *n*-propilo e isopropilo, alquilo (C₄) que representa *n*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo y *ter*-butilo.

20 "Alquinilo" significa un sustituyente acíclico, no saturado (al menos un enlace triple de carbono-carbono), ramificado o no ramificado, compuesto de carbono e hidrógeno, por Ejemplo, etinilo, propargilo, butinilo y pentinilo.

"Alquiniloxi" significa un alquinilo que consiste además de un solo enlace de carbono-oxígeno, por Ejemplo, pentiniloxi, heniniloxi, heptiniloxi y octiniloxi.

25 "Arilo" significa un sustituyente cíclico, aromático compuesto

de hidrógeno y carbono, por Ejemplo, fenilo, naftilo y bifenilo.

"Cicloalquilo" significa un sustituyente monocíclico o policíclico, saturado, compuesto de carbono e hidrógeno, por Ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo, norbornilo, biciclo[2.2.2]octilo y

5 decahidronaftilo.

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

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

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

15 "Haloalquilo" significa un alquilo que consiste además de uno hasta el número máximo posible de, halos idénticos o diferentes, por Ejemplo, fluorometilo, trifluorometilo, 2,2-difluoropropilo, clorometilo, triclorometilo y 1,1,2,2-tetrafluoroetilo.

"Heterociclilo" significa un sustituyente cíclico que puede ser

20 totalmente saturado, parcialmente o totalmente no saturado, en donde la estructura cíclica contiene al menos un carbono y al menos un átomo heterogéneo, en donde dicho átomo heterogéneo es nitrógeno, azufre u oxígeno. En el caso de azufre, ese átomo que puede estar en otros estados de oxidación tales como un sulfóxido y

25 sulfona. Ejemplos de heterociclilos aromáticos incluyen, pero no

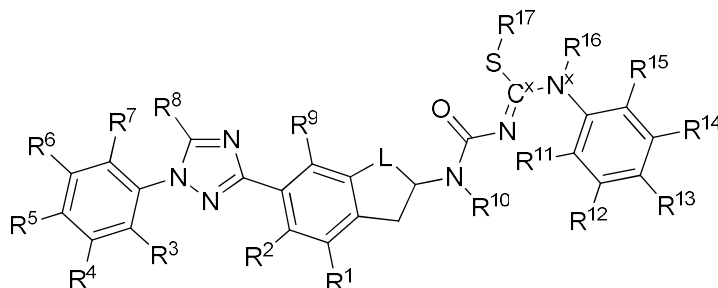
están limitados a, benzofuranilo, benzoisotiazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, benzotiazolilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolinilo, oxazolilo, ftalazinilo, pirazinilo, 5 pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tiazolinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, y triazolilo. Ejemplos de heterociclilos totalmente saturadas incluyen, pero no se limitan a, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolidinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, 10 tetrahidrotienilo and tetrahidropiranilo. Ejemplos de heterociclilos parcialmente no saturados incluyen, pero no se limitan a, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 4,5-dihidro-1*H*-pirazolilo, 4,5-dihidro-isoxazolilo, y 2,3-dihidro-[1,3,4]-oxadiazolilo.

15

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Este documento describe moléculas que tienen la siguiente fórmula ("**Fórmula Uno**")

20



Fórmula Uno

25

en donde:

(A) $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ y R^9 cada uno se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), alcoxi(C_1-C_4), haloalcoxi(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_6) y cicloalcoxi(C_3-C_6),

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, cicloalquilo y cicloalcoxi está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo compuesto de F, Cl, CN, OH, y oxo;

(B) R^8 es H;

(C) L es un alquilo(C_1-C_4) que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo compuesto de F, Cl, CN, OH, y oxo;

(D) R^{10} se selecciona del grupo consistente de H, alquilo(C_1-C_4), alquenilo(C_2-C_4), alquinilo(C_2-C_4), haloalquilo(C_1-C_4), (alquilo(C_1-C_4))(cicloalquilo(C_3-C_6)), alquilfenilo(C_1-C_4), alquilheterociclilo(C_1-C_4), (alquilo(C_1-C_4))O(alquilo(C_1-C_4)), (alquilo(C_1-C_4))OC(O)(alquilo(C_1-C_4)), (alquilo(C_1-C_4))OC(O)O(alquilo(C_1-C_4)), C(O)(alquilo(C_1-C_4)) y C(O)fenilo,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y es heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo compuesto de F, Cl, CN, OH y oxo.

(E) $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y R^{15} cada uno se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por H, F, Cl, Br, I,

CN, NO₂, OH, alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), haloalkoxi(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆) y cicloalcoxi(C₃-C₆);

(F) **R**¹⁶ y **R**¹⁷ cada uno se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste de **(G)**, H, alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(cicloalquilo(C₃-C₆)), alquilfenilo(C₁-C₄), alquiheterociclilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))C(O)(alquilo(C₁-C₄)) y (alquilo(C₁-C₄))C(O)O(alquilo(C₁-C₄)),

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, fenilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo compuesto de F, Cl, CN, OH y oxo; y

(G) **R**¹⁶ y **R**¹⁷ junto con (S)C^x(N^x) forma un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros,

en donde dicho anillo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de **R**¹⁸,

en donde **R**¹⁸ se selecciona del grupo consistente de H, F, Cl, Br, I, CN, OH, alquilo(C₁-C₄), oxo, alquilo(C₁-C₄), alquenilo(C₂-C₄), alquinilo(C₂-C₄), haloalquilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))(cicloalquilo(C₃-C₆)), alquilfenilo(C₁-C₄), alquiheterociclilo(C₁-C₄), (alquilo(C₁-C₄))C(O)(alquilo(C₁-C₄)), (alquilo(C₁-C₄))C(O)O(alquilo(C₁-C₄)), fenilo y heterociclilo,

en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo,

cicloalquilo, fenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo compuesto de F, Cl, Br, I, CN, OH y oxo.

En otra modalidad R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{14} son H. Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^5 , L, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^5 es haloalkoxi(C_1 - C_4). Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^5 es OCF_3 u OCF_2CF_3 . Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad L es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$. Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{11} es alquilo(C_1 - C_4). Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{11} es H o CH_3 . Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{10} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{12} es halo, alquilo(C_1 - C_4) o alcoxi(C_1 - C_4).

Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{12} es H , Cl , CH_3 , o OCH_3 . Esta modalidad
5 puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{13} es halo, alquilo(C_1 - C_4) o alcoxi(C_1 - C_4).
Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} ,
10 R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{13} es H , F , CH_3 , u OCH_3 . Esta modalidad
puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{15} es halo, alquilo(C_1 - C_4), cicloalquilo(C_3 -
15 C_6) o alcoxi(C_1 - C_{14}). Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{15} es Cl , CH_3 , CH_2CH_3 , $CH_2CH_2CH_3$,
 $CH(CH_3)_2$, ciclopropilo u OCH_3 . Esta modalidad puede ser usada en
20 combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{16} , R^{17} y R^{18} .

En otra modalidad R^{16} es H . Esta modalidad puede ser usada
en combinación con las otras modalidades de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{17} y R^{18} .

25 En otra modalidad R^{16} y R^{17} juntos son $-C(R^{18})-C(R^{18})-$, $-C(R^{18})-$

$C(R^{18})-C(R^{18})-$ o $-C(R^{18})=C(C R^{18})-$. Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, L, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y R^{15} .

En otra modalidad R^{17} es H. Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, L, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{18} .

En otra modalidad R^{18} es alquilo(C_1-C_4). Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, L, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} .

En otra modalidad R^{18} es H, F, CH_3 , OH u oxo. Esta modalidad puede ser usada en combinación con las otras modalidades de $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, L, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}$ y R^{17} .

En otra modalidad:

(A) $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ y R^9 cada uno se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por H y haloalcoxi(C_1-C_4);

(B) R^8 es H;

(C) L es alquilo(C_1-C_4);

(D) R^{10} es H;

(E) $R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ y R^{15} cada uno se seleccionan independientemente a partir del grupo formado por H, F, Cl, Br, I, alquilo(C_1-C_4) y cicloalquilo(C_3-C_6);

(F) R^{16} y R^{17} son (G) o H; y

(G) R^{16} y R^{17} , junto con (S) $C^x(N^x)$ forman un anillo heterociclilo de 4 a 8 miembros,

en donde dicho anillo heterociclilo puede ser opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente de R^{18} ,

5 en donde R^{18} se selecciona del grupo consistente de H, CH_3 y oxo.

PREPARACIÓN de MOLÉCULAS de la FÓRMULA UNO

Muchas de las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser representadas en dos o más formas tautoméricas tal como cuando
10 R^{16} y R^{17} son H (Esquema TAU). En aras de la simplificación de los esquemas, todas las moléculas han sido descritas como existentes como un solo tautómero. Cualquiera y todos los tautómeros energéticamente accesibles están incluidos dentro del alcance de la Fórmula Uno, y no debería hacerse inferencia en cuanto a si la
15 molécula existe como la forma tautomérica en que se traza.

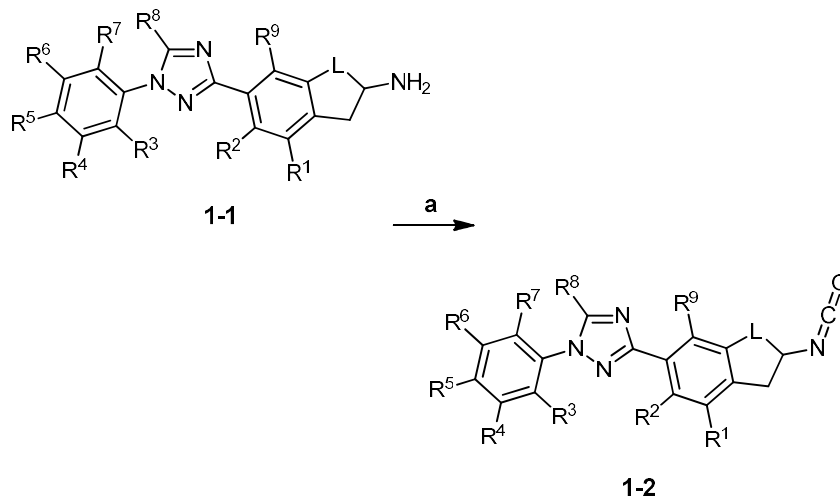
20

25

Las moléculas de la Fórmula Uno generalmente tendrán una masa molecular de aproximadamente 400 Daltons a aproximadamente 1200 Daltons.

PREPARACIÓN de TIOBIURETS

Esquema 1



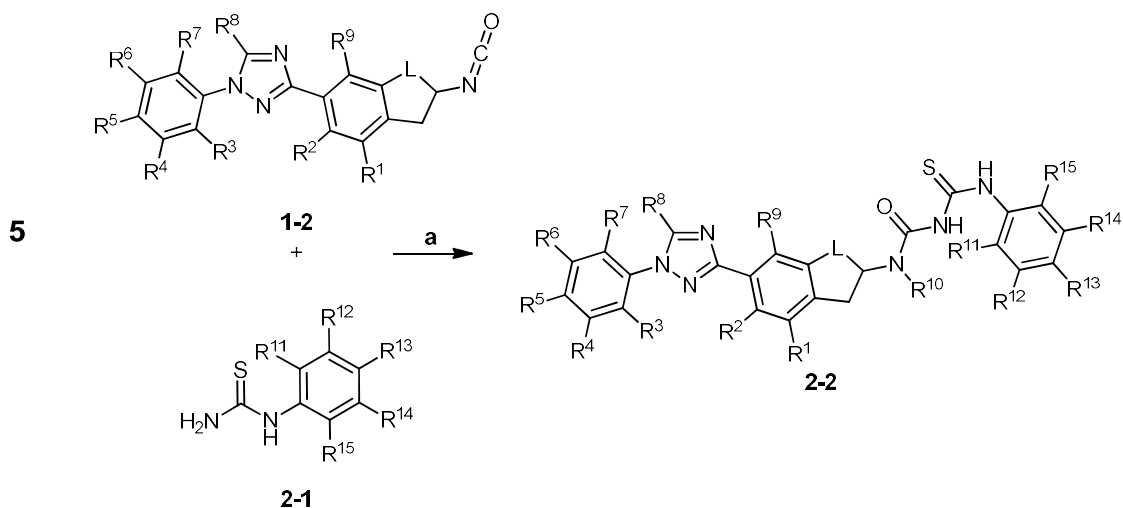
10

Los tiobiurets aquí descritos se preparan a partir de isocianatos correspondientes 1-2, en donde **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, y **L** son como previamente se describieron. Normalmente, los isocianatos 1-2 no son aislados, sino que son generados *in situ* a

15 partir de un precursor adecuado y utilizados directamente en la preparación de un tiobiuret. Los precursores son aminas 1-1 adecuadas, en donde **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, y **L** son como anteriormente se describieron, que pueden ser convertidos en los isocianatos 1-2 mediante uno de varios reactivos comunes tales

20 como fosgeno, difosgeno o trifosgeno (Esquema 1, paso 1a), en un sistema de solvente mixto, tal como diclorometano y agua o éter dietílico y agua, en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio o trietilamina, a temperaturas de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 50 °C.

25

Esquema 2

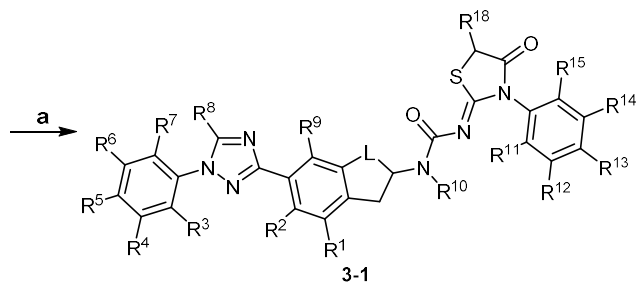
10 Los isocianatos 1-2 se pueden tratar directamente con *N*-aril tioureas 2-1, en donde **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, **R¹⁴** y **R¹⁵** son como se describieron previamente, en presencia de aproximadamente 0.1 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes de una base inorgánica, tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio,

15 resultando en la formación de tiobiurets 2-2, en donde **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **R⁵**, **R⁶**, **R⁷**, **R⁸**, **R⁹**, **L**, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, **R¹⁴** y **R¹⁵** son como se describieron previamente (Esquema 2, paso 2a). La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente

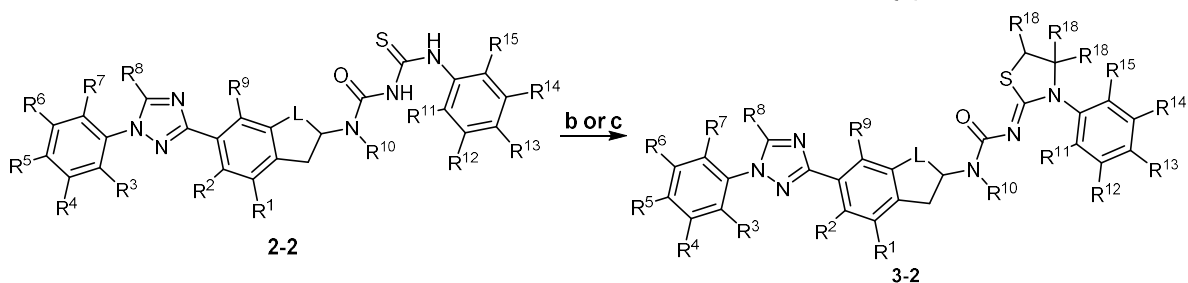
20 20 °C a 80 °C en un solvente aprótico o mezcla de solvente elegido de acetonitrilo, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, o mezclas de los mismos, pero el uso de acetonitrilo es preferido.

Esquema 3

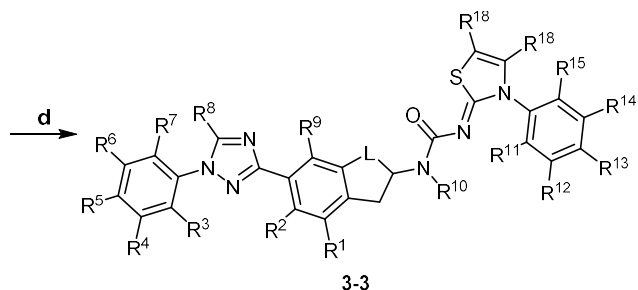
5



10



15



20

25

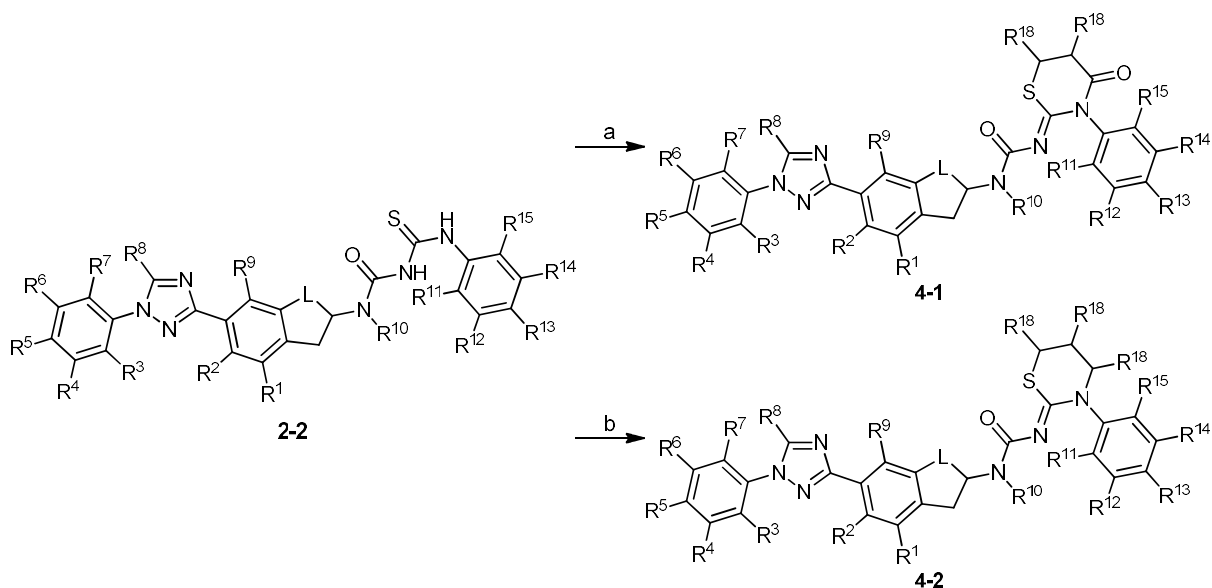
Los tiobiurets 2-2 generados *in situ* pueden ser convertidos directamente sin necesidad de purificación en una variedad de análogos ciclizados (Esquema 3, paso 3a), o pueden ser aislados del medio de reacción antes de ciclización. La ciclización puede lograrse mediante el tratamiento con un α -halo éster tal como bromoacetato de metilo para formar 2-imino, 1,3-tiazolin-4-onas 3-1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como previamente se describieron (paso a); dihaluros vecinales tales como 1-bromo-2-cloroetano o 1,2-dicloroetano, para formar 2-imino-1,3-tiazolinas 3-2, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L, R^{11} ,

R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente (paso 3b); α -halo cetonas tal como cloroacetona para formar 2-imino-1,3-tiazolinol 3-2 (paso 3c); o 2-imino-1,3-tiazoles 3-3, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente (paso 3d). Con el paso a, el uso de acetato de sodio en un solvente prótico tal como etanol o metanol, a temperaturas que varían de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C es preferido. Con el paso b, el uso de una base inorgánica tal como carbonato de potasio en un solvente como acetonitrilo o 2-butanona, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, es preferido.

Esquema 4

15

20

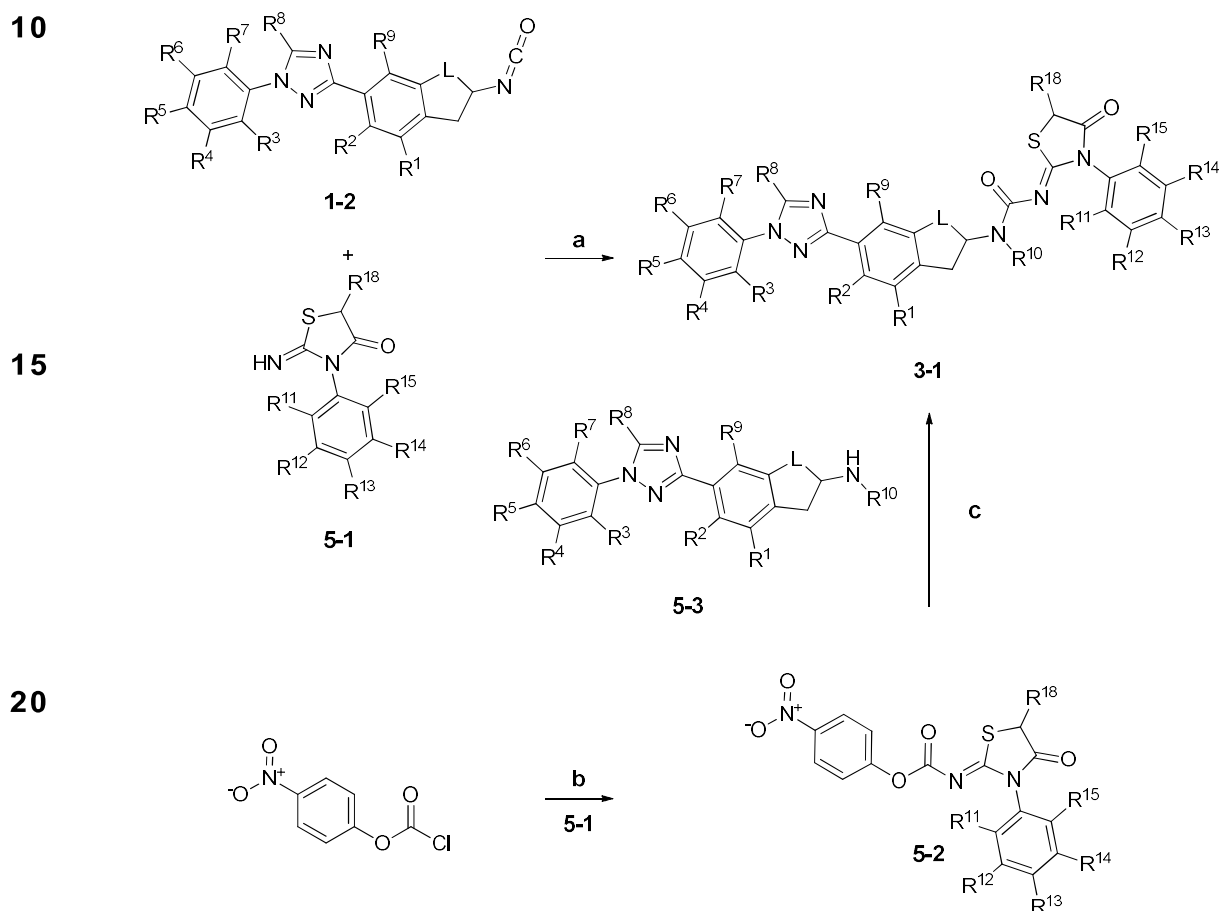


25

La ciclización puede también conseguirse mediante el tratamiento de tioureas 2-2 con cloruros de ácido α,β -insaturados

tales como cloruro de acrililoilo para formar 2-cloro-1,3-imino
 tiazinonas 4-1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{11} ,
 R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente
 (Esquema 4, paso 4a) o 1,3-dihalopropanos tal como 1-bromo-3-
 5 cloro-propano para formar 2-imino-1,3-tiazinanos 4-2, en donde R^1 ,
 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son
 como se describieron previamente (paso 4b).

Esquema 5



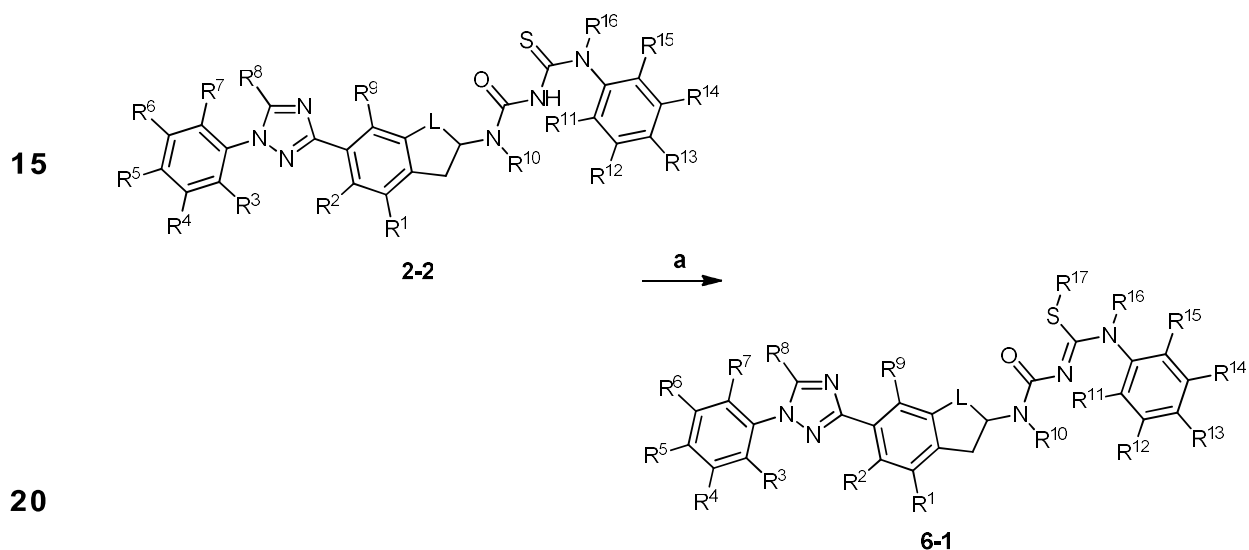
Un método alternativo para la preparación de análogos con la
 25 estructura general 3-1 se describe en el Esquema 5. 2-

Iminotiazolidin-4-onas 5-1, en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente, se pueden tratar directamente con los isocianatos 1-2, ya sea en ausencia de base o en presencia de aproximadamente 0.1 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes de una base inorgánica, tal como carbonato de cesio o hidruro de sodio para formar tiobiurets ciclizados 3-1 (paso 5a). La reacción puede realizarse a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C en un solvente aprótico o mezcla solvente elegido de acetonitrilo, acetona, tolueno, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, diclorometano, o mezclas de los mismos, pero el uso de acetonitrilo es preferido.

Alternativamente, se pueden hacer reaccionar 2-iminotiazolidin-2-onas 5-1 con cloroformiato de 4-nitrofenilo, formando carbamatos de 4-nitrofenilo 5-2, en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente (paso 5b). Esta reacción puede ser llevada a cabo con cantidades equimolares de 2-iminotiazolidin-2-onas 5-1 y el cloroformiato, en un solvente aprótico polar, tal como tetrahidrofurano, dioxano, o acetonitrilo, en presencia de aproximadamente 0.1 equivalente a aproximadamente 2 equivalentes de una base inorgánica, tal como carbonato de cesio o carbonato de potasio, preferentemente a aproximadamente temperatura ambiente. Los carbamatos de 4-nitrofenilo 5-2 pueden ser aislados por filtración y concentración del filtrado, o los carbamatos de 4-nitrofenilo 5-2 pueden utilizarse directamente en el paso 5c. El tratamiento de

carbamatos de 4-nitrofenilo 5-2 con triaril aminas 5-3, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L y R^{10} son como se describieron previamente puede generar tiobiurets ciclizados 3-1. El paso 5c también pueden llevarse a cabo en presencia de una base inorgánica, tales como carbonato de cesio o carbonato de potasio, de aproximadamente 0.1 equivalentes a aproximadamente 2 equivalentes, preferentemente de aproximadamente 1 equivalentes a aproximadamente 1.2 equivalentes, a temperaturas de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, preferiblemente a aproximadamente temperatura ambiente.

Esquema 6



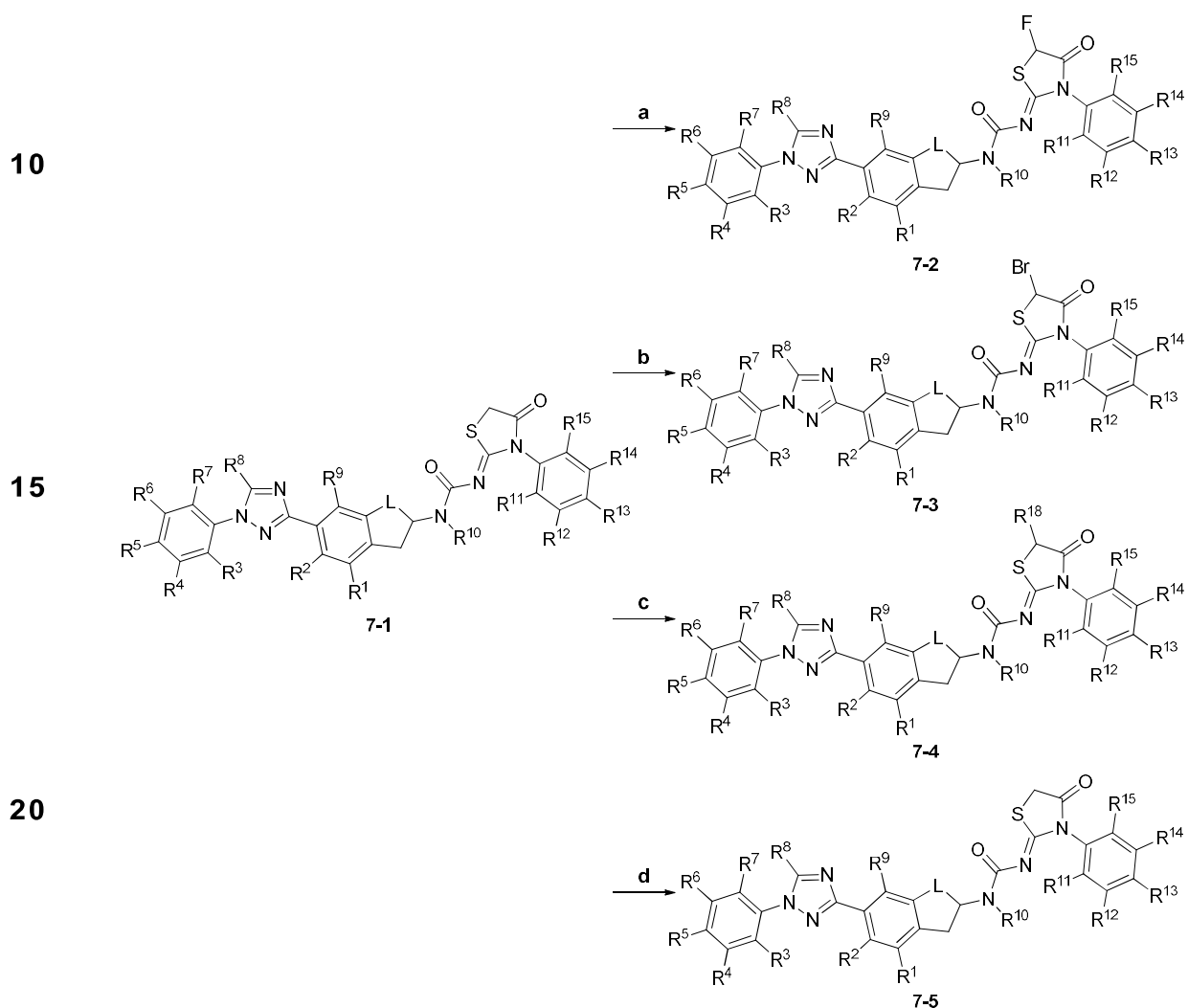
Los tiobiurets 2-2 pueden ser tratados con R^{17} -halo, en donde R^{17} es como se describió anteriormente en un solvente prótico, tal como etanol, en presencia de una base, tal como acetato de sodio, a una temperatura de aproximadamente de 0 °C a aproximadamente

25

60 °C, para producir tiobiurets S-alquilados 6-1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} y R^{17} son como se describieron previamente (Esquema 6, paso 6a).

5 PREPARACIÓN DE TIOBIURETS SUSTITUIDOS

Esquema 7



Las 2-imino 1,3-tiazolin-4-onas 7-1, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como se

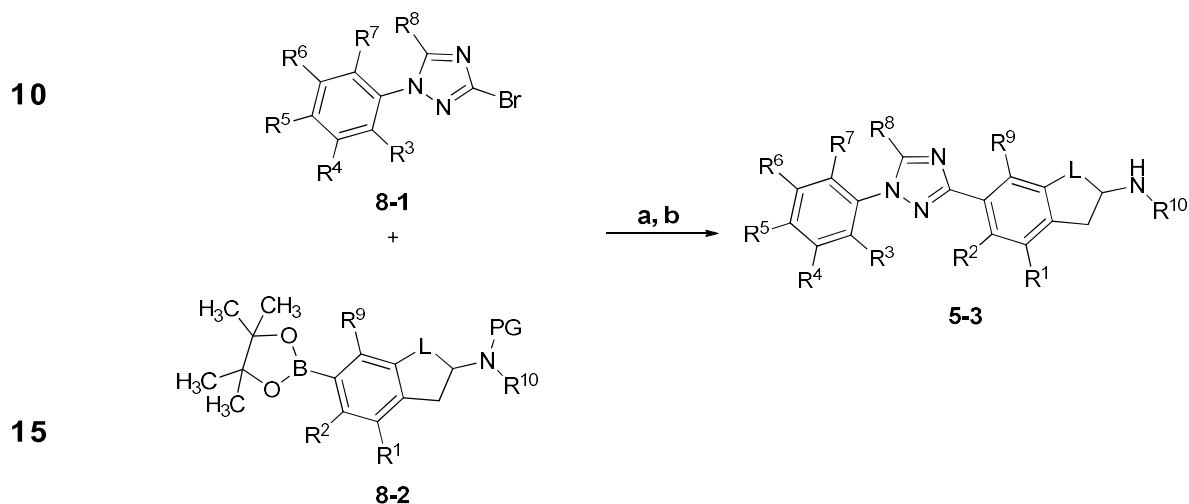
describieron previamente, pueden ser tratadas con Selectfluor® y 9-
 fluorenona en acetonitrilo anhidro (*JACS*. 2013,135, 17494.) para
 proveer análogos de mono-fluoro 7-2, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,
 R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son como se
 5 describieron previamente (Esquema 7, Paso 7a). El tratamiento con
 bromo molecular en un solvente no prótico, tal como diclorometano a
 temperaturas que oscilan de aproximadamente 0 °C a
 aproximadamente 30 °C puede proporcionar el análogo mono-bromo
 7-3, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} ,
 10 R^{14} y R^{15} son como se describieron previamente (paso 7b). La
 alquilación, utilizando aproximadamente 1 equivalente o
 aproximadamente 2 equivalentes de un agente de alquilación R^{18} -
 halo, en donde R^{18} es como se describió anteriormente, y una base
 fuerte, tal como hidruro de sodio o diisopropilamida de litio, en un
 15 solvente aprótico polar, tal como dimetilformamida o
 tetrahidrofurano, puede conducir a análogos mono o di-alquilados 7-
 4, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , L , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} ,
 R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente (paso 7c). Las
 2-imino 1,3-tiazolin-4-onas 7-1, en donde R^{10} es H pueden ser
 20 tratadas con paraformaldehído y ácido trifluoroacético en un solvente
 tal como diclorometano, seguido por el tratamiento con un cloruro de
 ácido para proporcionar 2-1,3-imino tiazolin-4-onas 7-5, en donde
 R^{10} es CH_2OCO (alquilo de C_1-C_4) y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 ,
 L , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} y R^{18} son como se describieron previamente
 25 (paso 7d). Asimismo, las 2-imino 1,3-tiazolin-4-onas 7-1, en donde

R^{10} es H pueden ser tratadas con cloruros de ácido en presencia de una base en un solvente tal como diclorometano para proporcionar 2-imino 1,3-tiazolin-4-onas 7-5, en donde R^{10} es C(O)(alquilo(C_1 - C_4)) o C(O)fenilo (paso 7d).

5

PREPARACIÓN de PRECURSORES de AMINA TRICÍCLICA

Esquema 8



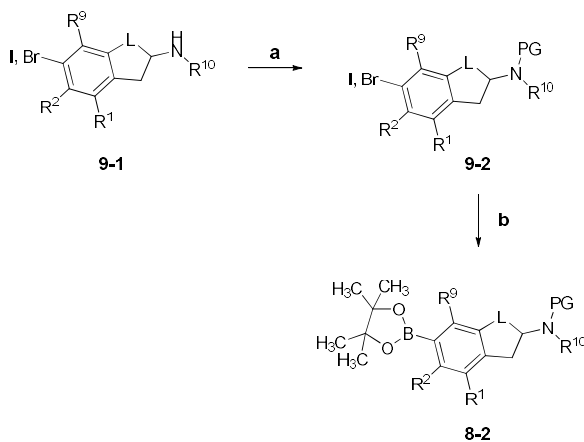
Los métodos para la preparación de las aminas tricíclicas requeridas para la preparación de moléculas de la Fórmula Uno se describen en el Esquema 8. El acoplamiento de bromo-heterociclos 8-1, en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son como se describieron previamente, con boronato ésteres 8-2, en donde PG es un grupo de protección de amina tal como *ter*-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo (CBZ) y R^1 , R^2 , R^9 , L y R^{10} son como se describieron previamente, puede realizarse a través de un

25

catalizador de paladio y ligando de fosfina, en presencia de una base, tal como bicarbonato de sodio, fosfato de potasio o fluoruro de cesio, en un sistema de solvente adecuado, tal como dioxano y agua, a temperaturas de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 120 °C, utilizando calentamiento por microondas o convencional, para formar intermediarios aminoalquilfenilo *N*-protegido (Esquema 7, paso 7a). La desprotección del grupo *ter*-butoxicarbonilo podrá ser realizada bajo condiciones ácidas con ácidos fuertes, tales como el cloruro de hidrógeno o el ácido trifluoroacético, seguido por la libre basificación con una base, tal como bicarbonato de sodio o hidróxido de sodio, para formar triaril aminas 5-3 (paso b). La desprotección del grupo benciloxicarbonilo puede lograrse bajo condiciones estándares utilizando hidrógeno y un catalizador de metal de transición tal como paladio(0). Se aprecia que esta secuencia de reacción puede ser aplicada a la síntesis de aminas 1-1.

PREPARACIÓN de boronato ésteres

Esquema 9



Las aril aminas protegidas 9-2, en donde R^1 , R^2 , R^9 , L , R^{10} y **PG** son como se describieron previamente, pueden ser preparadas mediante el tratamiento de aril aminas 9-1, en donde R^1 , R^2 , R^9 , L , y R^{10} son como se describieron previamente, con un grupo de protección de nitrógeno activado, tal como cloruro de di-*ter*-butoxidicarbonilo o benciloxycarbonilo, en presencia de una base, tal como trietilamina, a temperaturas de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 50 °C, en un solvente, tal como diclorometano (Esquema 9, paso 9a). Los boronato ésteres 8-2 pueden ser preparados a partir de aril aminas 9-1, utilizando condiciones Miyaura (paso 9b). Se pueden emplear grupos protectores de nitrógeno estándares conocidos por ser compatibles bajo condiciones de acoplamiento Miyaura.

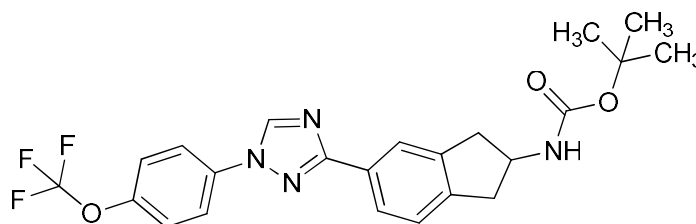
15 Ejemplos

Estos ejemplos son para fines ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación de la descripción sólo a las modalidades descritas en estos ejemplos.

Los materiales de partida, reactivos y solventes que fueron obtenidas de fuentes comerciales fueron utilizados sin mayor purificación. Los solventes anhidros se compraron como Sure/Seal™ de Aldrich y se utilizaron como se recibieron. Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato de punto de fusión capilar Tomas Hoover Unimelt o sistema de punto de fusión automatizado OptiMelt de Stanford Research Systems y están sin corregir. Ejemplos de uso de

"temperatura ambiente" se realizaron en laboratorios con clima controlado con temperaturas que oscilan de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 24 °C. A las moléculas se les dieron sus nombres conocidos, nombradas según programas de nombramiento dentro de ISIS Draw, ChemDraw o ACD Name Pro. Si estos programas no son capaces de asignar un nombre a una molécula, la molécula se nombra utilizando reglas de nombramiento convencionales. Los datos espectrales ^1H RMN están en ppm (δ) y se registraron a 300, 400 o 600 MHz; los datos espectrales ^{13}C RMN están en ppm (δ) y se registraron a 75, 100 o 150 MHz, y los datos espectrales ^{19}F RMN están en ppm (δ) y se registraron a 376 MHz, a menos que se indique lo contrario.

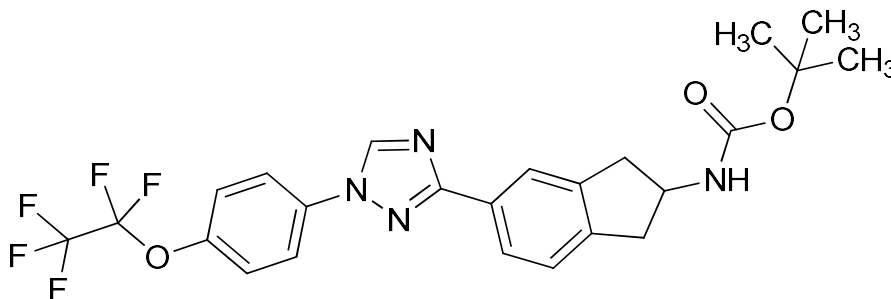
Ejemplo 1: Preparación de (5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (C1)



A 3-bromo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol (2,75 g, 8.93 mmoles), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (3.21 g, 8.93 mmoles) de sodio, bicarbonato de sodio (1,50 g, 17,9 mmoles), dioxano (45 ml) y agua (15 ml) en un matraz de fondo redondo (100 ml), equipado

con una barra de agitación y nitrógeno se agregó tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (1,03 g, 0,893 mmoles). El recipiente de reacción se evacuó con vacío y se purgó con nitrógeno (2x). La reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea con 0-40% de acetato de etilo/B, en donde B = 1:1 diclorometano/hexanos, como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (2.10 g, 51%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (D, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,39 (dt, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 2H), 7,32 (D, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,43 - 3,22 (m, 2H), 2,85 (ddd, *J* = 15.9, 10.1, 4.9 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H); ¹⁹F (RMN 376 MHz, CDCl₃); ESIMS δ -58.03 *m/z* 461 ([M+H]⁺).

Ejemplo 2: Preparación de (5-(1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (C2)

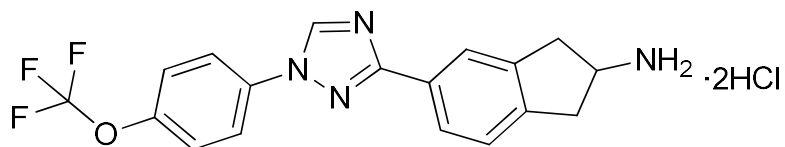


3-Bromo-1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (0.409 g,

1.14 mmoles), (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (0.411 g, 1.14 mmoles), bicarbonato de sodio (0.0960 g, 1.14 mmoles), tetraquis (trifenilfosfina)paladio(0) (0.132 g, 0,114 mmoles), dioxano (6 ml) y
5 agua (2 ml) en un frasco (20 ml) se taparon y calentaron a 140 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator® con verificación de temperatura de sensor de infrarrojos externo desde el costado del frasco. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de
10 etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando el 0-20% de acetato de etilo/B, en donde B = 1:1 diclorometano/hexanos, como eluyente seguido de
15 secado a 50 °C en aproximadamente 25 in Hg proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0,345 g, 59%): p.f. 161-165 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8.02 (dd, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,78 m, 2H), 7.39 (D, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7.32 (D, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,87 - 4,70 m, 1H), 4,60 - 4,45 m, 1H),
20 3.34 (dt, *J* = 16.2, 8.0 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 15.8, 10.1, 4.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H); ¹⁹F (RMN 376 MHz, CDCl₃) δ -85.89, -87.85; ESIMS *m/z* 511 ([M+H]⁺).

Ejemplo 3: Preparación de diclorhidrato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C3)

5



10

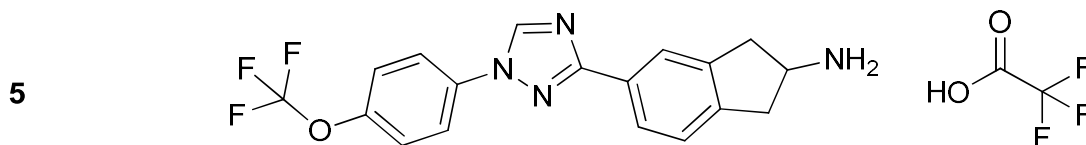
15

20

25

A (5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (C1) (0,484 g, 1,05 mmoles) en un matraz de fondo redondo (100 ml), equipado con una barra de agitación y nitrógeno se agregó dioxano (3 ml) y cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,02 ml, 12,1 mmoles). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó cloruro de hidrógeno adicional (4 M en dioxano, 3,02 ml, 12,1 mmoles) y la reacción se calentó a 40 °C durante la noche. Se agregó más cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,02 ml, 12,1 mmoles). Después de varias horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico, y se secó bajo vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (0,379 g, 83%): ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,36 - 8,17 m, 3H), 8,11 - 8,04 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 2H), 7,43 (D, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 2H), 3,36 (ddd, *J* = 16,9, 13,8, 7,7 Hz, 2H), 3,04 (ddd, *J* = 17,2, 12,3, 5,2 Hz, 2H); ¹⁹F (RMN 376 MHz, DMSO-*d*₆); ESIMS δ -56.96 *m/z* 361 ([*M*+*H*]⁺).

Ejemplo 4: Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C4)



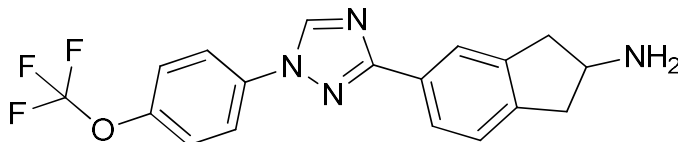
A (5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (C1) (2,1 g, 4. 6 mmoles) en un matraz de fondo redondo (200 ml), equipado con una barra de agitación y nitrógeno se agregó diclorometano (30 ml). La

10 reacción se enfrió con un baño de hielo y agua y se agregó ácido trifluoroacético (3.9 ml, 50 mmoles) en una porción. El baño de hielo fue removido y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se hizo

15 una lechada con éter dietílico y se concentró hasta que se obtuvo un sólido blanco. Los sólidos se titularon con éter dietílico y hexanos, se filtraron, se recolectaron y se secaron a una temperatura de 50 °C a 25 in. Hg durante la noche proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (1.9 g, 86%): ¹⁹F (RMN 376 MHz, DMSO-*d*₆) δ

20 -56.96, -73.55; ESIMS *m/z* 361 ([*M*+*H*]⁺).

Ejemplo 5: Preparación de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C5)



5

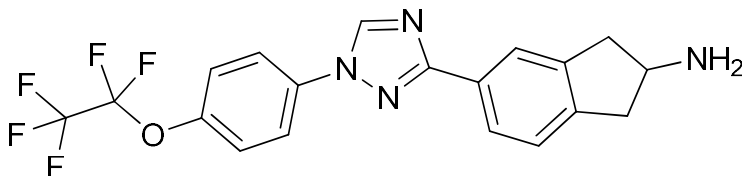
2,2,2-Trifluoroacetato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C4) (1,46 g, 3.08 mmoles) en diclorometano se lavó en un embudo de separación con hidróxido de sodio (1 N). La capa orgánica se vació a través de separador de fase y se concentró. Los sólidos se secaron durante la noche a una temperatura de 50 °C a aproximadamente 25 in. Hg proporcionando el compuesto como un título sólido de color canela (0.779 g, 70%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.86 - 7.75 m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.25 (ddd, *J* = 16.6, 10.2, 6.7 Hz, 2H), 2.75 (ddd, *J* = 16.4, 9.4 y 5.1 Hz, 2H) (no se observó NH₂); ¹⁹F (RMN 376 MHz, CDCl₃); ESIMS δ -58.03 m/z 361 ([M+H]⁺).

10

15

20

Ejemplo 6: Preparación de 5-(1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C6)



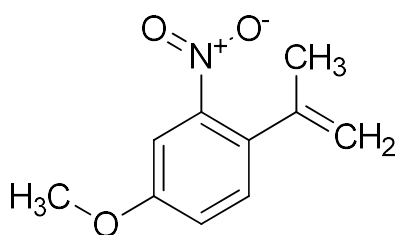
25

A

(5-(1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-

dihidro-1*H*-inden-2-il)carbamato de *ter*-butilo (C2) (0.305 g, 0.598 mmoles) en un matraz de fondo redondo (100 ml), equipado con una barra de agitación y nitrógeno se agregó de diclorometano (4 ml), seguido por ácido trifluoroacético (0,506 ml, 6,57 mmoles). La
 5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua helada y se hizo básica con hidróxido de sodio (2 M, 3,29 ml, 6,57 mmoles). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo/isopropanol (3:1, 3x). Las capas orgánicas se vaciaron a
 10 través de un separador de fase y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un aceite amarillo usado sin purificación adicional (0.290 g, 118%): ^{19}F (RMN 376 MHz, CDCl_3) δ -85.90, -87.85; ESIMS m/z 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 **Ejemplo 7: Preparación de 4-metoxi-2-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno (C7)**



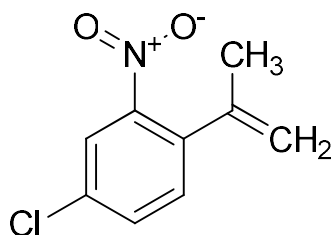
20

A 1-cloro-4-metoxi-2-nitrobenceno (5,03 g, 26,8 mmoles), 4,4,5,5-tetrametilo-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,41 g, 32,2 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,50 g, 2,15 mmoles) y carbonato de sodio (3,41 g, 32,2 mmoles) se agregó
 25 dioxano/agua (4:1, 100 ml:25 ml). La reacción se calentó a 80 °C

durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea con 0-5% de acetato de etilo/hexanos como eluyente seguido por secado en un horno de vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite naranja (2,74 g, 53%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 5.24 - 4.75 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.19 - 1.88 (m, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 158.79, 148.61, 142.53, 131.41, 131.32, 119.24, 115.20, 108.64, 55.84, 23,38; EIMS m/z 193 ($[\text{M}]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7.

15 4-cloro-2-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno (C8)



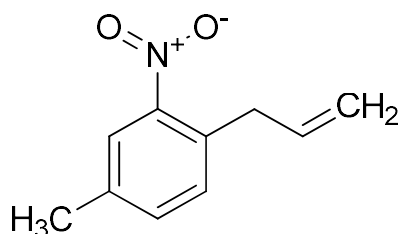
20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 7 utilizando 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno calentado durante la noche y se asiló como un líquido naranja claro (10,73 g, 84%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 8.04 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5.24 (p, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4.95 (p, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2.07 (dd, $J = 1,5, 0,9$ Hz, 3H); ^{13}C

25

RMN (101 MHz, DMSO) δ 148.37, 140.83, 136.10, 132.62, 132.45, 131.63, 123.50, 115.98, 22.60; EIMS m/z 197 ($[M]^+$).

Ejemplo 8: Preparación de 1-alil-4-metil-2-nitrobenceno (C9)

5



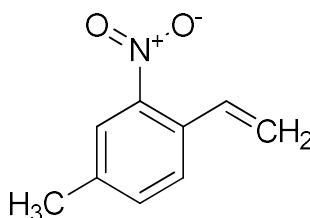
A 1-cloro-4-metil-2-nitrobenceno (2,00 g, 11,7 mmoles),
 10 aliltributilestanano (5,79 g, 17,5 mmoles) y dicloruro de
 bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0.818 g, 1.17 mmoles) en dos frascos
 de reacción de 25 ml se agregó 1,2-dicloroetano (20 ml). Los frascos
 se taparon y se calentaron a 120 °C durante 45 minutos en un
 reactor de microondas Biotage Initiator® con una verificación de
 15 temperatura de sensor de infrarrojos externo desde el costado del
 frasco. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho Celite®. El
 material crudo se purificó por cromatografía en columna de
 vaporización instantánea con 0-50% de acetato de etilo/hexanos
 como eluyente seguido por cromatografía de columna de
 20 vaporización instantánea de fase reversa utilizando 0-100% de
 acetonitrilo/agua como eluyente. Las fracciones de acetonitrilo/agua
 combinadas se concentraron, se extrajeron con acetato de etilo, se
 secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se
 secaron en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del
 25 título como un líquido amarillo (1,76 g, 84%): ^1H RMN (400 MHz,

CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5.96 (ddt, *J* = 16,6, 10,1, 6,4 Hz, 1H), 5.08 (ddq, *J* = 18,5, 17,0, 1,5 Hz, 2H), 3.64 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 149.09, 137.62, 135.35, 133.81, 131.81, 131.72, 124.94, 116.81, 36.62, 20.72; EIMS *m/z* 176 ([M]⁺).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8:

4-metil-2-nitro-1-vinilbenceno (C10)

10

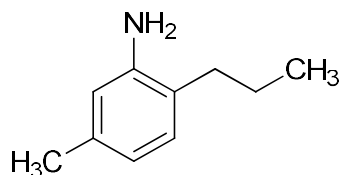


15

20

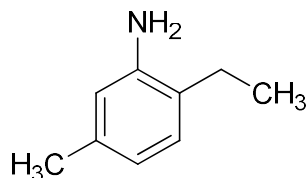
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 8 utilizando 1-cloro-4-metil-2-nitrobenceno y tributil(vinil)estano, nuevamente purificado por cromatografía de columna de vaporización instantánea y cromatografía en columna de fase reversa y se aisló como un líquido amarillo (1,26 g, 65%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 17,3, 11,0 Hz, 1H), 5.71 (dd, *J* = 17,3, 0,9 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11,0, 0,9 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 147.71, 138.91, 133.92, 132.31, 130.52, 128.22, 124.63, 118.10, 20.88; EIMS *m/z* 163 ([M]⁺).

25

Ejemplo 9: Preparación de 5-metil-2-propilanilina (C11)

- 5 Un matraz de fondo redondo conteniendo 1-alil-4-metil-2-nitrobenceno (C9) (1,75 g, 9,87 mmoles) y paladio sobre carbono (10%, 1.05 g, 0.990 mmoles) en acetato de etilo (49 ml) se evacuó bajo vacío y se rellenoó con nitrógeno (2x), luego se evacuó bajo vacío y se llenó con hidrógeno mediante globo. La reacción se agitó
- 10 a temperatura ambiente durante dos noches. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® con acetato de etilo y se concentró. El líquido se secó en un horno de vacío proporcionando el compuesto del título como un líquido amarillo (1,39 g, 93%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.92 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2,47 - 2,37 m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.69 - 1.53 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 143.91, 136.52, 129.46, 123.83, 119.49, 116.29, 33.05, 22.10, 21.05, 14.19; EIMS *m/z* 149 ([M]⁺).

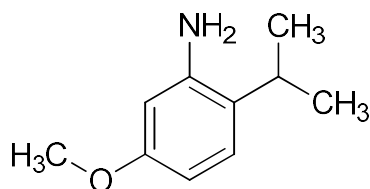
- Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9:

2-etil-5-metilanilina (C12)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9 utilizando 4-metil-2-nitro-1-vinilbenceno (C10) y se aisló como un líquido amarillo (0.926 g, 88%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.48 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 143.80, 136.48, 128.32, 119.59, 116.15, 125,22, 23.67, 21.03, 13.24; EIMS m/z 135 ($[\text{M}]^+$).

2-isopropil-5-metoxianilina (C13)

10

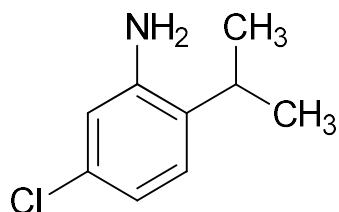


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 9 utilizando 4-metoxi-2-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno (C7) y se aisló como un líquido amarillo (2,23 g, 95%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 8,5, 2,6$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2,83 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1.24 (D, $J = 6,8$ Hz, 6H); EIMS m/z 165 ($[\text{M}]^+$).

20

5-cloro-2-isopropilanilina (C14)



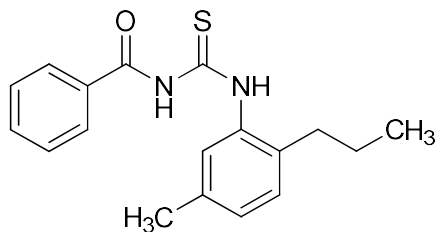
25

El compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 9 utilizando 4-cloro-2-nitro-1-(prop-1-en-2-il)benceno (C8) y se asiló como un líquido marrón (1,82 g, 84%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,83 - 6,77 m, 2H), 2.90 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 126.91, 126.83, 126.51, 121.34, 120.07, 116.37, 27.44, 22.34; EIMS m/z 169 ($[\text{M}]^+$).

Ejemplo 10: Preparación de N-(5-metil-2-propilfenil)carbamoil) benzamida (C15)

10

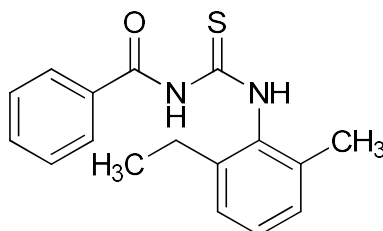


A 5-metil-2-propilanilina (C11) (1,38 g, 9.22 mmoles) y el isotiocianato de benzoilo (1.24 ml, 9.22 mmoles) se agregó acetona (13 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El aceite resultante se secó en un horno de vacío durante la noche proporcionando el compuesto del título como un aceite marrón (3.26 g, 100%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.20 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.92 (dt, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 2H), 7,71 - 7,60 m, 1H), (7,55 m, 3H), 7.18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1,72 - 1,57 m, 2H), 0.97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 179.64, 166.90, 136.22, 135.72, 134.57, 133.74, 131.68, 129.79, 129.22, 128.64, 127.55, 127.24, 33.28, 21.01, 13.98, el 23,58; ESIMS m/z 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10:

***N*-((2-etil-6-metilfenil)carbamoil)benzamida (C16)**

5

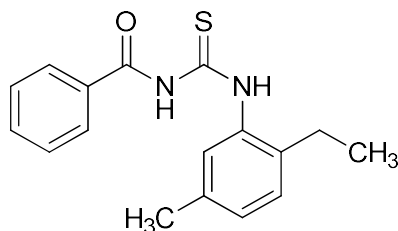


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10 utilizando 2-etil-6-metilanilina y se asiló como un líquido amarillo (6,41 g, 100%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 11.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 2H), 7.73 - 7.63 m, 1H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.29 - 7.23 m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESIMS m/z 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

***N*-((2-etil-5-metilfenil)carbamoil)benzamida (C17)**



20

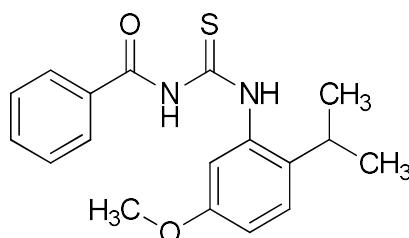
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10 utilizando 2-etil-5-metilanilina (C12) y se asiló como un sólido de color naranja (2.10 g, 97%): p.f. 105-107 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.18 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.92 (dt, J = 8,6, 1,7 Hz, 2H), 7.73 - 7.60 m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.21 (D, J = 7,8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 2H),

25

2.37 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 179.72, 166.94, 136.22, 136.13, 135.53, 131.65, 133,75, 129.23, 128.88, 128.86, 127.23, 127,53, 24,26, 20,98, 14.56; ESIMS m/z 299 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5

***N*-((2-isopropil-5-metoxifenil)carbamoil)benzamida (C18)**

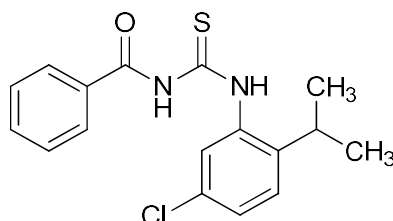


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10 utilizando 2-isopropil-5-metoxianilida (C13) y se asiló como un líquido amarillo (4,63 g, 100%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12,23 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7,98 - 7,82 m, 2H), 7,74 - 7,61 m, 1H), 7,61 - 7,51 m, 2H), 7,32 - 7,26 m, 2H), 6.89 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.10 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ESIMS m/z 329 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

***N*-((5-cloro-2-isopropilfenil)carbamoil)benzamida (C19)**



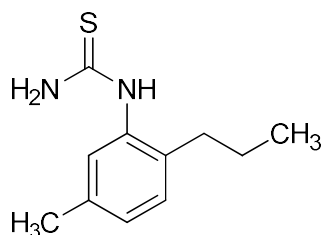
20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 10 utilizando 5-cloro-2-isopropilanilina (C14) seguido por la

25

purificación por cromatografía de columna de vaporización instantánea y se asiló como un sólido de color amarillo claro (16,3 g, 98%): ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-D_6$) δ 12.32 (s, 1H), 11.76 (s, 1H), 8,07 - 7,95 m, 2H), 7,72 - 7,63 m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 3.08 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1.19 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ^{13}C RMN (101 MHz, DMSO) δ 181.12, 168.37, 142.95, 137.03, 133.18, 131.93, 129.67, 128.75, 128.40, 127.61, 127.55, 127.52, 27.63, 22,84; ESIMS m/z 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 **Ejemplo 11: Preparación de 1-(5-metil-2-propilfenil)tiourea (C20)**



15 A *N*-(5-metil-2-propilfenil)carbamotioil)benzamida (C15) (3,21 g, 10,3 mmoles) en metanol (80 ml) se agregó hidróxido de sodio (2 N, 10.3 ml, 20,5 mmoles) y se calentó a 50 °C durante 2 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La reacción se concentró, se diluyó con agua, se extrajo con

20 diclorometano, se filtró a través de un separador de fase, se concentró, y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color canela (1,80 g, 83%): p.f. 143 a 145 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.20 d, J = 7,8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.99 (d, J = 254,5 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.59 (dq, J =

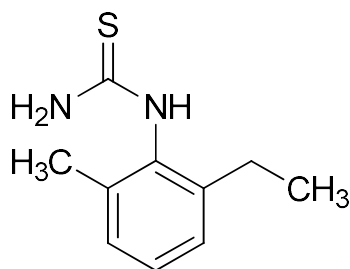
25

14,8, 7,4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7,3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 181.96, 137.53, 136.74, 134.00, 130.69, 129.72, 127.85, 32.90, 3.25, 20.80, 13.93; ESIMS m/z 209 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el
 5 procedimiento del Ejemplo 11:

1-(2-etil-6-metilfenil)tiourea (C21)

10

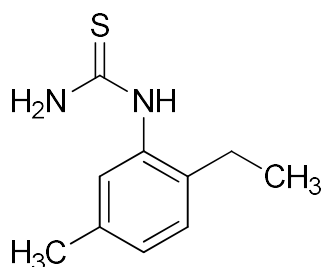


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el
 Ejemplo 11 utilizando *N*-(2-etil-6-metilfenil)carbamoil)benzamida
 (C16), se purificó adicionalmente por titulación con agua y se asiló
 como un sólido blanco (3,46 g, 83%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ
 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.13 (bs,
 1H), 5.33 (bs, 1H), 2,77 - 2,55 m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.21 (t, J = 7,6
 Hz, 3H); ESIMS m/z 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

1-(2-etil-5-metilfenil)tiourea (C22)

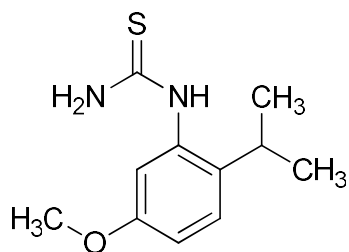


25

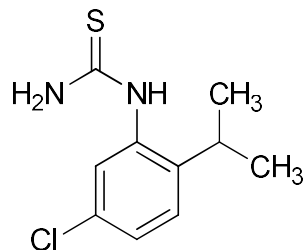
El compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 11 utilizando *N*-(2-etil-5-metilfenil)carbamoil)benzamida (C17) y se asiló como un sólido de color naranja pálido (1,26 g, 94%): p.f. 143-147 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.61 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 182.13, 138.27, 137.53, 133.74, 129.95, 129.93, 127.84, 24,00, 20,79, 14.77; ESIMS M/Z 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10 1-(2-isopropil-5-metoxifenil)tiourea (C23)



15 El compuesto del título se preparó como se describe en el
Ejemplo 11 utilizando *N*-((2-isopropil-5-
metoxifenil)carbamoil)benzamida (C18) y se asiló como un sólido
de color naranja (2,65 g, 83%): p.f. 134-139 °C; ^1H RMN (400 MHz,
 CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8,7, 2,7
20 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (p,
 J = 6,9 Hz, 1H), 1.19 (D, J = 6,9 Hz, 6H); ESIMS m/z 225 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

1-(5-cloro-2-isopropilfenil)tiourea (C24)

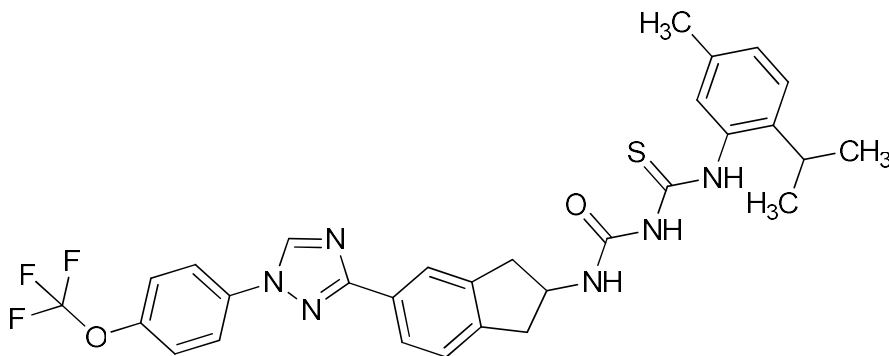
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 69 utilizando *N*-(5-cloro-2-isopropilfenil)carbamoil benzamida (C19) y se asiló como una goma pegajosa marrón (1,38 g, 93%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 1,3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.27 - 3.10 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); ESIMS m/z 229 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

Ejemplo 12: Preparación de 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F1)

15



20

A diclorhidrato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C3) (0.279 g, 0,645 mmoles) en un frasco (25 ml) equipado con una barra de agitación y nitrógeno se agregó diclorometano (4 ml), agua (2 ml) y bicarbonato

25

de sodio (0,271 g, 3,22 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada. Se agregó trifosgeno (0.0770 g, 0.258 mmoles) en una porción y la reacción se agitó vigorosamente hasta que se observó la conversión del material de partida mediante LCMS.

5 La mezcla de reacción se vació en un embudo de separación y se diluyó con diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se vaciaron a través de un separador de fase y se concentraron. El sólido resultante se suspendió en acetonitrilo (6 ml) en un matraz de fondo

10 redondo (100 ml) equipado con una barra de agitación y nitrógeno. A esto se añadió carbonato de cesio (0.231 g, 0,709 mmoles) y 1-(2-isopropil-5-metilfenil)tiourea (0.134 g, 0,645 mmoles). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con la mitad de salmuera

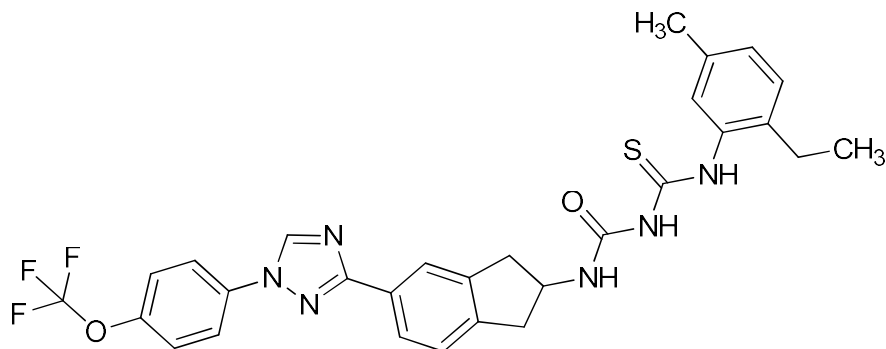
15 saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-30% de acetato de etilo/B, en donde B = 1:1 diclorometano/hexanos, como eluyente proporcionó el

20 compuesto del título como un sólido blanco (0,148 g, 39%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 12:

1-[(2-etil-5-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F5)

5



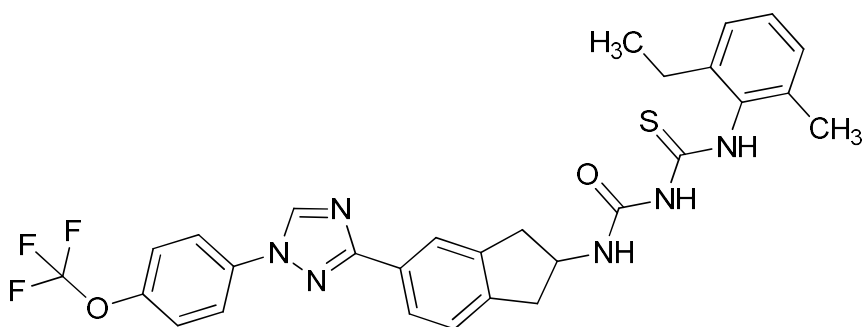
10

Se asiló como un sólido blanco utilizando 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C4) y 1-(2-etil-5-metilfenil)tiourea (C22) (0,077 g, 32%).

15

1-[(2-etil-6-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F6)

20

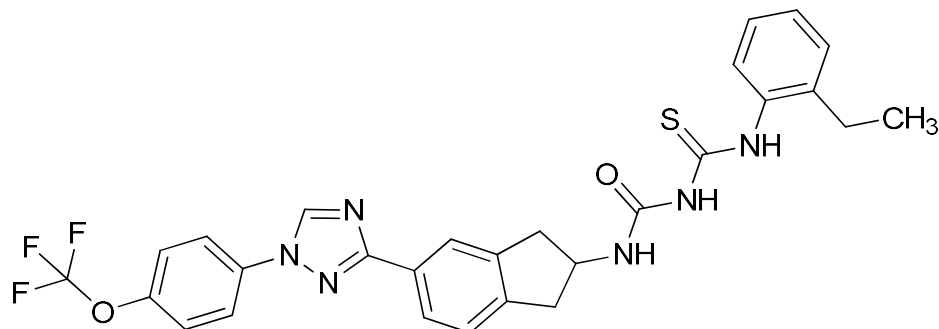


25

Se asiló como un sólido blanco utilizando 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C4) y 1-(2-etil-6-metilfenil)tiourea (C21) (0,110 g, 45%).

1-[(2-Etilfenil)carbamoiloil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F7)

5



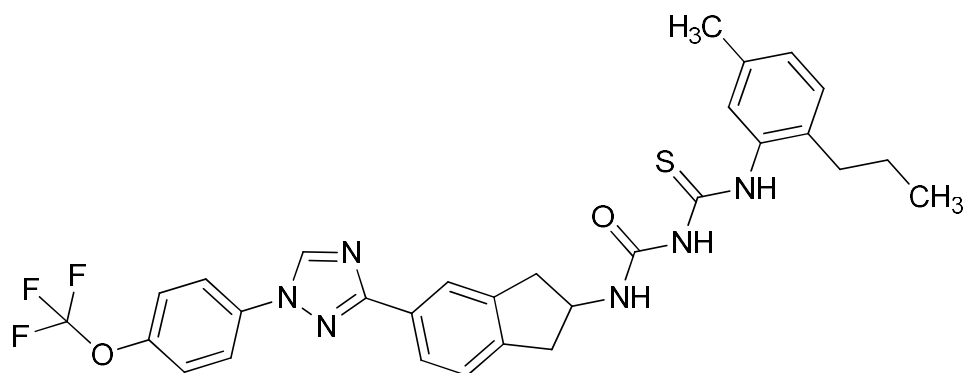
10

Se asiló como un sólido blanco utilizando 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-

amina (C5) y 1-(2-etilfenil)tiourea (0.108 g, 44%).

1-[(5-metil-2-fenil-propil)carbamoiloil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F8)

15



20

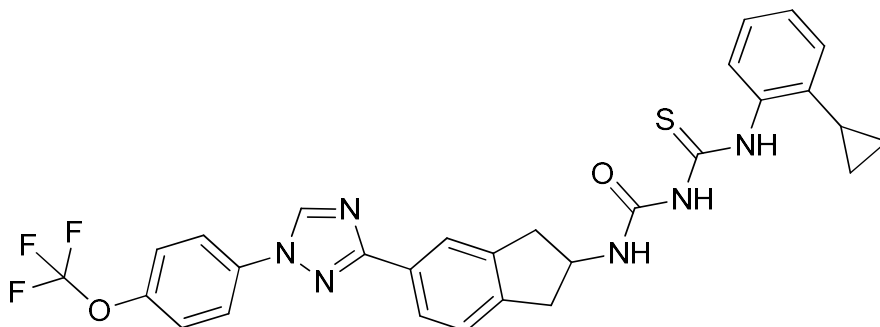
Se asiló como un sólido blanco utilizando 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-

amina (C5) y 1-(5-metil-2-propilfenil)tiourea (C20) (0.103 g, 40%).

25

**1-[(2-Ciclopropilfenil)carbamoiloil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)-
fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F11)**

5

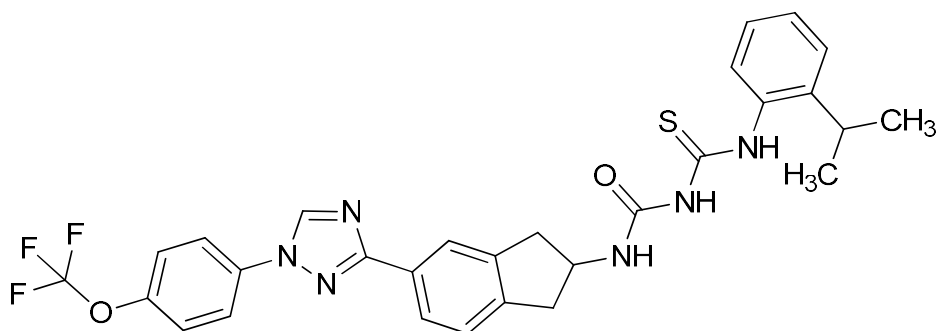


10

Se asiló como un sólido blanco utilizando 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-
amina (C5) y 1-(2-ciclopropilfenil)tiourea (0,106 g, 42%).

**1-[(2-Isopropilfenil)carbamoiloil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-
1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14)**

15



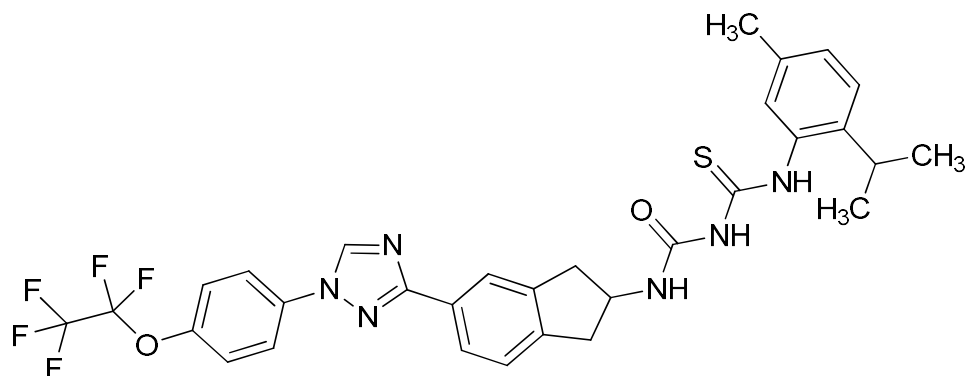
20

Se asiló como un sólido blanco utilizando 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-
amina (C5) y 1-(2-isopropilfenil)tiourea (0,106 g, 42%).

25

Ejemplo 13: Preparación de 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)-carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F3)

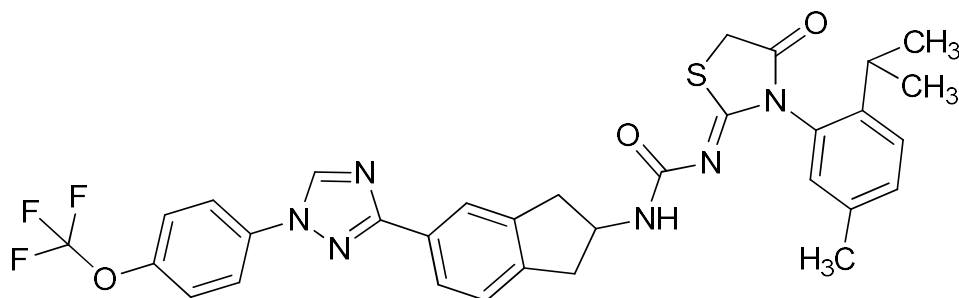
5



- 10 A 5-(1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-2-inden-amina (C6) (0,245 g, 0.597 mmoles) en un matraz de fondo redondo (100 ml), equipado con una barra de agitación y nitrógeno se agregó bicarbonato de sodio (0,150 g, 1,79 mmoles) seguido de diclorometano (4 ml) y agua (2 ml). Se agregó trifosgeno
- 15 (0.0710 g, 0.239 mmoles) en una porción y la reacción se agitó vigorosamente. Tras la conversión al isocianato como observado por LCMS, la mezcla de reacción se vació a través de un separador de fase y se concentró en un matraz de fondo redondo (100 ml). Una barra de agitación y nitrógeno se añadieron al matraz y el sólido se
- 20 recogió en acetonitrilo (6 ml). Se agregó carbonato de cesio (0,214 g, 0,490 mmoles) seguido por 1-(2-isopropil-5-metilfenil)tiourea (0.227 g, 0.597 mmoles) y la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato
- 25 de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-30% de acetato de etilo/B, en donde B = 1:1 diclorometano/hexanos, como eluyente seguida por titulación de los sólidos resultantes con éter dietílico proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0.141 g, 37%).

Ejemplo 14: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (F2)



15

A 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F1) (0.100 g, 0,168 mmoles) en un frasco (25 ml) equipado con una barra de agitación y columna de Vigreux se agregó etanol (3 ml) seguido por acetato de sodio (0.0749 g, 0.673 mmoles) y bromoacetato de metilo (0.0230 ml, 0,252 mmoles). La reacción se calentó a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación

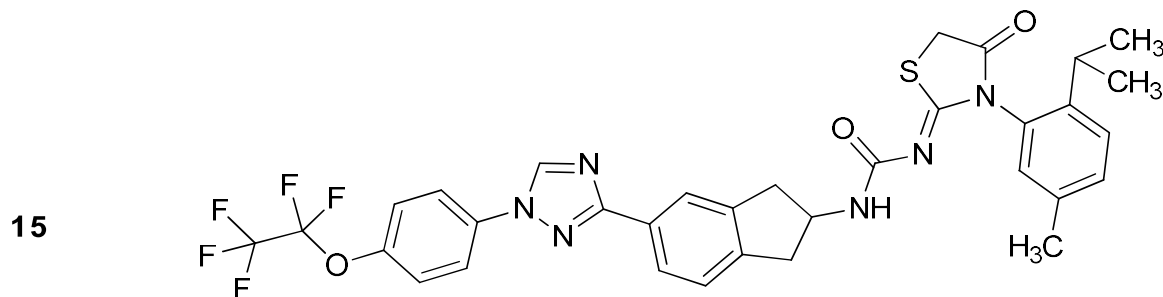
20

25

por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-30% de acetato de etilo/B, en donde B = 1:1 diclorometano/hexanos, como eluyente seguido por secado a 50 °C a aproximadamente 25 in. Hg durante la noche proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.0839 g, 79%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 14:

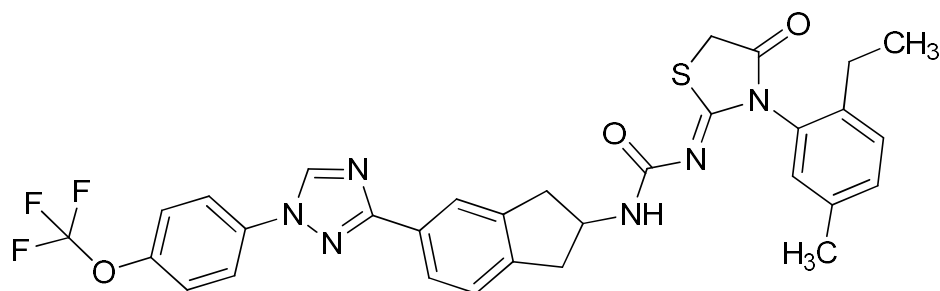
(Z)-1-(3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(perfluoroetoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (F4)



Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamoiloil]-3-[5-[1-[4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F3) (0.078 g, 66%).

(Z)-1-(3-(2-etil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (F9)

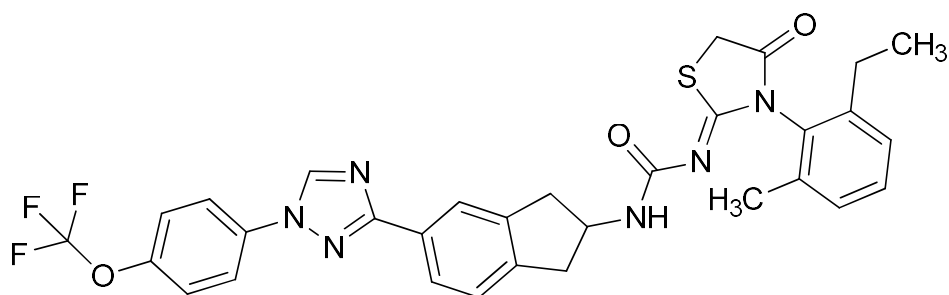
5



Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-etil-5-metil-
 10 fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F5) (0.050 g, 72%).

**(Z)-1-(3-(2-etil-6-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-
 15 2-il)urea (F10)**

20

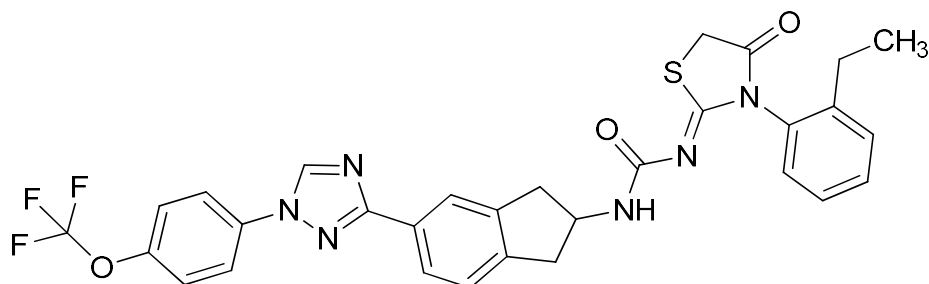


Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-etil-6-metil-
 fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F6) (0.047 g, 46%).

25

(Z)-1-(3-(2-Etilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (F12)

5



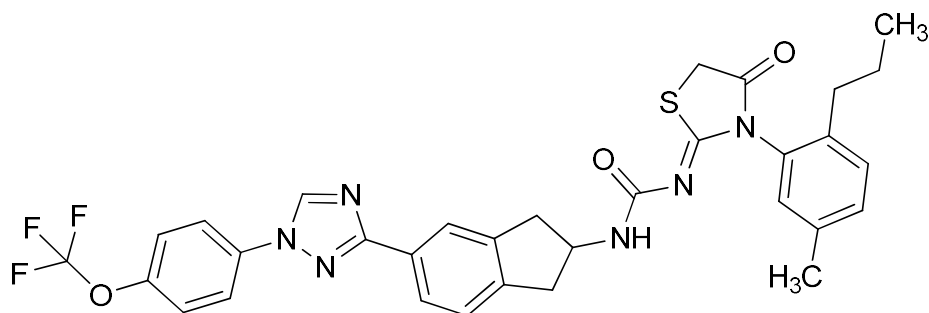
10

Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-etilfenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F7) (0.083 g, 81%).

15

(Z)-1-(3-(5-metil-2-propilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (F13)

20

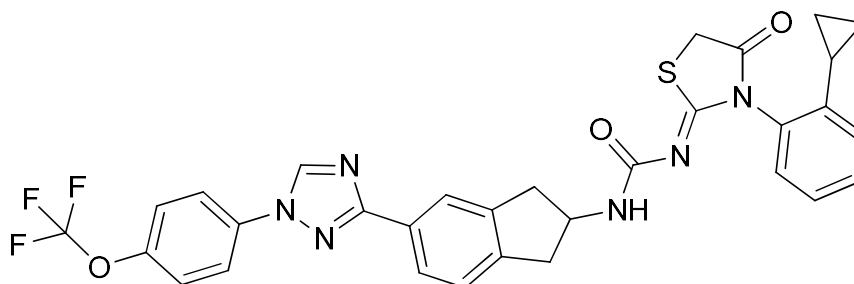


Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(5-metil-2-propilfenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F8) (0.079 g, 81%).

25

(Z)-1-(3-(2-Ciclopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (F15)

5



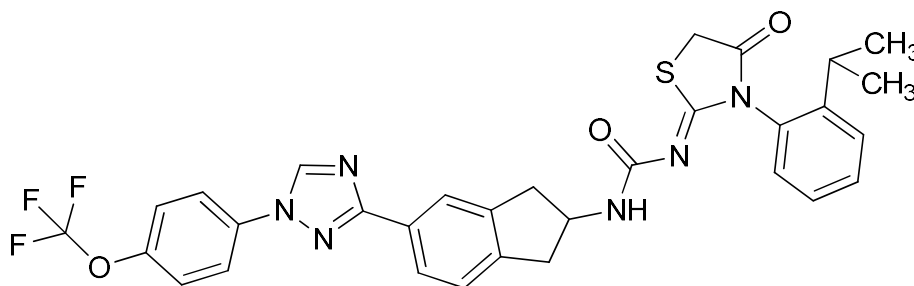
10

Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-ciclopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F11) (0,097 g, 83%).

15

(Z)-1-(3-(2-Isopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (F16)

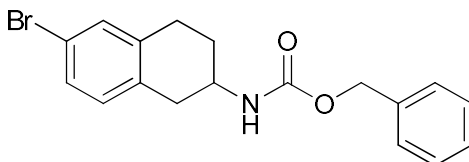
20



Se asiló como un sólido blanco utilizando 1-[(2-isopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14) (0.079 g, 78%).

25

Ejemplo 15: Preparación de (6-bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-il)carbamato de bencilo (C25)

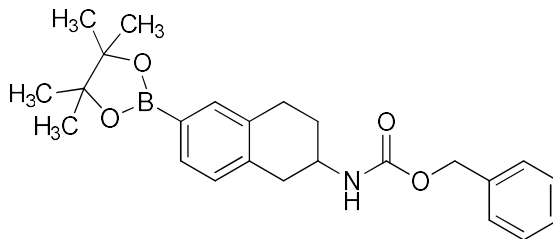


5

6-Bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-amina (0,14 g, 0,62 mmoles) e hidróxido de sodio (0,099 g, 2,5 mmoles) en tetrahidrofurano/agua (2,4 ml, 1:1) se agitaron a temperatura ambiente. Se agregó cloroformiato de bencilo (0.10 ml, 0,68 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se extinguió con salmuera y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido de color naranja que se utiliza sin una mayor purificación (0,28 g, 125%): ESIMS m/z 360, 362 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 16: Preparación de (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de bencilo (C26)



20

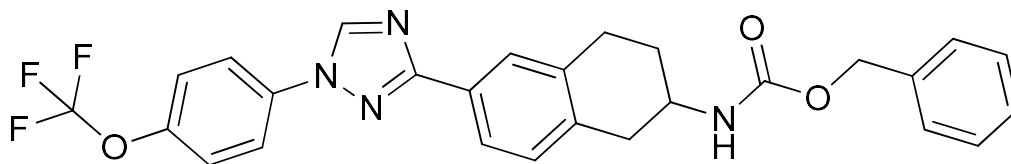
(6-Bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-il)carbamato de bencilo (C25) (0,28 g, 0,85 mmoles) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) (0,038 g, 0,052 mmoles), bis(pinacolato)diboro

25

(0.26 mg, 1.0 mmoles) y acetato de potasio (0.17 g, 1,7 mmoles) en dioxano (3,4 ml) se calentaron a 75 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-100% de acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como un aceite transparente (0,11 g, 35%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,40 - 7,29 m, 5H), 7.07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.15 (dd, *J* = 16,5, 5,1 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2.67 (dd, *J* = 16,7, 8,2 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1.33 (s, 12H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 155.70, 137.44, 136.50, 135.36, 134.77, 132.18, 128.96, 128.53, 128.13, 126.99, 83.72, 66.63, 60.40, 46.68, 36.20, 25.03, 24.83; ESIMS *m/z* 408 ([M+H]⁺).

Ejemplo 17: Preparación de (6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de bencilo (C27)

20



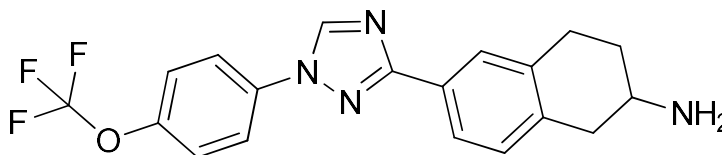
25

3-Bromo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (0.088 g, 0,29 mmoles), (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de bencilo (C26) (0,12 g, 0,26

mmoles), dicloro[1,1-bis(di-ter-butifosfino)ferroceno]paladio(II) (0.015 g, 0,023 mmoles) y fosfato de potasio (0.16 g, 0,75 mmoles) en dioxano (1,3 ml) y agua (0,4 ml) se calentaron a 75 °C durante 6 horas. La reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa de salmuera se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-100% de acetato de etilo/B, en donde B es 1:1 de diclorometano/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (0.088 g, 65%): p.f. 138-139 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,83 - 7,76 m, 2H), 7,42 - 7,29 m, 7H), 7.17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.20 (d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 2.98 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2.72 (dd, *J* = 16,5, 8,2 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H); ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃); ESIMS δ -58.03 *m/z* 509 ([M+H]⁺).

Ejemplo 18: Preparación de 6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (C28)

20



25

(6-(1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de bencilo (C27) (0.088 g, 0,17 mmoles) y paladio sobre carbono (10% en peso, 0.018 g, 0,017

mmoles) en acetato de etilo (1.7 ml) se agitaron bajo hidrógeno (globo) durante 6 horas. La reacción se filtró a través de Celite®, lavó con acetato de etilo, y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido negro.(0,060 g, 91%): p.f. 112-
 5 116 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,55 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,84 - 7,76 m, 2H), 7.38 (dq, J = 7,8, 1,0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 3H), 2.61 (dd, J = 16,3, 9,3 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.64 (dtd, J = 12,8, 10,3, 6,0 Hz, 1H), 1.43 (s, 2H); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -58.04; EIMS m/z
 10 373 ($[\text{M}]^+$).

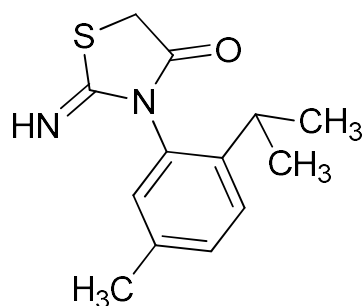
Preparación alternativa de 6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (C28)

A una solución (6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-
 15 3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *ter*-butilo (CA38) (15,0 g, 32,6 mmoles) en diclorometano (225 ml) se agregó ácido 3,3,3-trifluoroacético (27,0 ml, 359 mmoles) en una porción de 0 °C. Después de la adición, el baño de hielo fue removido, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La
 20 mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se tituló con éter dietílico/hexanos. La sal de 3,3,3-trifluoroacetato resultante se disolvió en diclorometano y se lavó con hidróxido de sodio (1 N). La capa orgánica se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7,50 g,
 25 64%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,54 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7,6 Hz,

2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3,08 - 2,93 m, 3H), 2,64 - 2,57 m, 1H), 2.06 - 2.02 (m, 1H), 1,68 - 1,59 m, 1H); ESIMS m/z 375 ($[M+H]^+$).

5 Ejemplo 19: Preparación de 2-imino-3-(2-isopropil-5-metilfenil)thiazolidin-4-ona (C29)

10



15

20

25

Paso 1. 2-isopropil-5-metilanilida (286 g, 1,91 mol) y bicarbonato de sodio (270 g, 3,22 mol) se cargaron en un matraz de fondo redondo con agitación bajo atmósfera de nitrógeno y enfriado a 0 - 5 °C. Se agregó gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (218 g, 1,93 moles) a 0 - 5 °C durante un período de 1 hora. La reacción se agitó a 0 - 5 °C durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, se agregó agua purificada (2,86 L) y se agitó a 25 - 30 °C durante 15 minutos. Las capas se separaron luego. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 2,86 L) y con salmuera (1,43 L). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (1,43 L). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a 50 - 55 °C bajo vacío (500 - 600 mm Hg) a 2/5 de volumen. Se agregaron hexanos (2,86 L) y la mezcla se agitó a 25 - 30 °C durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con hexanos (1,43

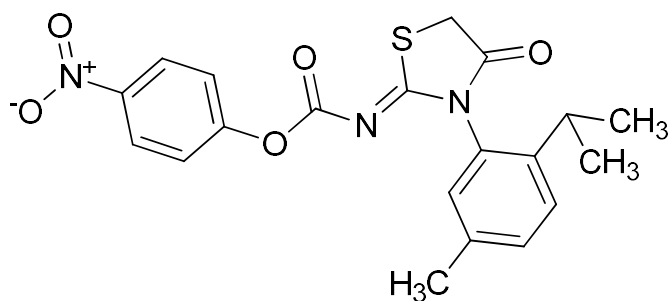
L), y se secó a 45 - 50 °C bajo vacío (500 - 600 mm Hg) para dar 2-cloro-*N*-(2-isopropil-5-metilfenil)acetamida como un sólido blanquecino (270 g, 66%): p.f. 97-99 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 7,95 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7,89 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.99 (q, *J* = 6,78 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6,84 Hz, 6H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 164.07, 137.28, 136.33, 132.95, 127.35, 125.62, 124.46, 43.21, 22.98, 21.00, 27,86; ESIMS *m/z* 226 ([M+H]⁺).

Paso 2. 2-cloro-*N*-(2-isopropil-5-metilfenil)acetamida (290 g, 1,28 mol) y acetona (1,60 L) se cargaron en un matraz de fondo redondo con agitación bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó en porciones tiocianato de potasio (250 g, 2,57 mol) durante un período de 30 minutos, manteniendo la temperatura a 15 - 20 °C. La reacción se agitó a 15 - 20 °C durante 10 minutos, después de ese tiempo la temperatura se elevó ligeramente de 53 - 55 °C y se mantuvo a 53 - 55 °C durante 3 horas. La reacción después se enfrió a 20 - 25 °C, se agregó carbonato de cesio (20,9 g, 0.0641 mol), y la mezcla de reacción se agitó a 20 - 25 °C durante 30 minutos. Tras su finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, se lavó con acetona (1,45 L), y el filtrado se recolectó. El filtrado se concentró a 40 - 45 °C bajo vacío (500 - 600 mm Hg) proporcionando un jarabe. El jarabe se disolvió en acetato de etilo (2,90 L), se lavó con agua (2 x 2,90 L) y con salmuera (1,45 L). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a 50 - 55 °C bajo vacío (500 - 600 mm Hg) para proporcionar el compuesto

del título como un jarabe marrón oscuro (345 g, 99%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.04 (tp, J = 13,7, 6,9 Hz, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ESIMS m/z 248 ($[\text{M}]^+$).

Ejemplo 20: Preparación de (3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)carbamato de (Z)-4-nitrofenilo (C30)

10

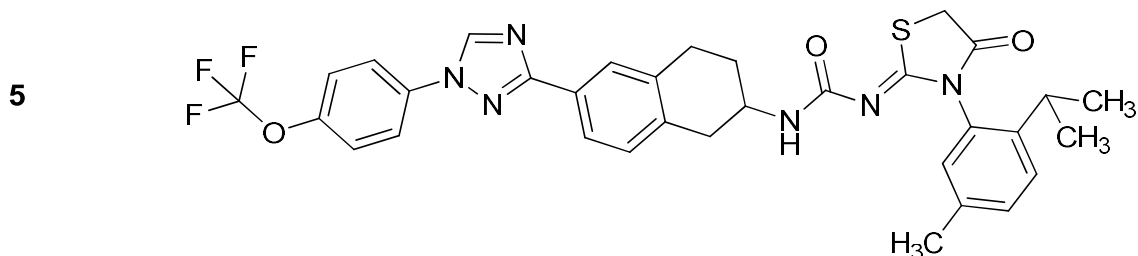


15

2-Imino-3-(2-isopropil-5-metilfenil)thiazolidin-4-ona (C29) (0,97 g, 3,9 mmoles), cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,83 g, 4,1 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,1 mmoles) en acetonitrilo (9.8 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con diclorometano y adsorbió en gel de sílice. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-100% de acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como una espuma naranja (1,4 g, 87%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 4.06 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2.61 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1.25 - 1.12 (m, 6H); ESIMS m/z 414 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

Ejemplo 21: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (F17)



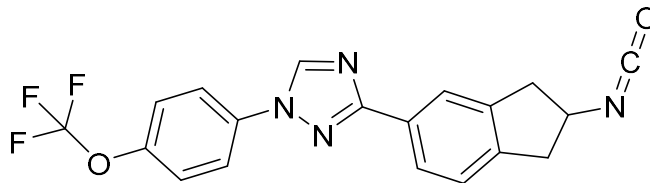
6-(1-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (C28) (0,060 g, 0,16 mmoles) (3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-ilideno)carbamato de (Z)-4-nitrofenilo (C30) (0,080 g, 0,19 mmoles) y carbonato de cesio (0.026 g, 0,080 mmoles) en acetonitrilo (1.6 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua y diclorometano y se filtró a través de separador de fase. La solución se concentró y se cargó en un cartucho de Celite. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 0-100% de acetato de etilo/B, en donde B es 1:1 de diclorometano/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto como un título sólido color canela (0.083 g, 79%).

20

25

Ejemplo 22: Preparación de 3-(2-isocianato-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol (CA1)

5



10

15

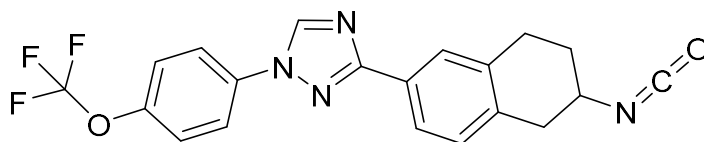
A una solución de 5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-2-inden-amina (C5) (3,00 g, 8,33 mmoles) en diclorometano y agua (15:7,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó de bicarbonato de sodio (2,10 g, 25,0 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua de hielo y se agregó lentamente trifosgeno (1,20 g, 4.17 mmoles) en diclorometano; la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y las capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco que se utilizó en la etapa siguiente sin más purificación o caracterización (2,60 g, 81%).

20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 22:

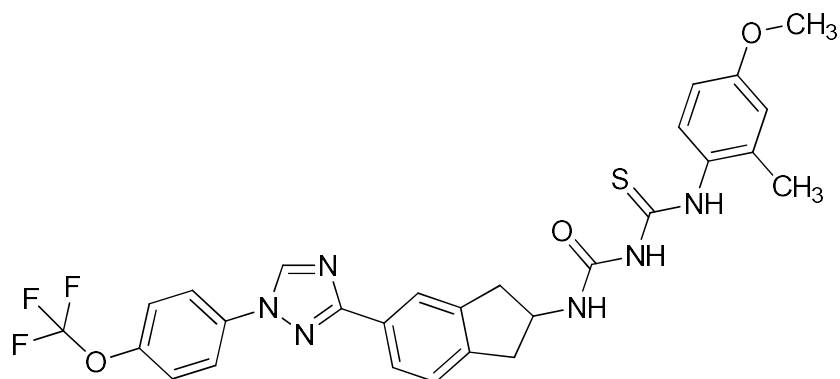
3-(6-Isocianato-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol (CA2)

25



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 22 utilizando 6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (C28) y se asiló como un sólido blanco (2,6 g, 78%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,55 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7.81 - 7.78 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (bs, 1H), 3,20 - 3,15 m, 1H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2,98 - 2,90 m, 1H), 2.17 - 2.12 (m, 1H), 2,04 - 1,97 m, 1H); ESIMS *m/z* 402 ([M+H]⁺).

Ejemplo 23: Preparación de 3-(2-isocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (P1)



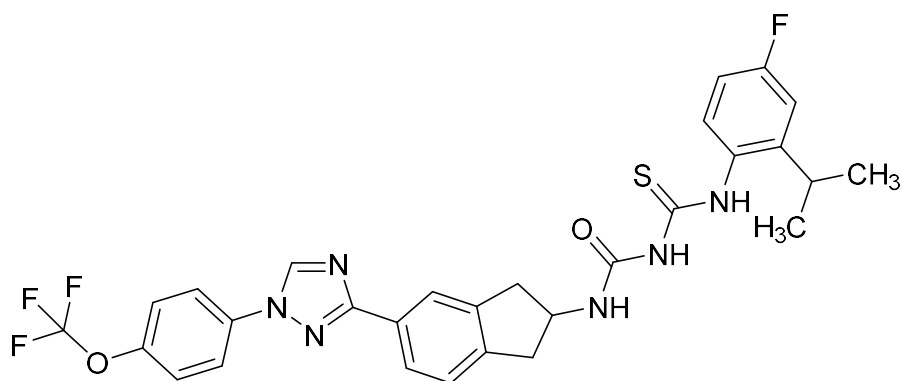
A una solución de 3-(2-isocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (CA1) (0,40 g, 1,0 mmoles) en acetonitrilo (5.0 ml) se agregó carbonato de cesio (0,37 g, 1,1 mmoles) y 1-(4-metoxi-2-metilfenil)tiourea (CA3) (0,203 g, 1,03 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas en temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre

Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (100-200 mallas de sílice) eluyendo con, el 40% de acetato de etilo en hexano para proveer el compuesto 10a (0,08 g, 13%), como un sólido blanco.

5 *Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23:*

1-[(4-Fluoro-2-isopropil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P2)

10

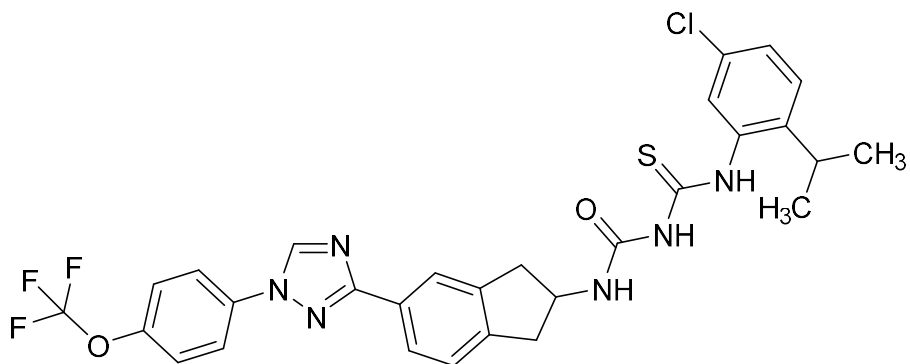


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(4-fluoro-2-isopropilfenil)tiourea (CA5) y se asiló como un sólido blanco (0,070 g, 13%).

1-[(5-cloro-2-Isopropil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P3)

20

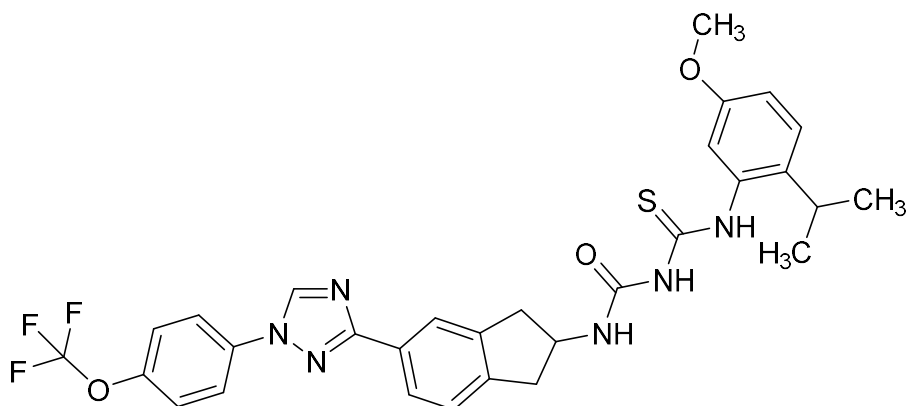


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(5-cloro-2-isopropilfenil)tiourea (C24) y se asiló como un sólido blanco (0,110 g, 18%).

1-[(2-Isopropil-5-metoxi-fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P4)

10

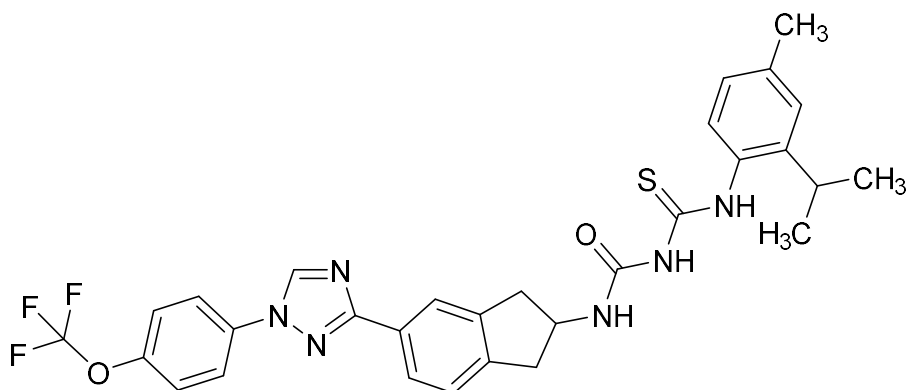


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-isopropil-5-metoxifenil)tiourea (C23) y se asiló como un sólido blanco (0.050 g, 8%).

15

1-[(2-Isopropil-4-metil-fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P5)

20



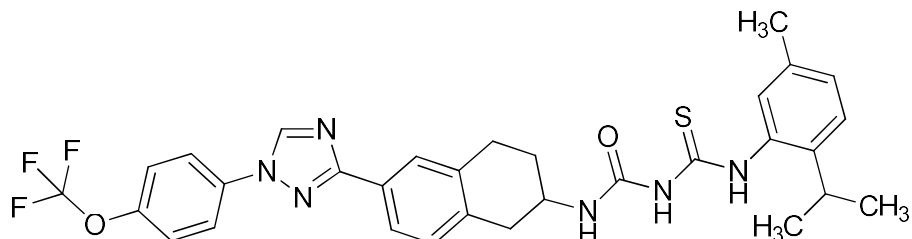
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-isopropil-4-metilfenil)tiourea (CA4) y se

25

asiló como un sólido de color verde pálido (0.040 g, 7%).

1-[(2-Isopropil-5-metil-fenil)carbamotioil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralina-2-il]urea (P21)

5

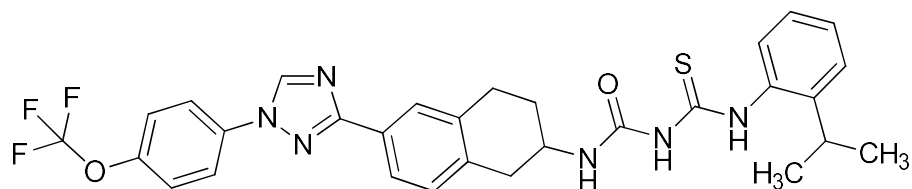


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-isopropil-5-metilfenil)tiourea y se asiló como un sólido blanco (0,1 g, 26%).

1-[(2-Isopropilfenil)carbamotioil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P22)

15

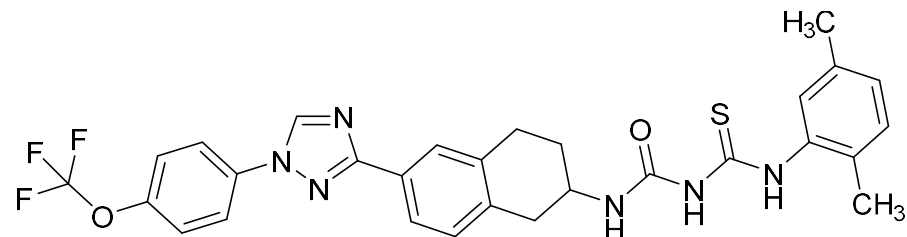


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-isopropilfenil)tiourea y se asiló como un sólido blanco (0.090 g, 22%).

20

1-[(2,5-Dimetilfenil)carbamotioil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P25)

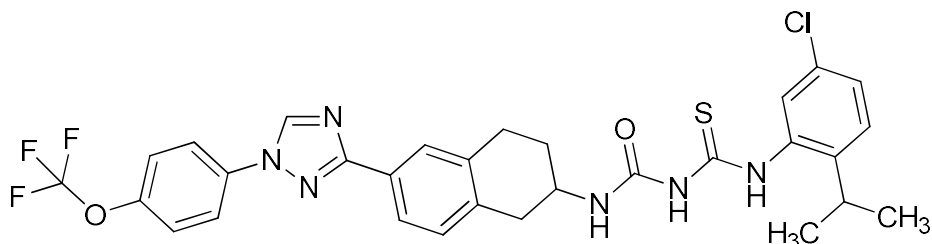
25



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2,5-dimetilfenil)tiourea y se asiló como un sólido blanco (0.060 g, 17%).

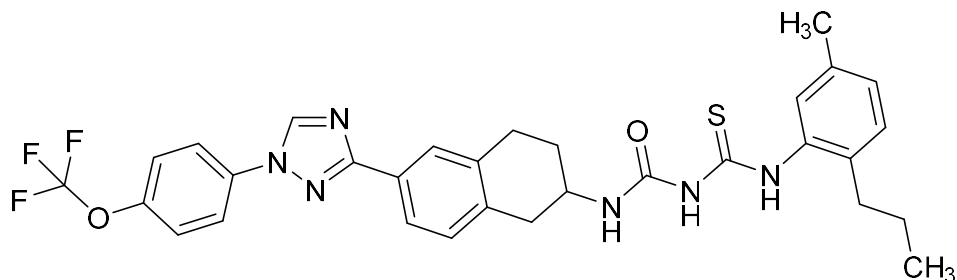
1-[(5-Cloro-2-Isopropil-fenil)carbamotioil]-3-[6-[1-[4-

5 (trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P26)



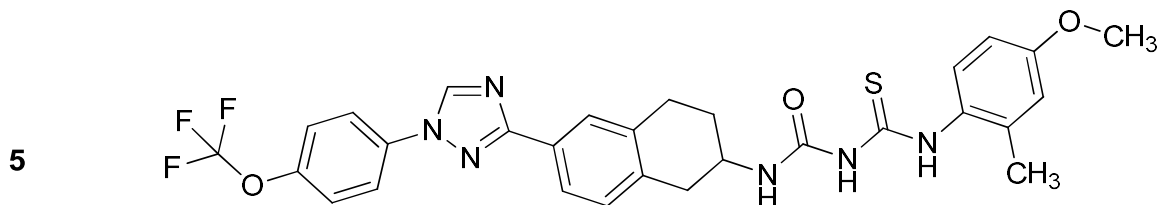
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(5-cloro-2-isopropilfenil)tiourea (C24) y se asiló como un sólido blanco (0.090 g, 23%).

1-[(5-metil-2-fenil-propil)carbamotioil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P27)



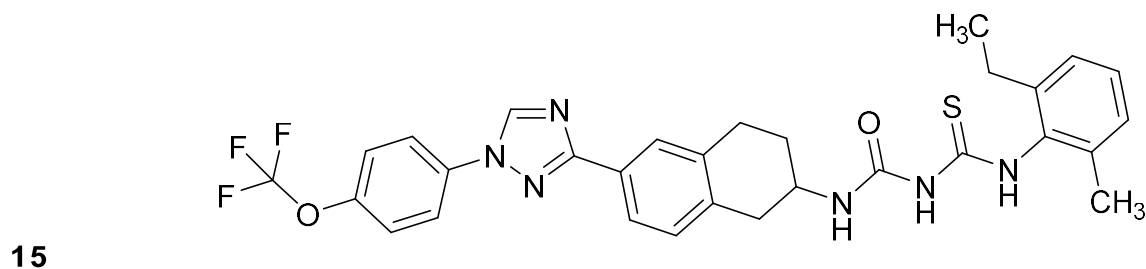
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(5-metil-2-propilfenil)tiourea (C20) y se asiló como un sólido blanco (0,095 g, 25%).

1-[(4-metoxi-2-metil-fenil)carbamoil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P28)



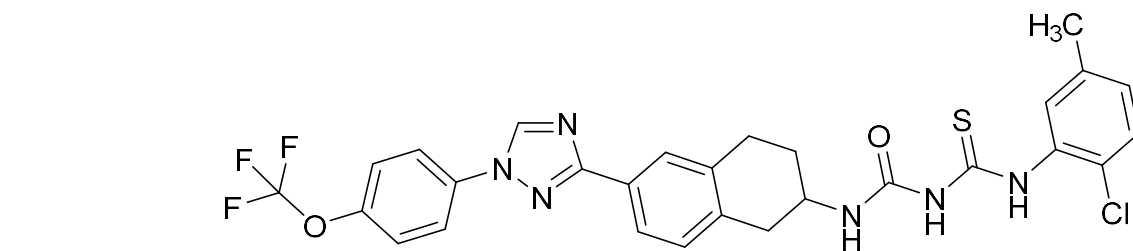
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(4-metoxi-2-metilfenil)tiourea (CA3) y se asiló como un sólido blanco (0.064 g, 10%).

10 **1-[(2-etil-6-metil-fenil)carbamoil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P29)**



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-etil-6-metilfenil)tiourea (C21) y se asiló como un sólido blanco (0.120 g, 32%).

20 **1-[(2-cloro-5-metil-fenil)carbamoil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)-fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P30)**

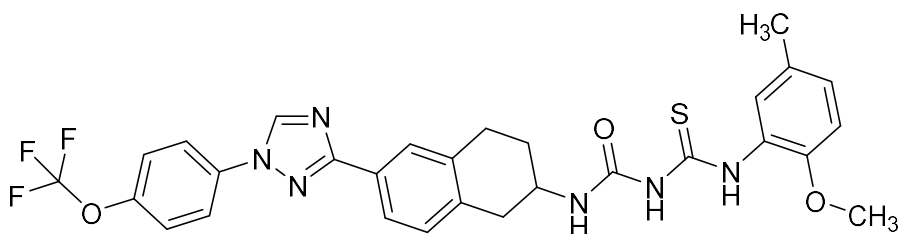


El compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 23 utilizando 1-(2-cloro-5-metilfenil)tiourea y se asiló como un sólido blanquecino (0.060 g (16%).

1-[(2-metoxi-5-metil-fenil)carbamoil]-3-[6-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]tetralin-2-il]urea (P31)

5

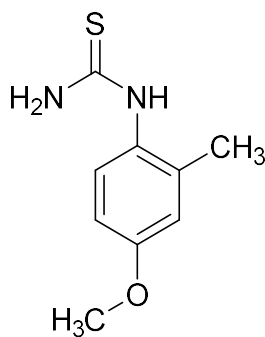


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 23 utilizando 1-(2-metoxi-5-metilfenil)tiourea y se asiló como un sólido blanquecino (0,065 g, 18%).

Ejemplo 24: Preparación de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)tiourea (CA3)

15



20

A una solución de *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)carbamoil)benzamida (CA6) (4,0 g, 13 mmoles) en metanol (40 ml) se agregó hidróxido de sodio (2 N, 12 ml, 27 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió a la temperatura ambiente y se concentró. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

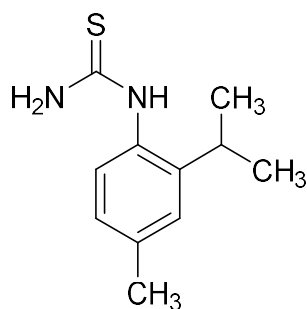
25

sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (1,4 g, 54%): p.f. 198-200°C; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- D_6) δ 9,06 (s, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.03 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 9,0, 8,4 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESIMS m/z 197 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 24:

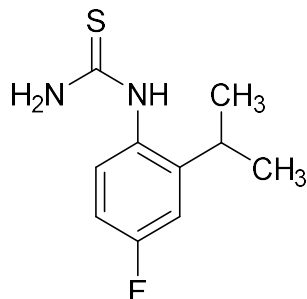
1-(2-isopropil-4-metilfenil)tiourea (CA4)

10



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24 utilizando *N*-(2-isopropil-4-metilfenil)carbamoil) benzamida (CA7) y se asiló como un sólido de color amarillo pálido (3.0 g, 91%): p.f. 142-145 °C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (s, 1H), 7.50 (bs, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.50 (bs, 1H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.13 (d, J = 7,6 Hz, 6H); ESIMS m/z 209 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

25

1-(4-Fluoro-2-isopropilfenil)tiourea (CA5)

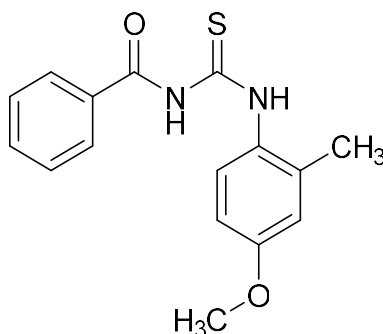
5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24 utilizando *N*-(4-fluoro-2-isopropilfenil)carbamotioil) benzamida (CA8) y se asiló como un sólido blanco (2.8 g, 93%): p.f. 168-172 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.16 (s, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.97 m, 1H), 6.50 (bs, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 209 ([M+H]⁺).

10

Ejemplo 25: Preparación de *N*-(4-metoxi-2-metilfenil)carbamotioil)**benzamida (CA6)**

15



20

25

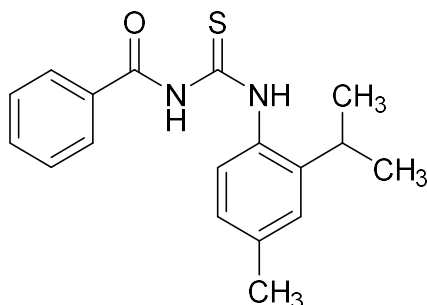
A una solución de 4-metoxi-2-metilanilida (2.0 g, 15 mmoles) en acetona (70 ml) se agregó isotiocianato de benzoilo (2,0 ml, 15 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (4.0 g, 91%): ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.1 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.92 - 7.89 m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 3H), 6.82 - 6.80 m, 2H), 3.82 - 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 25:

***N*-((2-isopropil-4-metilfenil)carbamotioil)benzamida (CA7)**

10

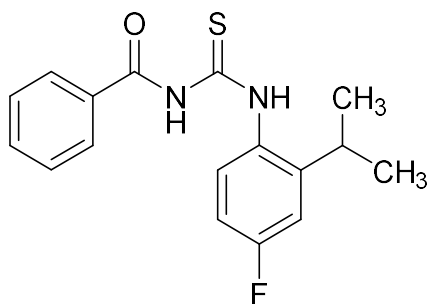


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 25 utilizando 2-isopropil-4-metilanilida (CA9) y se asiló como un sólido de color amarillo pálido (5.0 g, 76%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 12.1 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.92 - 7.90 (m, 2H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.45 - 7.43 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); ESIMS *m/z* 313 ([M+H]⁺).

***N*-(4-fluoro-2-isopropilfenil)carbamotioil)benzamida (CA8)**

20



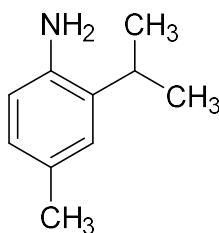
25

El compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 25 utilizando 4-fluoro-2-isopropilanilida (CA10) y se asiló como un sólido de color amarillo pálido (4,5 g, 88%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 12.1 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.93 - 7.90 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.58 - 7.52 m, 3H), 7.06 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,99 - 6,94 m, 1H), 3.15 - 3.11 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ESIMS m/z 317 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 26: Preparación de 2-isopropil-4-metilanilida (CA9)

10



A una solución de 4-metil-1-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (CA11) (3,6 g, 20 mmoles) en acetato de etilo (40 ml) se agregó paladio sobre carbono (10%, de 0,50 g), y la mezcla de reacción se evacuó y se purgó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó en hidrógeno (3.515 kg/cm^2) durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavó con acetato de etilo y se concentró. El producto crudo se tituló con éter dietílico para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo pálido (2,8 g, 93%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95 (s, 1H), 6.83 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3.50 (bs, 2H), 2,93 - 2,85 m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6,9 Hz, 6H); ESIMS m/z 150 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

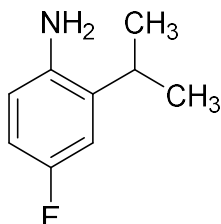
25

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el

procedimiento descrito en el Ejemplo 26:

4-fluoro-2-isopropilanilida (CA10)

5

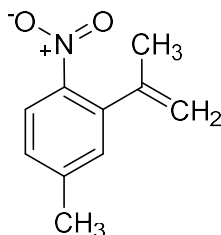


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 26 utilizando 4-fluoro-1-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (CA12) y se asiló como un sólido blanquecino (2.5 g, 90%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6,85 (dd, $J = 10,5, 2,4$ Hz, 1H), 6.75 - 6.69 (m, 1H), 6,63 - 6,58 m, 1H), 3.44 (BS, 2H), 2,93 - 2,84 m, 1H), 1.24 (D, $J = 6,0$ Hz, 6H); ESIMS m/z 154 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Ejemplo 27: Preparación de 4-metil-1-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (CA11)



20

A una solución agitada de 2-cloro-4-metil-1-nitrobenceno (5.0 g, 29 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametilo-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,9 g, 35 mmoles) de 1,4-dioxano y agua (30:10 ml) se agregó carbonato de sodio (3.7 g, 35 mmoles); la mezcla de reacción se desgasificó con argón durante 10 minutos. Se agregó dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1,6 g, 2,3 mmoles) a la

25

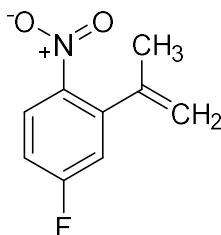
mezcla de reacción (desgasificado durante 5 minutos adicionales), y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las

5 capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea con 20-80% de acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (3,6 g, 73%): ^1H RMN (300

10 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.15 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); ESIMS m/z 178 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 27:

15 **4-fluoro-1-nitro-2-(prop-1-en-2-il)benceno (CA12)**

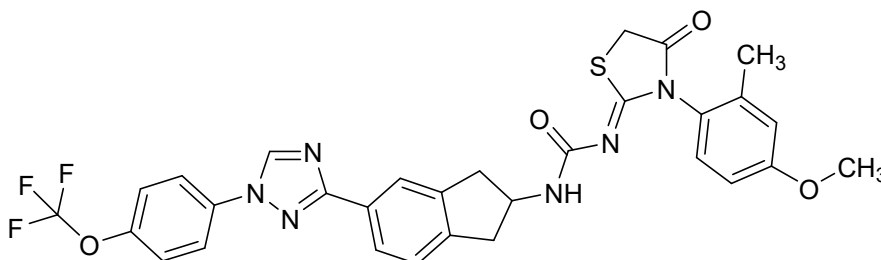


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 27 utilizando 2-cloro-4-fluoro-1-nitrobenceno y se asiló como un líquido amarillo pálido (2,6 g, 84%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,97 - 7,93 m, 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz 1H), 5.19 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 2.08 (s, 3H); ESIMS m/z 182

25 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 28: Preparación de (Z)-1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P6)

5



10

15

20

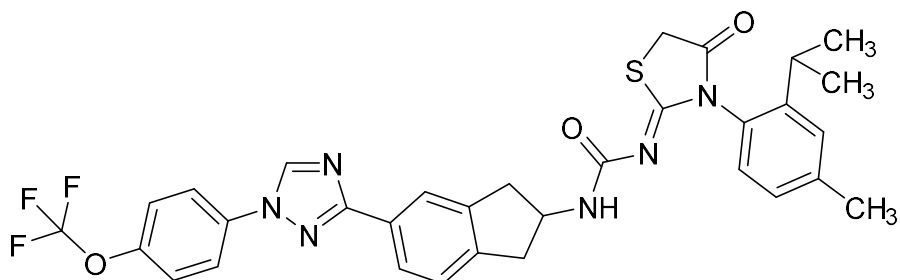
A una solución de 3-(2-isocianato-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol (P1) (0,40 g, 0,69 mmoles) en etanol (5 ml) se agregó de acetato de sodio (0.12 g, 1,4 mmoles) y 2-bromoacetato de metilo (0.10 ml, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa utilizando 70-80% de acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico en agua como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,12 g, 28%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 28:

25

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-4-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P7)

5

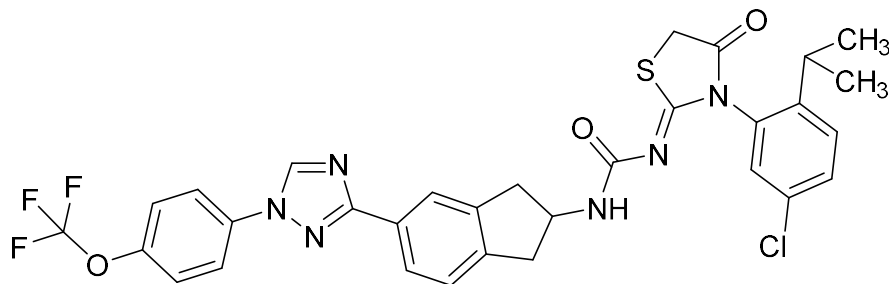


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28 utilizando 1-[(2-isopropil-4-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P5) y se asiló como un sólido blanquecino (0.090 g, 14%).

(Z)-1-(3-(5-Cloro-2-isopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P8)

15



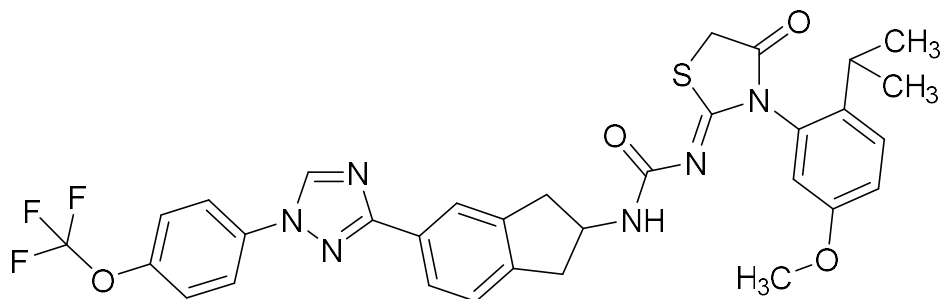
20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28 utilizando 1-[(5-cloro-2-isopropil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P3) y se asiló como un líquido amarillo pálido (0.060 g, 23%).

25

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-5-metoxifenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P9)

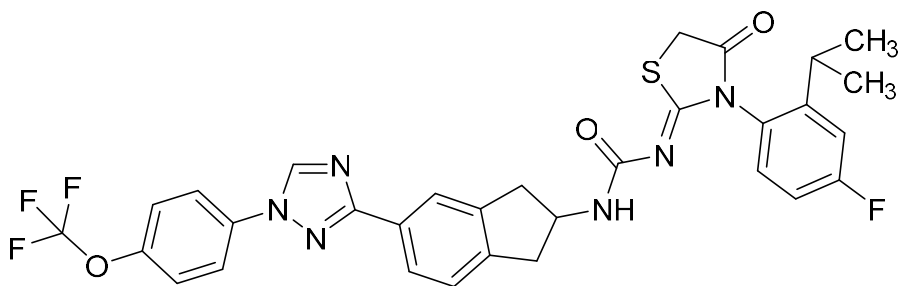
5



El compuesto del título se preparó como se describe en el
Ejemplo 28 utilizando 1-[(2-isopropil-5-metoxi-fenil)carbamotioil]-3-
[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P4) y
se asiló como un sólido de color amarillo pálido (0,095 g, 15%).

(Z)-1-(3-(4-Fluoro-2-isopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P10)

20

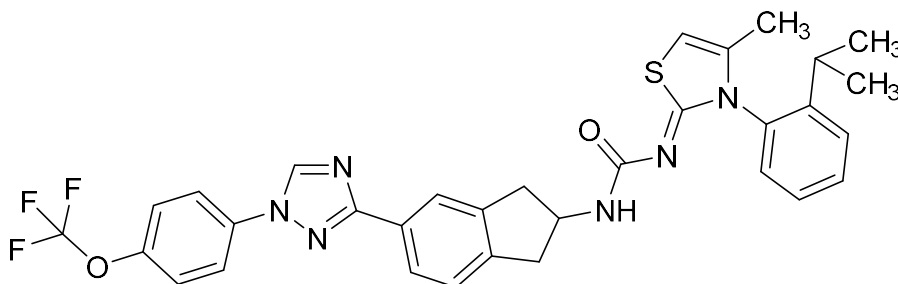


El compuesto del título se preparó como se describe en el
Ejemplo 28 utilizando 1-[(4-fluoro-2-isopropil-fenil)carbamotioil]-3-[5-
[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (P2) y se
asiló como un sólido blanquecino (0.190 g, 35%).

25

Ejemplo 29: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropilfenil)-4-metiltiazol-2(3H)-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (FA1)

5



10

15

20

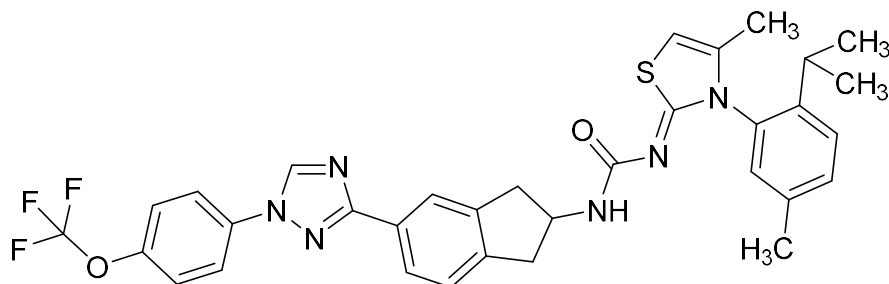
A una solución de 1-[(2-isopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14) (0,30 g, 0,52 mmoles) en 2-butanona (5 ml) se agregó trietilamina (0.080 ml, 0.57 mmoles) seguido por cloroacetona (0.047 ml, 0.57 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml) y se separó. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía líquida de alta presión preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón pálido (0.055 g, 19%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 29:

25

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-5-metilfenil)-4-metiltiazol-2(3*H*)-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P12)

5



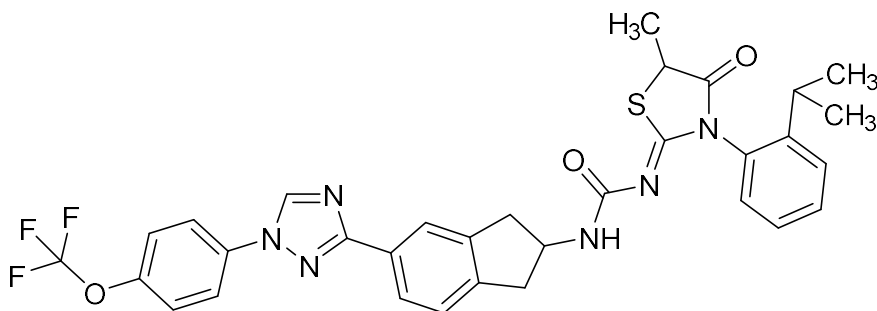
10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 29 utilizando 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F1) y se asiló como un sólido blanquecino (0.030 g, 11%).

15

Ejemplo 30: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropilfenil)-5-metil-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (FA2)

20



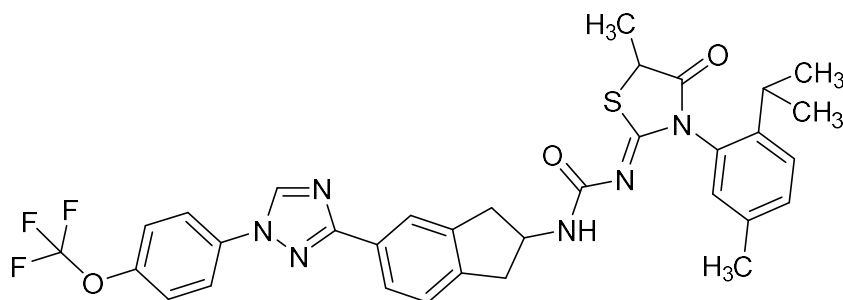
25

A una solución de 1-[(2-isopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14) (0,25 g, 0,43 mmoles) en etanol (2 ml) se agregó de acetato de sodio (0,078 g, 0,83 mmoles) y 2-bromopropanoato de metilo (0.072 ml, 0,65

mmoles) y se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa utilizando 70-80% de acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico en agua como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,11 g, 37%).

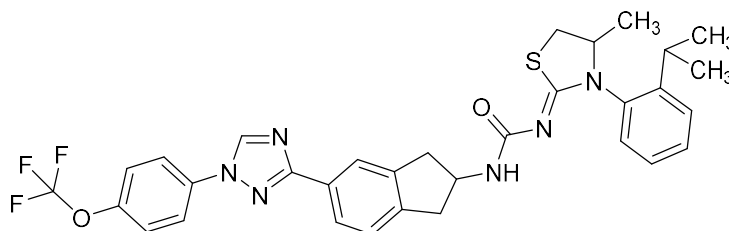
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 30:

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-5-metilfenil)-5-metil-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P13)



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 30 utilizando 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamoil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F1) y se asiló como un sólido blanquecino (0,095 g, 35%).

Ejemplo 31: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropilfenil)-4-metiltiazolidin-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (FA3)



5

A una solución de 1-[(2-isopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14) (0,20 g, 0,33 mmoles) en 2-butanona (3 ml) se agregó carbonato de potasio (0,096 g, 0,52 mmoles), 1,2-dibromopropano (0.050 ml, 0,52 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las

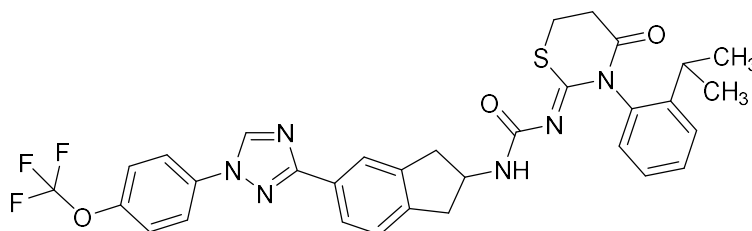
capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa con 70-80% de acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico en agua como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0.030 g, 14%).

20

25

Ejemplo 32: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropilfenil)-4-oxo-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)- 2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (FA4)

5



A una solución de 1-[(2-isopropil-5-metil-fenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F1) (0,30 g, 0,52 mmoles) en 2-butanona (2 ml) se agregó cloruro de acrililoilo (0.050 ml, 0.62 mmoles) y se calentó a 40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa utilizando 70-80% de acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico en agua como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.016 g, 5%).

15

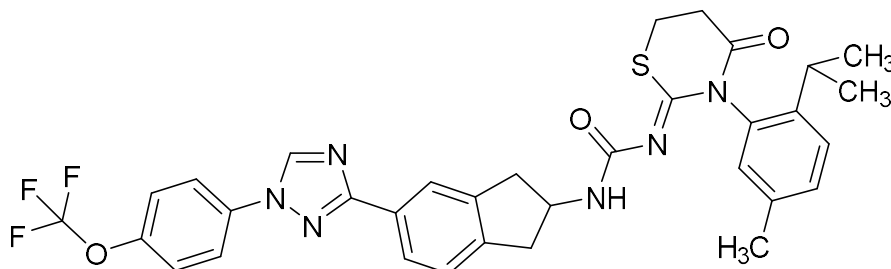
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 32:

20

25

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-5-metilfenil)-4-oxo-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P17)

5



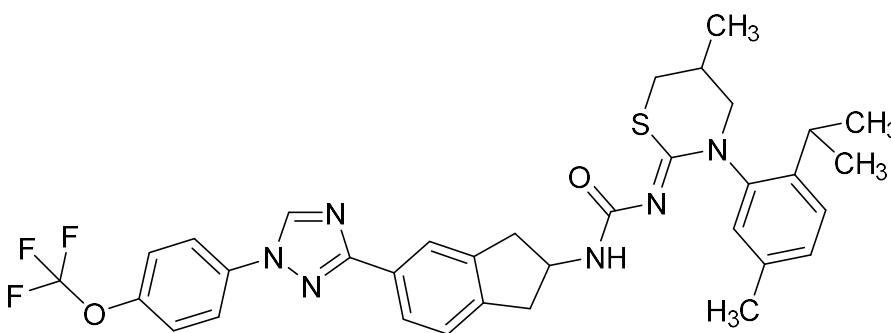
10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32 utilizando 1-[(2-isopropilfenil)carbamotioil]-3-[5-[1-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-triazol-3-il]indan-2-il]urea (F14) y se asiló como un sólido amarillo (0.015 g, 7%).

15

Ejemplo 33: Preparación de (Z)-1-(3-(2-isopropil-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)- 2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P18)

20



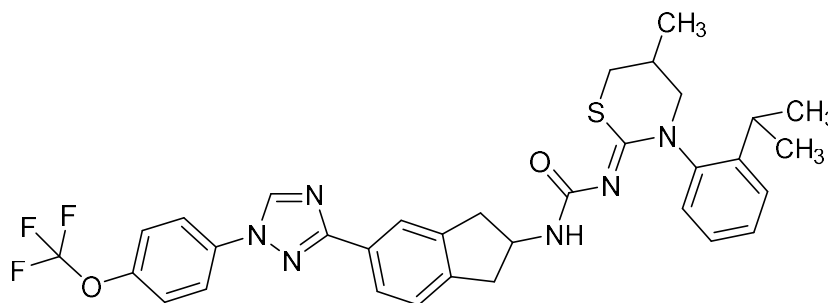
25

A una solución de 3-(2-isocianato-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (CA1) (0,35 g, 0,92 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se agregó carbonato de cesio (0,60 g, 1,8 mmoles) y 3-(2-isopropil-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazinan-2-imina

(CA13) (0,24 g, 0,92 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con el 50% de salmuera saturada. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de fase reversa con 70-80% de acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico en agua como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,10 g, 17%).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33:

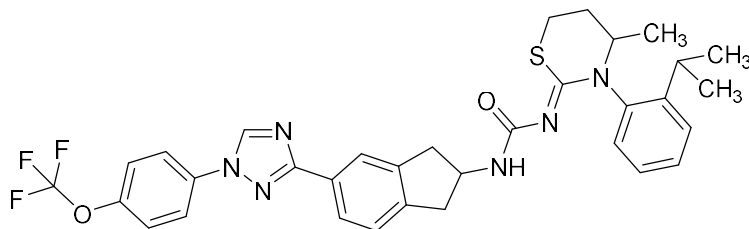
(Z)-1-(3-(2-Isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (FA5)



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 33 utilizando 3-(2-isopropilfenil)-5-metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA14) y se asiló como un sólido blanquecino (0.140 g, 28%).

(Z)-1-(3-(2-Isopropilfenil)-4-metil-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (FA6)

5

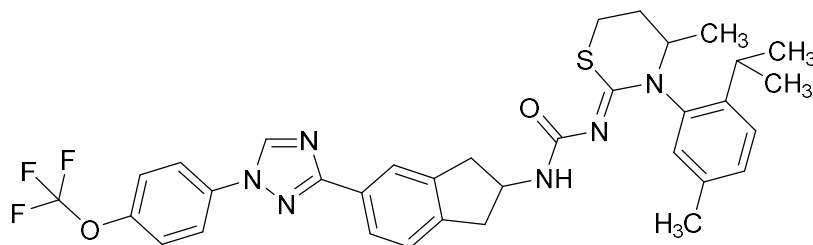


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 33 utilizando 3-(2-isopropilfenil)-4-Metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA16) y se asiló como un sólido de color amarillo pálido (0.050 g, 10%).

10

(Z)-1-(3-(2-Isopropil-5-metilfenil)-4-Metil-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il)urea (P16)

15



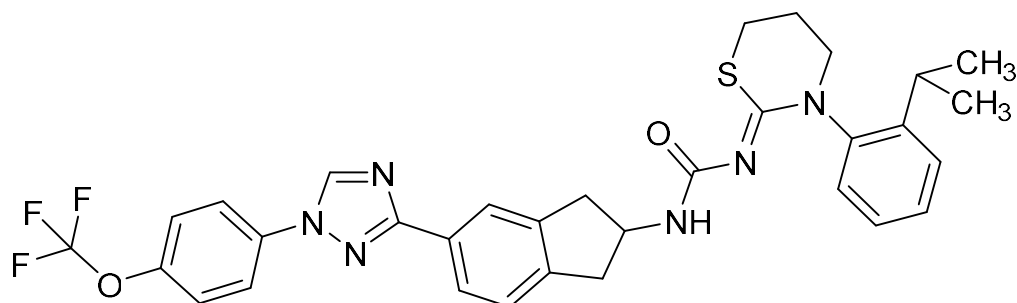
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 33 utilizando 3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA15) y se asiló como un líquido verde amarillo (0.013 g, 3%).

20

25

(Z)-1-(3-(2-Isopropilfenil)-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P19)

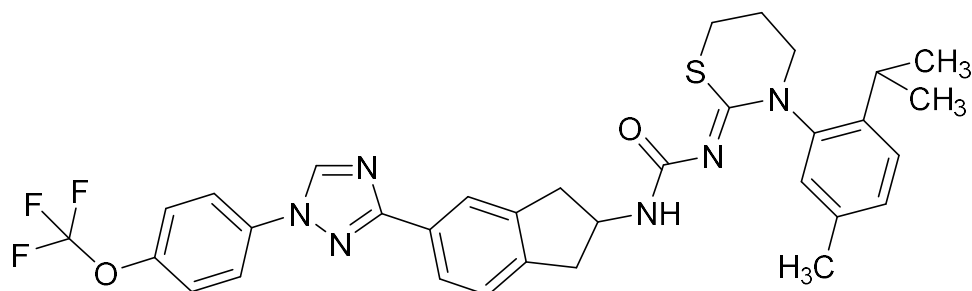
5



El compuesto del título se preparó como se describe en el
Ejemplo 33 utilizando 3-(2-isopropilfenil)-1,3-tiazinan-2-imina (CA18)
y se asiló como un sólido de color amarillo pálido (0.060 g, 15%).

(Z)-1-(3-(2-isopropil-5-metilfenil)-1,3-tiazinan-2-iliden)-3-(5-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)urea (P20)

15

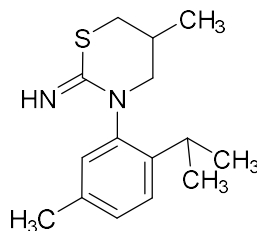


El compuesto del título se preparó como se describe en el
Ejemplo 33 utilizando 3-(2-isopropil-5-metilfenil)-1,3-tiazinan-2-imina
(CA17) y se asiló como un sólido blanquecino (0.053 g, 6%).

25

Ejemplo 34: Preparación de 3-(2-isopropil-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA13)

5



10

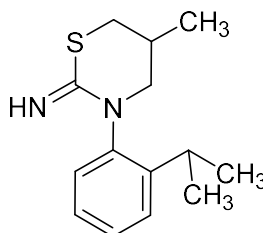
15

A una solución de 1-(2-isopropil-5-metilfenil)tiourea (0,50 g, 2,6 mmoles) en 2-butanona (13 ml) se agregó potasio (0,71 g, 5,1 mmoles), 1,3-dibromobutano (0,46 ml, 3,9 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite pegajoso que fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación (0,30 g, 74%): EIMS m/z 263 ($[M]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 34:

3-(2-Isopropilfenil)-5-Metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA14)

20



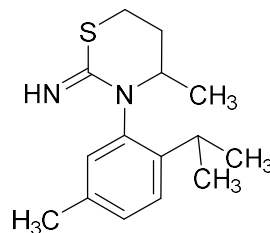
25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34 utilizando 1-(2-isopropilfenil)tiourea y se aisló como un

aceite pegajoso: ESIMS m/z 249 ($[M+H]^+$).

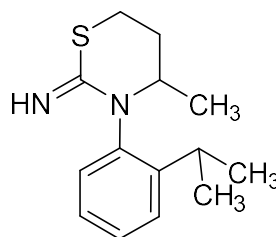
3-(2-isopropil-5-metilfenil)-4-Metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA15)

5



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34 utilizando 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano y se asiló como un aceite de color canela (0,24 g, 89%).

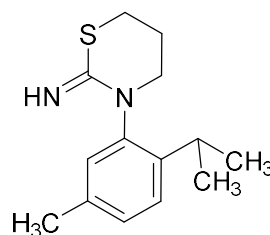
10 3-(2-Isopropilfenil)-4-Metil-1,3-tiazinan-2-imina (CA16)



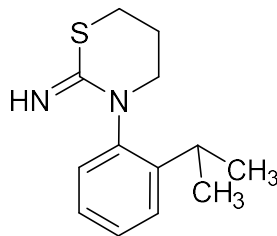
15 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34 utilizando 1-(2-isopropilfenil)tiourea y 1-bromo-3-cloro-2-metilpropano y se asiló como un aceite pegajoso: ESIMS m/z 249 ($[M+H]^+$).

3-(2-isopropil-5-metilfenil)-1,3-tiazinan-2-imina (CA17)

20



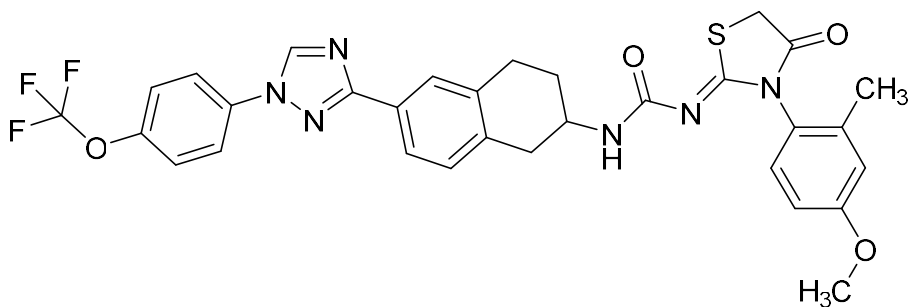
25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34 utilizando 1,3-dibromobutano: ESIMS m/z 249 ($[M+H]^+$).

3-(2-Isopropilfenil)-1,3-tiazinan-2-imina (CA18)

5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 34 utilizando 1-(2-isopropilfenil)tiourea y 1,3-dibromobutano: ESIMS m/z 235 ($[M+H]^+$).

10 Ejemplo 35: Preparación de (Z)-1-(3-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P35)



15

A una solución agitada de 6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (C28) (0,25 g, 0,66 mmoles) en acetonitrilo se agregó cloroformiato de 4-nitrofenilo (0,16 g, 0,80 mmoles) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón y se agitó durante 1 hora. Se agregó 2-imino-3-(4-metoxi-2-metilfenil)tiazolidin-4-ona (CA19) (0,17 g, 0,73 mmoles) seguido por carbonato de cesio (0,43 g, 1,3 mmoles) y diisopropiletilamina (0,28 g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura

20

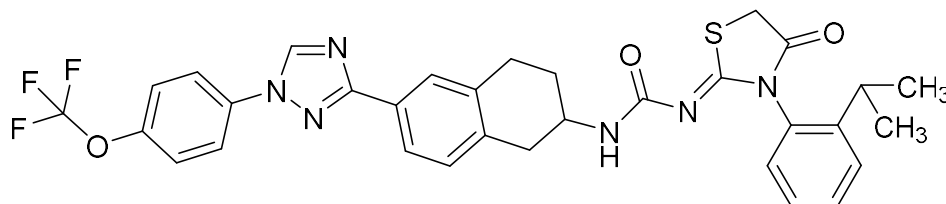
25

ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía líquida de alta presión preparativa proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0.075 g, 19%).

5 *Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35:*

(Z)-1-(3-(2-Isopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P24)

10

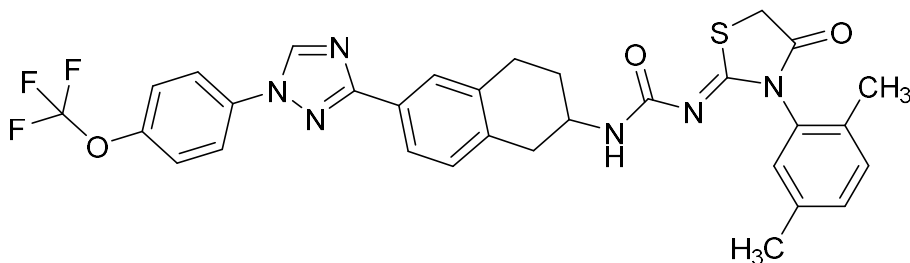


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 2-imino-3-(2-isopropilfenil)tiazolidin-4-ona (CA24) y se asiló como un sólido blanquecino (0.190 g, 28%).

(Z)-1-(3-(2,5-Dimetilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P32)

20

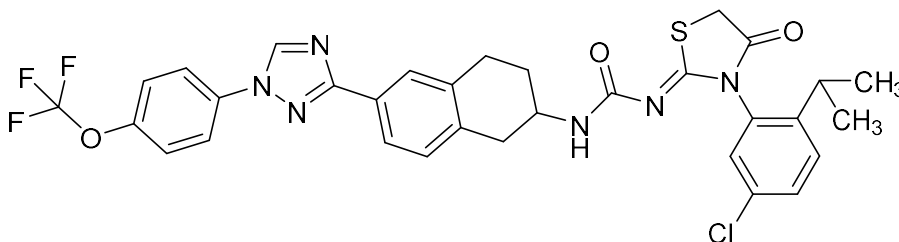


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el

Ejemplo 35 utilizando 3-(2,5-dimetilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA20) y se asiló como un sólido blanquecino (0.090 g, 20%).

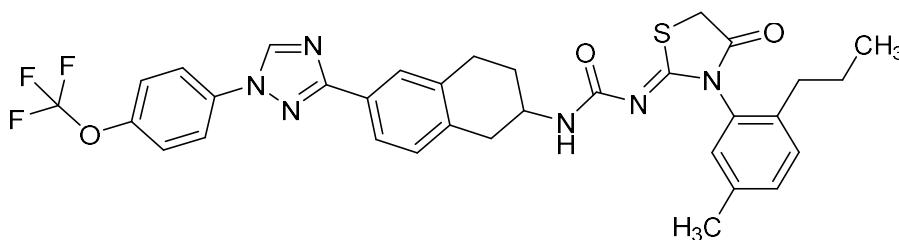
(Z)-1-(3-(5-cloro-2-isopropilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P33)



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 3-(5-cloro-2-isopropilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA22) y se asiló como un sólido blanquecino (0.030 g, 8%).

(Z)-1-(3-(5-metil-2-propilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-

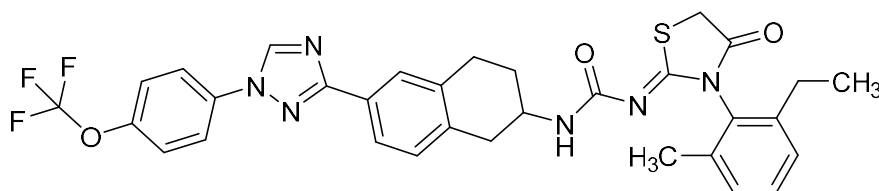
15 **tetrahidronaftalen-2-il)urea (P34)**



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 2-imino-3-(5-metil-2-propilfenil)tiazolidin-4-ona (CA25) y se asiló como un sólido blanquecino (0.055 g, 14%).

(Z)-1-(3-(2-etil-6-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P36)

5

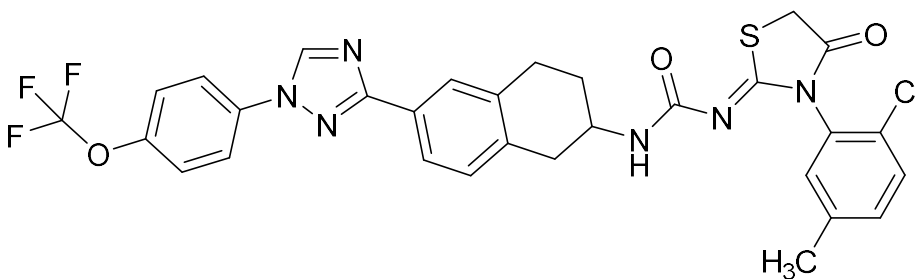


El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 3-(2-etil-6-metilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA21) y se asiló como un sólido blanquecino (0.100 g, 25%).

10

(Z)-1-(3-(2-cloro-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P37)

15



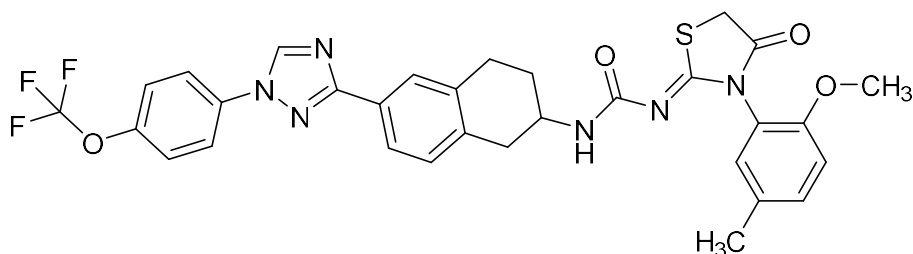
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 3-(2-cloro-5-metilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA23) y se asiló como un sólido blanquecino (0.050 g, 10%).

20

25

(Z)-1-(3-(2-metoxi-5-metilfenil)-4-oxotiazolidin-2-iliden)-3-(6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)urea (P38)

5

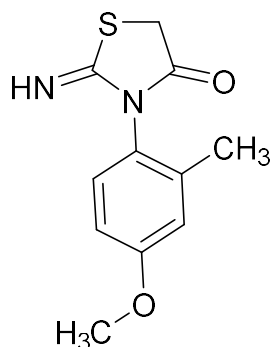


10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 35 utilizando 2-imino-3-(2-metoxi-5-metilfenil)tiazolidin-4-ona (CA26) y se asiló como un sólido blanquecino (0.120 g, 30%).

Ejemplo 36: Preparación de 2-imino-3-(4-metoxi-2-metilfenil)tiazolidin-4-ona (CA19)

15



20

Una solución de *N*-carbamoil-cloro-2-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)acetamida (CA27) (0,700 g, 3,27 mmoles) en acetona (15 ml) y de tiocianato de potasio (0.636 g, 6.55 mmoles) se calentó a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, seguido por la adición de carbonato de cesio (0.0550 g, 0,160 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a

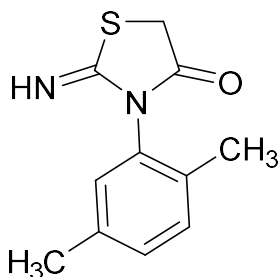
25

temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de vaporización instantánea para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino que se utilizó sin una mayor purificación (0.650 g, 84%): ESIMS m/z 237 ($[M+H]^+$).

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36:

3-(2,5-Dimetilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA20)

10

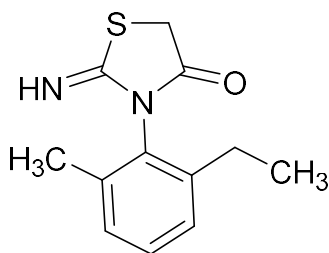


15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamoil-cloro-2-*N*-(2,5-dimetilfenil)acetamida (CA28) y se asiló como un líquido marrón (0,800 g, 44%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (br s, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); ESIMS m/z 221 ($[M+H]^+$).

20

3-(2-etil-6-metilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA21)

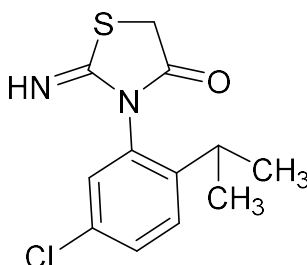


25

El compuesto del título se preparó como se describe en el

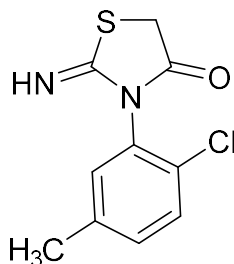
Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamtioil-cloro-2-*N*-(2-etil-6-metilfenil)acetamida (CA29) y se asiló como un sólido marrón pálido (1,3 g, 81%): p.f. 120-123 °C; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (br s, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 3H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 2.47 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2.21 - 2.03 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); ESIMS *m/z* 235 ([M+H]⁺).

3-(5-cloro-2-isopropilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA22)



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamtioil-cloro-2-*N*-(5-cloro-2-isopropilfenil)acetamida (CA30) y se asiló como un líquido amarillo pálido (0,450 g, 40%): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.11 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4.10 (br s, 2H), 2.70 (m, 1H), 1.24 - 1.19 (m, 6H); ESIMS *m/z* 269 ([M+H]⁺).

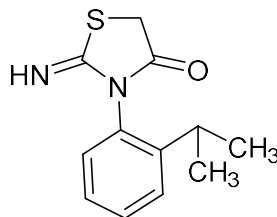
3-(2-cloro-5-metilfenil)-2-iminotiazolidin-4-ona (CA23)



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamtioil-cloro-2-*N*-(2-cloro-5-

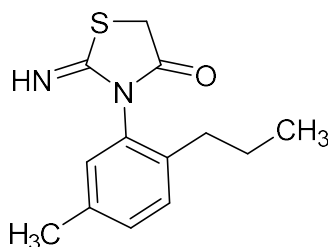
metilfenil)acetamida (CA31) y se asiló como un sólido marrón pálido (0.700 g, 45%): p.f. 128-129 °C; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (br s, 1H), 7.44 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 4H), 2.38 (s, 3H); ESIMS m/z 241 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 2-Imino-3-(2-isopropilfenil)thiazolidin-4-ona (CA24)



10 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamoil-cloro-2-*N*-(2-isopropilfenil)acetamida (CA32) y se asiló como un líquido marrón (2,1 g, 63%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (7,48 m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2,65 - 2,78 m, 1H),
15 1.20 (dd, $J = 6,6, 2,2$ Hz, 6H); ESIMS m/z 235 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

2-Imino-3-(5-metil-2-propilfenil)thiazolidin-4-ona (CA25)

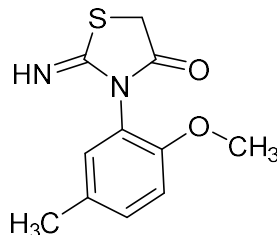


20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamoil-cloro-2-*N*-(5-metil-2-propilfenil)acetamida (CA33) y se asiló como un líquido marrón (0.600 g, 34%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,84 (br s, 1H), (7,29 m, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 2,40 - 2,35 m, 3H), 1,60 - 1,53
25 2H), 6.92 (s, 1H), 4.10 - 4.08 (m, 2H), 2,40 - 2,35 m, 3H), 1,60 - 1,53

m, 2H), 0,95 - 0,89 m, 3H); ESIMS m/z 249 ($[M+H]^+$).

2-Imino-3-(2-metoxi-5-metilfenil)tiazolidin-4-ona (CA26)

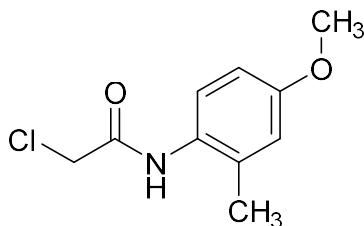
5



El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando *N*-carbamoil-cloro-2-*N*-(2-metoxi-5-metilfenil)acetamida (CA34) y se asiló como un sólido marrón pálido (0.650 g, 37%): p.f. 118-121 °C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (s, 1H), 7,00 - 6,92 m, 2H), 4.15 - 3.94 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ESIMS m/z 237 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 37: Preparación de 2-cloro-*N*-(4-metoxi-2-metilfenil)acetamida (CA27)

15



A una solución de 4-metoxi-2-metilanilina (0,500 g, 4,00 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,600 g, 7,21 mmoles) en acetato de etilo (25 ml) se agregó gota a gota cloruro de 2-cloroacetilo (0.490 g, 4.40 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. La reacción se concentró y se tituló con *n*-pentano, se filtró y se secó para proporcionar el

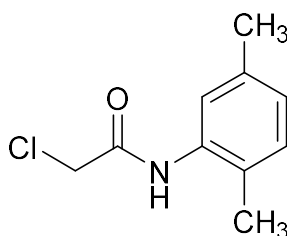
25

compuesto del título como un sólido blanquecino (0.650 g, 76%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (s, 1H), 7,62 - 7,58 m, 1H), 6,77 - 6,74 (dd, $J = 7,6, 4,2$ Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ESIMS m/z 212 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

5 *Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37:*

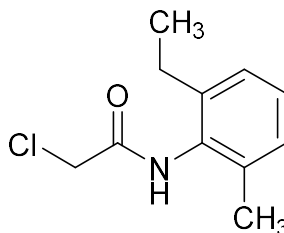
2-Cloro-*N*-(2,5-dimetilfenil)acetamida (CA28)

10



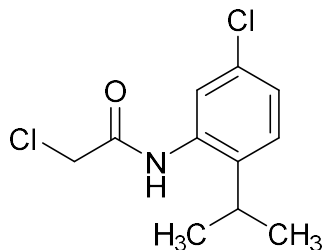
El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 2,5-dimetilanilina y se asiló como un sólido blanquecino (1,6 g, 98%): ESIMS m/z 198 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15 **2-Cloro-*N*-(2-etil-6-metilfenil)acetamida (CA29)**



20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 2-etil-6-metilanilina y se asiló como un sólido blanquecino (1,5 g, 96%): ESIMS m/z 212 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

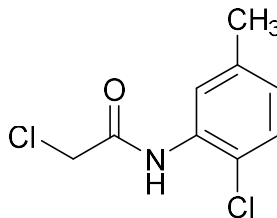
25

2-cloro-*N*-(5-cloro-2-isopropilfenil)acetamida (CA30)

5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 5-cloro-2-isopropilanilina (C14) y se asiló como un sólido blanquecino (1.0 g, 40%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), (7,26 m, 1H), 7.13 - 7.16 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ESIMS m/z 246 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

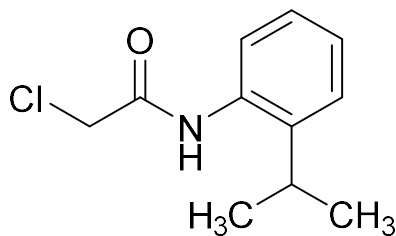
2-Cloro-*N*-(2-cloro-5-metilfenil)acetamida (CA31)

15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 2-cloro-5-metilanilina y se asiló como un sólido blanquecino (1.4 g, 90%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85 (BS, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,4 Hz, 2 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.35 (s, 3H); ESIMS m/z 218 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

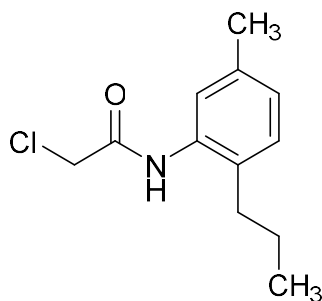
25

2-Cloro-*N*-(2-isopropilfenil)acetamida (CA32)

5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 2-isopropilanilina y se asiló como un sólido blanquecino (0.700 g, 88%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (s, 1H), 7,79 - 7,76 m, 1H), 7,33 - 7,29 m, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 1.27 (D, $J = 6,8$ Hz, 6H); ESIMS m/z 212 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

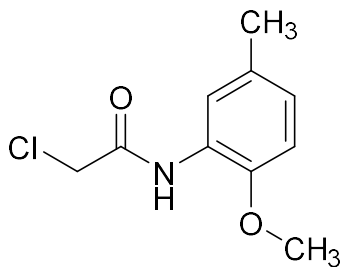
2-Cloro-*N*-(5-metil-2-propilfenil)acetamida (CA33)

15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 37 utilizando 5-metil-2-propilanilina (C11) y se asiló como un sólido blanquecino (1,7 g, 75%): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (BS, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,54 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H) 1,66 - 1,57 m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ESIMS m/z 226 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

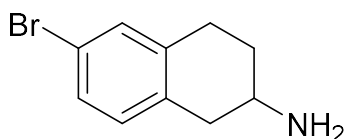
25

2-Cloro-*N*-(2-metoxi-5-metilfenil)acetamida (CA34)

5

10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 36 utilizando 2-metoxi-5-metilanilina y se asiló como un sólido blanquecino (1.4 g, 90%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 7,8$, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); ESIMS m/z 214 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 38: Preparación de 6-bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-amina (CA35)

15

20

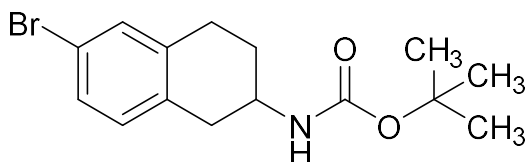
25

A una solución de 6-bromo-3,4-dihidronaftalen-2(1*H*)-ona (25,0 g, 111 mmoles), acetato de amonio (5,58 g, 72,5 mmoles) en metanol (450 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (7.75 g, 123 mmoles) en presencia de 4Å tamices moleculares a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico (2 N), se agitó durante 10 minutos y se concentró. El residuo se disolvió en agua y se lavó con diclorometano (2 x 200 ml). La capa acuosa se basificó con hidróxido de sodio (2 N) y se extrajo con diclorometano

(3 x 300 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (12,3 g, 49%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 3H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.02 - 1.93 m, 1H), 1.62 - 1.44 m, 2H); ESIMS m/z 228 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 39: Preparación de (6-bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-il)carbamato de *ter*-butilo (CA36)

10



15

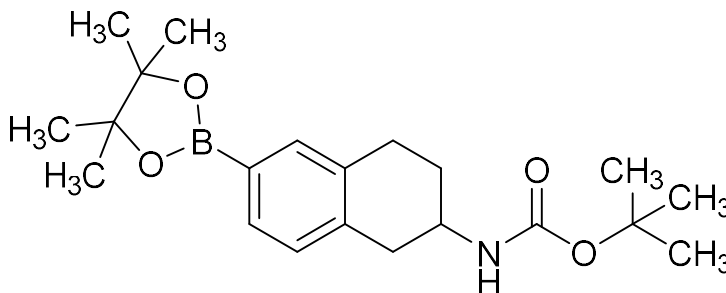
20

25

A una solución de 6-bromo-2-tetrahidronaftalen-1,2,3,4-amina (CA35) (10,0 g, 44,2 mmoles), trietilamina (8,95 g, 88,5 mmoles) en diclorometano (90 ml) se agregó gota a gota dicarbonato de di-*ter*-butilo (11,6 g, 53,1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extinguió con salmuera y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica separada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró proporcionando el compuesto del título como un sólido marrón (11,3 g, 77%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.21 m, 2H), 6.92 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4.54 (bs, 1H), 3.94 (bs, 1H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.87 - 2.82 m, 2H), 2.59 - 2.51 m, 1H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.45 (s, 9H); ESIMS m/z 326 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 40: Preparación de (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *ter*-butilo (CA37)

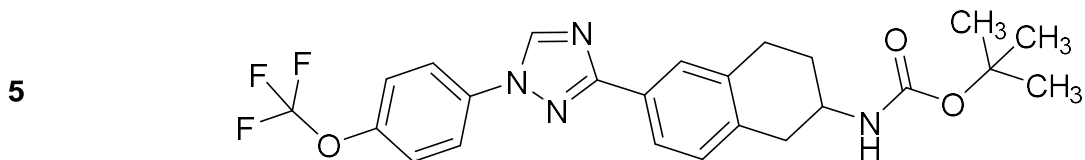
5



(6-Bromo-2-tetrahydronaftalen-1,2,3,4-il)carbamato de *ter*-butilo (CA36) (11,2 g, 34,3 mmoles) [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,70 g, 2,05 mmoles), bis(pinacolato)diboro (10,6 g, 41,2 mmoles) y acetato de potasio (6,73 g, 68,7 mmoles) en dioxano (150 ml) se calentaron a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se extinguió con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea utilizando 30-100% de acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón pálido (15,0 g, 90%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.10 (s, 1H), 2,90 - 2,85 m, 2H), 2,67 - 2,62 m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.33 (s, 12H); ESIMS *m/z* 375 ([M+H]⁺).

25

Ejemplo 41: Preparación de (6-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *ter*-butilo (CA38)



A una solución de 3-bromo-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-1,2,4-triazol (12,0 g, 39,0 mmoles) en dioxano:agua (3:1, 420 ml) se agregó (6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamato de *ter*-butilo (CA37) (16,0 g, 42,9 mmoles), fosfato de potasio (23,8 g, 112 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), complejo de diclorometano (2,80 g, 3,42 mmoles). La reacción se evacuó y se purgó con nitrógeno, y se calentó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna de vaporización instantánea con un 20-40% de acetato de etilo/hexanos como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón pálido (15,0 g, 80%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.80 (dd, *J* = 6,9, 2,1 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 16,8 Hz, 5.1, 1H), 2.97 (t, *J* = 7,2, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2,13 - 2,08 (BS, 1H), 1.92 (s, 1H),

10

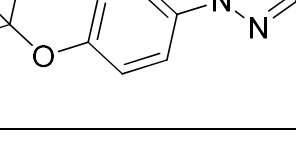
15

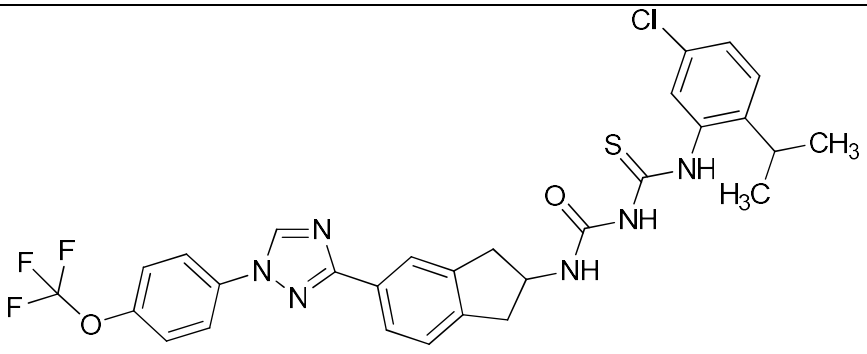
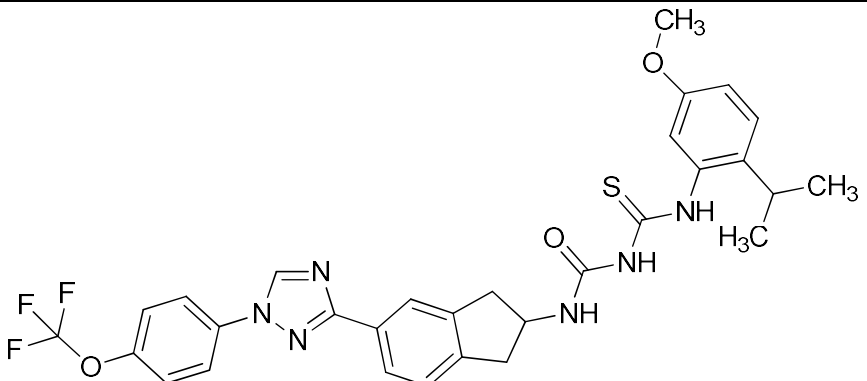
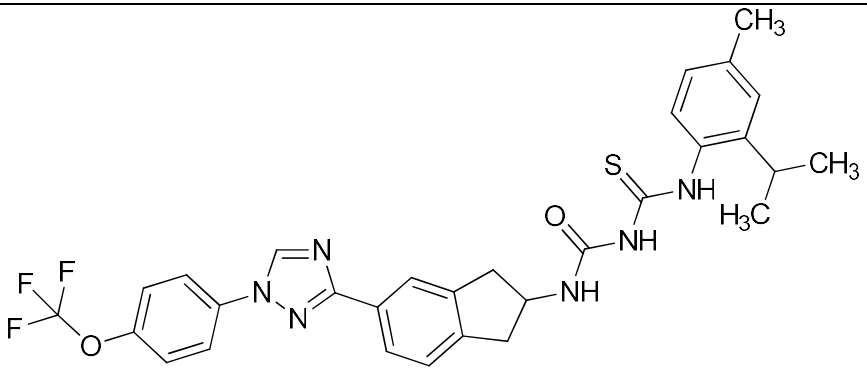
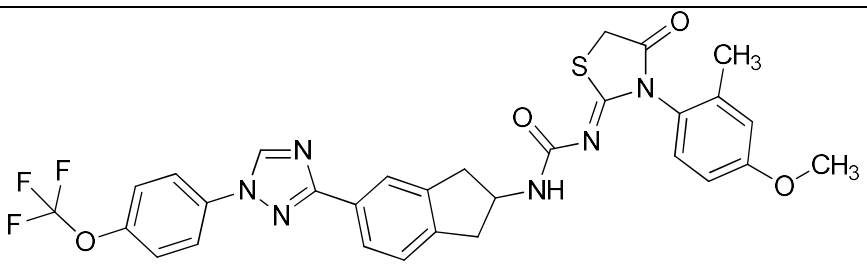
20

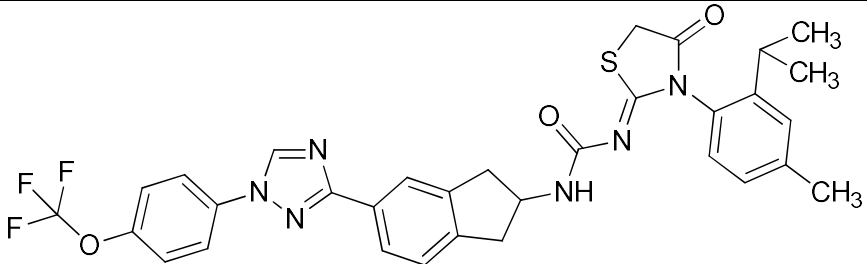
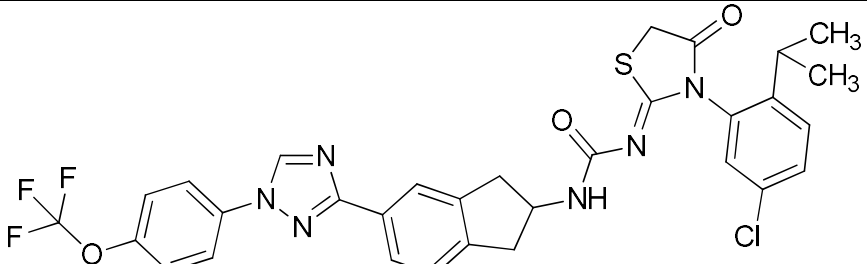
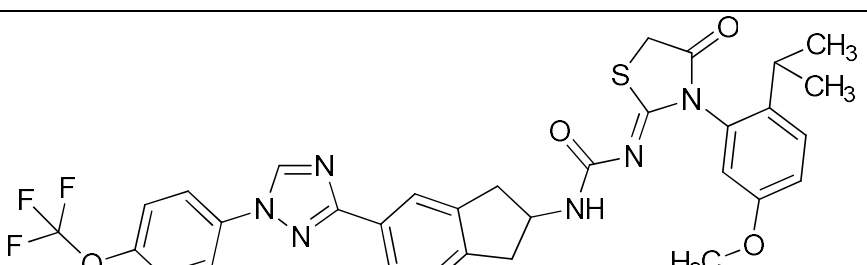
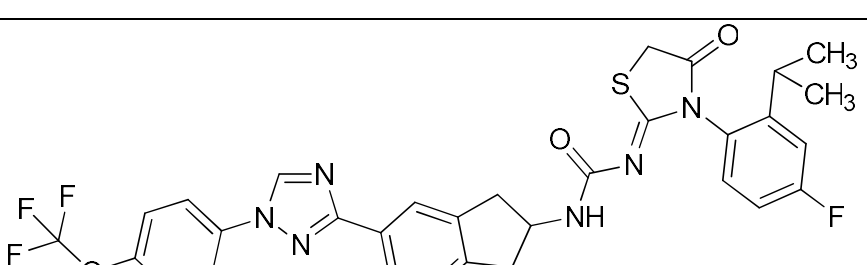
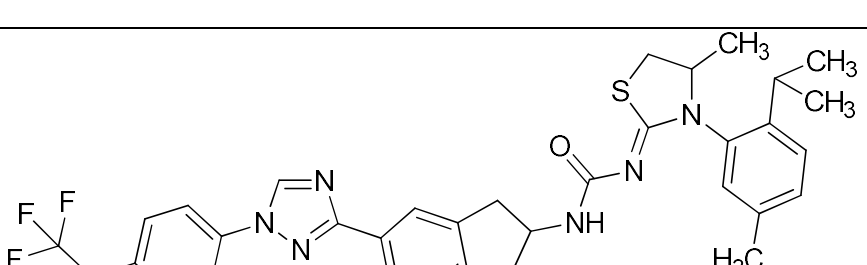
25

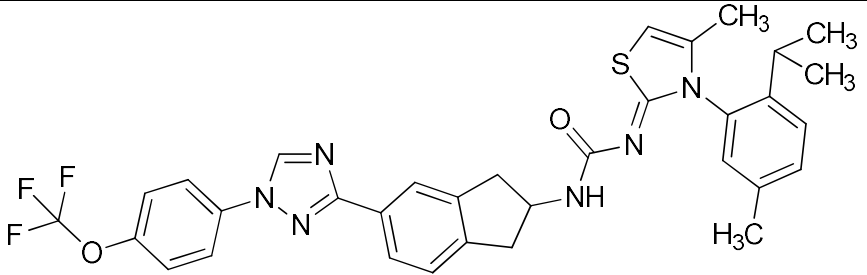
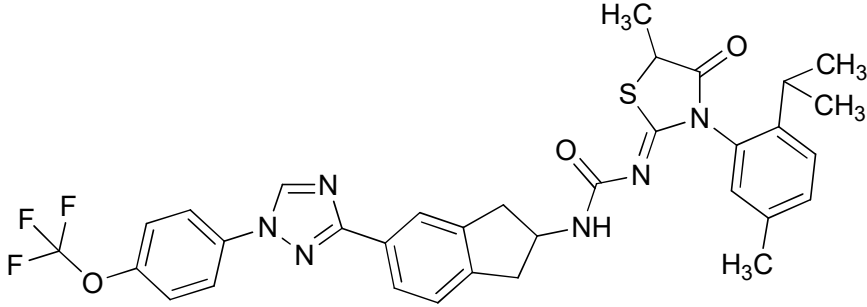
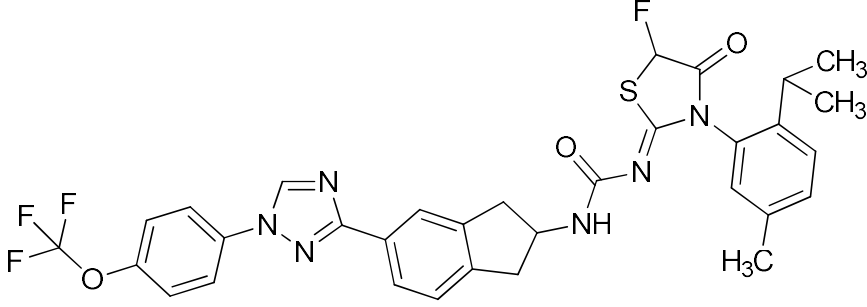
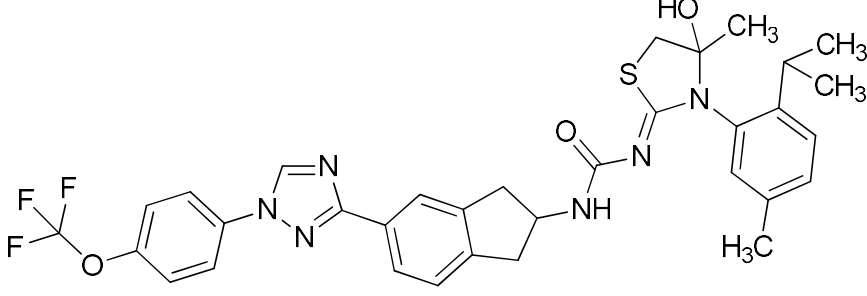
Las siguientes moléculas proféticas pueden ser preparadas de acuerdo con los esquemas o ejemplos descritos anteriormente:

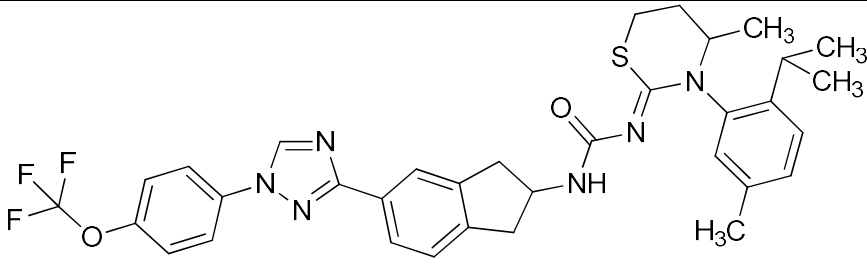
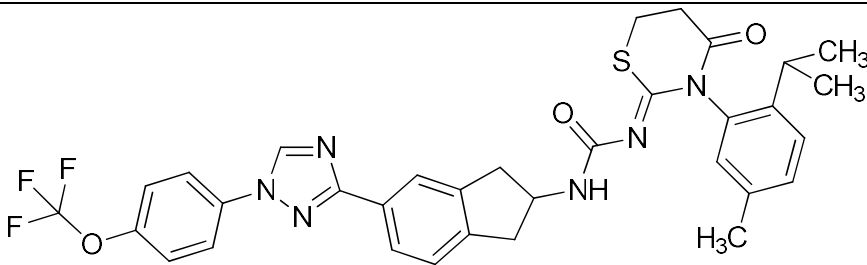
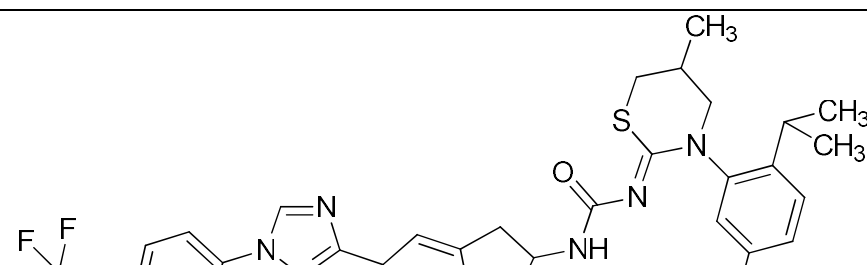
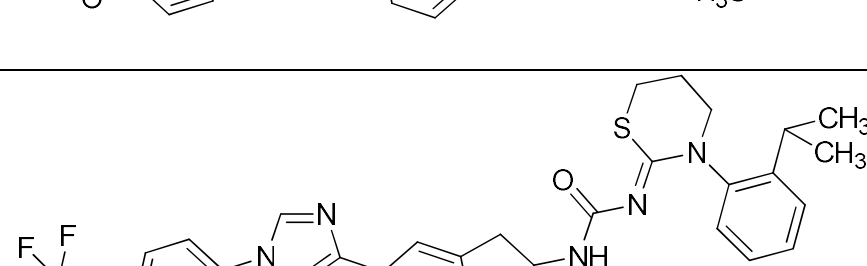
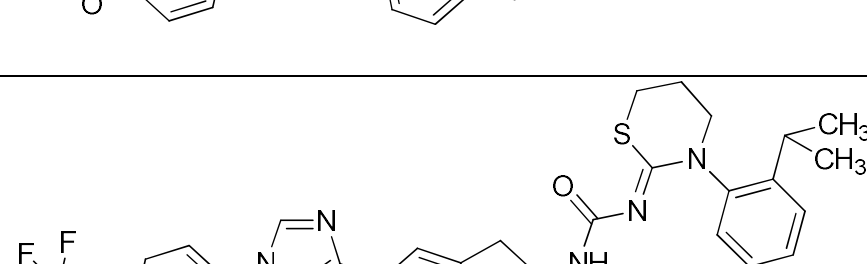
Cuadro 1. Estructura y Método de Preparación para Compuestos de la Serie P

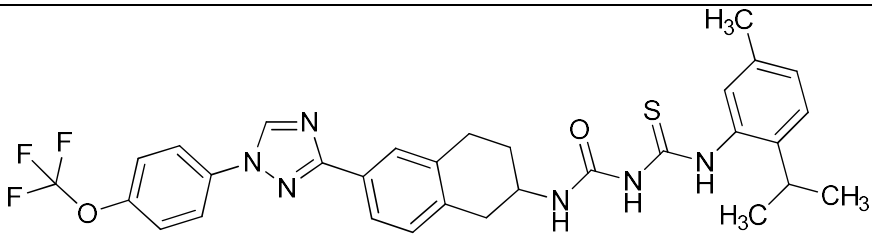
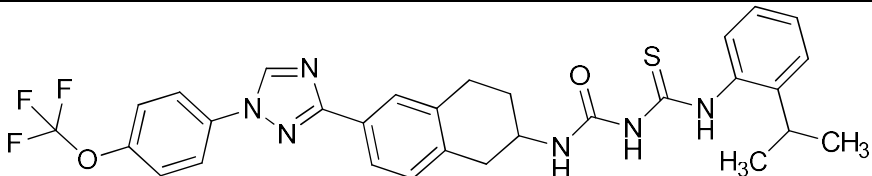
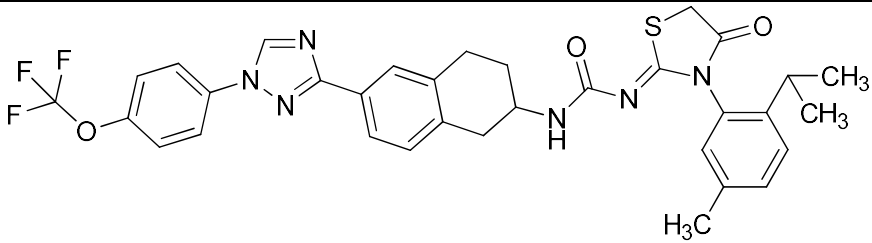
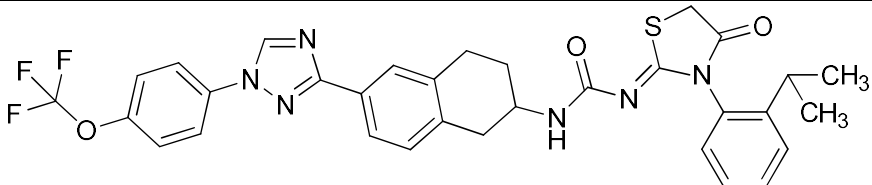
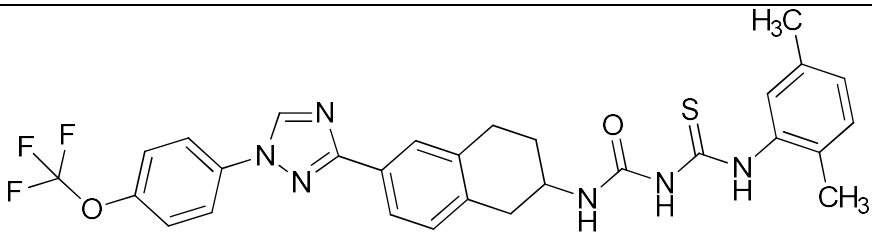
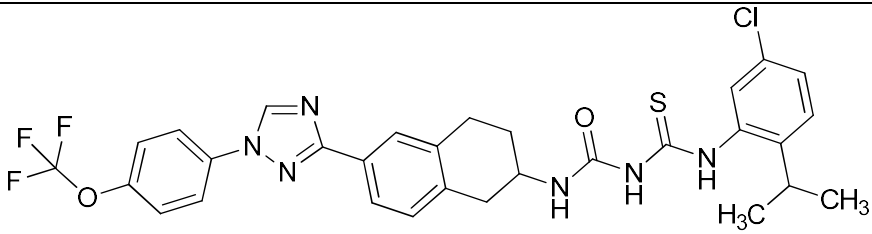
No.	Estructura	Puede ser Prep. Según
P1		Ejemplo 12
P2		Ejemplo 12

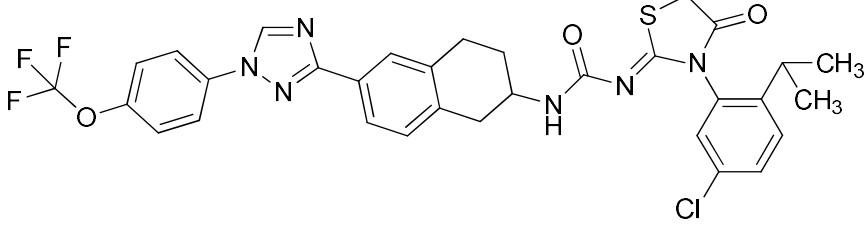
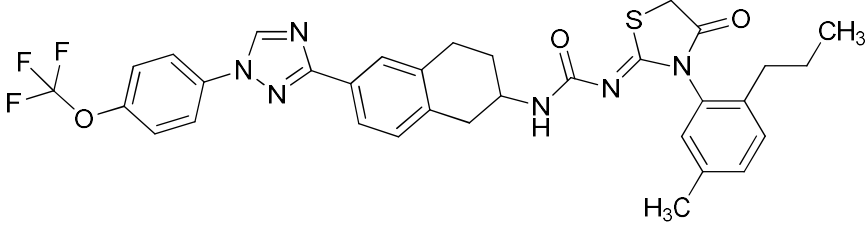
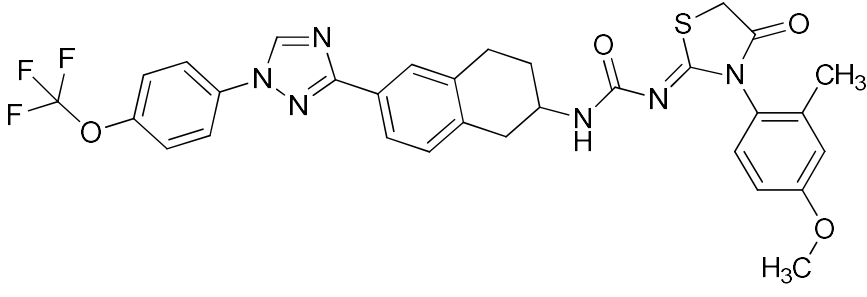
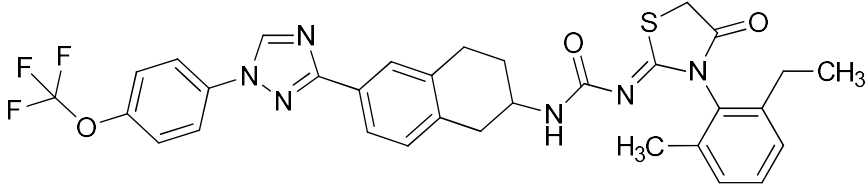
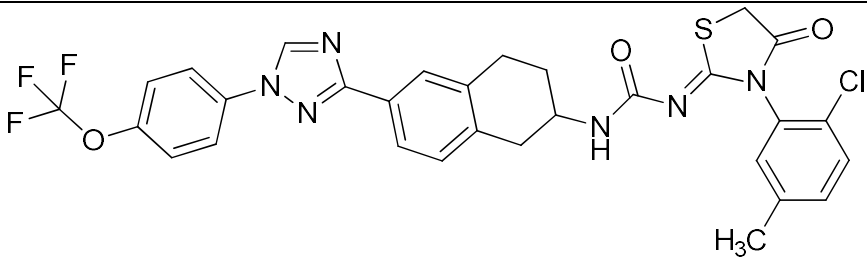
5	P3		Ejemplo 12
10	P4		Ejemplo 12
15	P5		Ejemplo 12
20	P6		Ejemplo 14

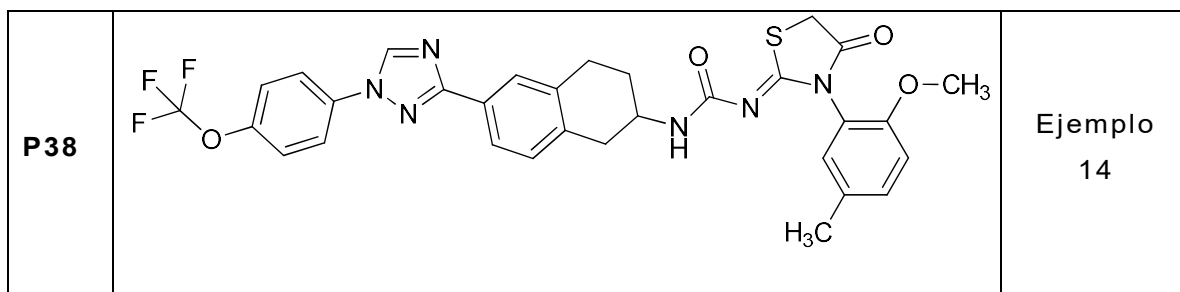
5	P7		Ejemplo 14
10	P8		Ejemplo 14
15	P9		Ejemplo 14
20	P10		Ejemplo 14
25	P11		Esquema 3

5	P12		Esquema 3
10	P13		Ejemplo 14
15	P14		Plan 7
20	P15		Esquema 3

5	P16		Esquema 3
10	P17		Esquema 3
15	P18		Esquema 3
20	P19		Esquema 3
25	P20		Esquema 3

5	10	15	20	P21		Ejemplo 12
				P22		Ejemplo 12
				P23		Ejemplo 14
				P24		Ejemplo 14
				P25		Ejemplo 12
25				P26		Ejemplo 12

5	P33		Ejemplo 14
	P34		Ejemplo 14
10	P35		Ejemplo 14
15	P36		Ejemplo 14
20	P37		Ejemplo 14



5

10

Ejemplo A: Bioensayos en Gusano Cogollero de Remolacha ("BAW") y Hormiga Medidora de repollo ("CL")

15

20

25

El BAW tiene pocos parásitos efectivos, enfermedades, o depredadores para disminuir su población. BAW infesta muchas malas hierbas, árboles, gramíneas, leguminosas y cultivos de campo. En diversos lugares, es una preocupación económica sobre los espárragos, algodón, maíz, soya, tabaco, alfalfa, remolacha, pimientos, tomates, patatas, cebollas, chícharos, girasoles y cítricos, entre otras plantas. La CL se alimenta de una gran variedad de plantas cultivadas y malezas. Se alimenta fácilmente en las crucíferas y se ha reportado que daña brócoli, repollo, coliflor, repollo chino, berzas, col rizada, mostaza, rábano, colinabo, nabo, y berro. Otras cosechas vegetales afectadas incluyen remolacha, cantalupo, apio, pepino, frijol lima, lechuga, alcachofa, chícharos, pimiento, patata, habichuela, espinaca, calabaza, batata, tomate y sandía. También se sabe que la CL es resistente 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 plagas.

Ciertas moléculas descritas en este documento fueron probados contra BAW y CL siguiendo los procedimientos descritos en los siguientes ejemplos. En la notificación de los resultados, se utilizó el "Cuadro de Clasificación de BAW & CL " (ver Sección de Cuadro).

Bioensayos en BAW (*Spodoptera exigua*)

Se realizaron bioensayos en BAW utilizando un ensayo de bandeja de dieta de 128 cavidades. De una a cinco segundo larvas de crisálida de BAW se colocaron en cada cavidad (3 ml) de la bandeja de dieta que habían sido previamente rellena con 1 ml de una dieta artificial a la cual se aplicaron 50 µg/cm² del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de una mezcla de 90:10 acetona/agua) (a cada una de las ocho cavidades) y luego se dejó secar. Las bandejas se cubrieron con una tapa auto-adhesiva transparente, y se mantuvo a 25 °C, 14:10 luz-oscuridad durante cinco a siete días. Se registró el porcentaje de mortalidad para las larvas en cada cavidad; después se promedió la actividad en las ocho cavidades. Los resultados se indican en los cuadros titulados "Cuadro ABC: Resultados del Ensayo" y "Cuadro ABCD: Resultados del Ensayo" (ver Sección de Cuadro).

Bioensayos en CL (*Trichoplusia ni*)

Se realizaron bioensayos en CL utilizando de un ensayo de bandeja de dieta de 128 cavidades. De una a cinco CL larvas de segunda crisálida se colocaron en cada una de las cavidades (3 ml) de la bandeja de dieta que había sido previamente rellena-
 5 1 ml de una dieta artificial a la cual se aplicaron 50 µg /cm² del compuesto de prueba (disuelto en 50 µL de una mezcla de 90:10 acetona/agua) (a cada una de las ocho cavidades) y luego se dejó secar. Las bandejas se cubrieron con una tapa auto-adhesiva transparente, y se mantuvo a 25 °C, 14:10 luz-oscuridad durante
 10 cinco a siete días. Se registró el porcentaje de mortalidad para las larvas en cada cavidad; se promedió la actividad en las ocho cavidades. Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro ABC: Resultados del ensayo" y "Cuadro ABCD: Resultados del ensayo" (ver Sección de Cuadro).

15

Ejemplo B: Bioensayos en Pulgón Verde del Melocotón ("GPA")
(*Myzus persicae*)

GPA es la más significativa de las plagas de pulgones melocotoneros, que produce una disminución en el crecimiento, el
 20 caer de las hojas, y la muerte de varios tejidos. También es peligroso porque actúa como un vector para el transporte de los virus vegetales, tales como virus Y de la patata y virus del rizado la patata para los miembros de la familia *Solanaceae* de dulcamara/patatas y diversos virus del mosaico para muchos otros cultivos alimentarios.
 25 El GPA ataca plantas tales como brócoli, bardana, repollo,

zanahoria, coliflor, rábano, berenjena, judías verdes, lechuga, macadamia, papaya, pimientos, batatas, tomates, berro, y calabacín, entre otras plantas. El GPA también ataca a muchos cultivos ornamentales tales como el clavel, crisantemo, floración de repollo blanco, flor de Pascua y rosas. El GPA ha desarrollado resistencia a muchos pesticidas.

Ciertas moléculas descritas en este documento fueron probadas contra GPA utilizando los procedimientos que se describen en el siguiente Ejemplo. En la notificación de los resultados, se utilizó el "Cuadro de Clasificación de GPA & YFM" (ver Sección de Cuadro).

Como sustrato de prueba se utilizaron plántulas de repollo cultivadas en macetas de 7.62 centímetros, con 2-3 pequeñas (3-5 cm) hojas verdaderas. Las plántulas fueron infestadas con 20-50 GPA (adultos sin alas y etapas de ninfas) un día antes de la aplicación de productos químicos. Cuatro macetas con plántulas individuales se utilizaron para cada tratamiento. Los compuestos de prueba (2 mg) se disolvieron en 2 ml de solvente de acetona/MeOH (1:1), formando las soluciones madre de 1000 ppm de compuesto de prueba. Las soluciones madre se diluyeron 5X con 0.025% de Tween 20 en agua para obtener la solución a 200 ppm de compuesto de prueba. Se utilizó un rociador tipo aspirador portátil para rociar una solución a ambos lados de las hojas de repollo hasta el escurrimiento. Las plantas de referencia (verificación de solvente) se rociaron con el diluyente que contiene sólo 20% en volumen el

solvente de acetona/MeOH (1:1). Las plantas tratadas se mantuvieron en una sala de espera durante tres días a aproximadamente 25 °C y a humedad relativa ambiente (HR) antes de la clasificación. La evaluación se llevó a cabo contando el número de áfidos vivos por planta bajo un microscopio. Se midió el porcentaje de Control mediante la fórmula de corrección de Abbott (W.S. Abbott, W.S. Abbott, "A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide" J. Econ. Entomol. 18 (1925), pp.265-267) como se describe a continuación. Control de % corregido = $100 * (X - Y) / X$ en donde X = No. áfidos vivos en plantas de verificación de solvente y Y = No. de áfidos vivos en las plantas tratadas. Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro ABC: Resultados del Ensayo" y "Cuadro ABCD: Resultados del Ensayo" (ver Sección de Cuadro).

15 Ejemplo C: Bioensayos en Mosquito de Fiebre Amarilla "YFM"
(*Aedes aegypti*)

El YFM prefiere alimentarse en seres humanos durante el día y muy frecuentemente se encuentra en o cerca de viviendas de seres humanos. El YFM es un vector para la transmisión de diversas enfermedades. Es un mosquito que puede propagar la fiebre del dengue y virus de la fiebre amarilla. La fiebre amarilla es la segunda enfermedad más peligrosa transmitidas por mosquitos después de la malaria. La fiebre amarilla es una enfermedad hemorrágica vírica aguda y hasta un 50% de las personas severamente afectadas sin tratamiento morirán a causa de la fiebre amarilla. Se estima que hay

200,000 casos de fiebre amarilla, causando 30,000 muertes cada año en todo el mundo. La fiebre del dengue es una enfermedad viral, desagradable; a veces se le llama "fiebre quebrantahuesos" o "fiebre rompe-corazón" debido al intenso dolor que puede producir. La fiebre del dengue mata a cerca de 20,000 personas por año. En consecuencia, debido a los factores mencionados, el control de esta plaga es importante. Además, moléculas que controlan esta plaga (YFM), que se conoce como plaga chupadora, son útiles en el control de otras plagas que causan sufrimiento humano y animal.

10 Ciertas moléculas descritas en este documento se probaron contra YFM utilizando los procedimientos descritos en el siguiente párrafo. En la notificación de los resultados, se utilizó el "Cuadro de Clasificación de GPA & YFM" (ver Sección de Cuadro).

15 Se utilizaron placas maestras conteniendo 400 μg de una molécula disuelta en 100 μL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) (equivalente a una solución de 4000 ppm). Una placa maestra de moléculas ensambladas contiene 15 μL por cavidad. A esta placa, 135 μL de una mezcla de 90:10 de agua:acetona se agrega a cada cavidad. Un robot (Biomek® NXP Laboratory Automation Workstation) se programó para dispensar 15 μL de las aspiraciones de la placa maestra en una placa superficial de 96 cavidades vacía (placa "hija"). Hay 6 reps (placas "hijas") creadas por maestro. Las placas hija creadas inmediatamente después se infestaron con larvas YFM.

25 El día antes de que las placas se trataran, los huevos de

mosquitos se colocaron en agua Millipore conteniendo polvo de hígado que comienzan a eclosionar (4 g en 400 ml). Después de que las placas hija se crearon mediante el robot, se infestaron con 220 μ L la mezcla de polvo de hígado/larvas de mosquitos (larvas
 5 alrededor de 1 día de edad). Después de que las placas se infestaron con larvas de mosquitos, se utilizó una tapa no evaporativa para cubrir el plato para reducir el secado. Las placas se mantuvieron a temperatura ambiente durante 3 días antes de la clasificación. Después de 3 días, cada una de las cavidades es
 10 observó y se clasificó basándose en la mortalidad.

Los resultados se indican en el cuadro titulado "Cuadro ABC: Resultados del ensayo" y "Cuadro ABCD: Resultados del ensayo" (ver Sección de Cuadro).

15 **Sales de Adición de Ácido Agrícolamente Aceptables, Derivados de Sal, Solvatos, Derivados de Éster, Polimorfos, Isótopos y Radionúclidos**

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden formularse en sales de adición de ácido pesticidamente aceptables. A modo de ejemplo
 20 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, bencensulfónico, metansulfónico, etansulfónico,
 25 hidroximetansulfónico e hidroxietansulfónico. Además, a modo de

ejemplo no limitante, una función de ácido puede formar sales, que incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y aquellos derivados del amoníaco y aminas. Ejemplos de cationes preferidos incluyen sodio, potasio y magnesio.

5 Las Moléculas de la Fórmula Uno pueden formularse en derivados de sal. A modo de ejemplo no limitante, un derivado de sal puede ser preparado poniendo en contacto 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
10 solución adecuada de base acuosa diluida tal como hidróxido de sodio (NaOH) acuoso diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Como un ejemplo, en muchos casos, un pesticida, tal como 2,4-D, es más soluble en agua al convertirlo en su sal dimetilamina.

15 Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser formuladas en complejos estables con un solvente, de tal manera que el complejo permanece intacto después de que el solvente no complejoado es removido. Estos complejos se refieren a menudo como "solvatos". Sin embargo, es particularmente conveniente formar hidratos
20 estables con agua como el solvente.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden hacerse en derivados de éster. Estos derivados de éster pueden aplicarse de la misma manera como se aplica la invención descrita en este documento.

25 Las moléculas de la Fórmula Uno pueden hacerse como diversos polimorfos de cristal. El polimorfismo es importante en el

desarrollo de agroquímicos ya que diferentes polimorfos de cristal o estructuras de la misma molécula pueden tener muy diferentes propiedades físicas y rendimientos biológicos.

5 Las moléculas de la Fórmula Uno pueden hacerse con diferentes isótopos. De particular importancia son las moléculas que tienen ^2H (también conocido como deuterio) en lugar de ^1H .

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden hacerse con diferentes radionúclidos. De particular importancia son las moléculas que tienen ^{14}C .

10

Estereoisómeros

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden existir como uno o varios estereoisómeros. Por lo tanto, ciertas moléculas pueden ser producidas como mezclas racémicas. Se debe apreciar por los

15 especialistas en el arte que un estereoisómero puede ser más activo que los otros estereoisómeros. Los estereoisómeros individuales pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos selectivos conocidos, mediante procedimientos sintéticos convencionales utilizando materiales de partida resueltos, o mediante procedimientos

20 de resolución convencionales. Ciertas moléculas descritas en este documento pueden existir dos o más isómeros. Los diferentes isómeros incluyen isómeros geométricos, diaestereómeros y enantiómeros. Así pues, las moléculas descritas en este documento incluyen isómeros geométricos, mezclas racémicas, estereoisómeros

25 individuales y mezclas óptimamente activas. Será apreciado por los

especialistas en el arte que un isómero puede ser más activo que los demás. Las estructuras descritas en la presente descripción se trazan sólo en una forma geométrica para mayor claridad, pero están destinadas a representar todas las formas geométricas de la

5 molécula.

Combinaciones

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de

10 composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más compuestos cada uno de ellos con un modo de acción es igual a, similar o diferente, del modo de acción ("Moa") de las moléculas de la Fórmula Uno. Los modos de acción incluyen, por Ejemplo, los siguientes: inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE); antagonistas

15 del canal de cloruro en compuerta con GABA; moduladores del canal de sodio; agonistas de acetilcolina nicotínicos (nAChR); activadores alostéricos del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR); activadores del canal de cloruro; miméticos de hormona juvenil; varios inhibidores no específicos (sitio múltiple); bloqueadores

20 selectivos de alimentación de homopteran; inhibidores del crecimiento de ácaros microbiano; devastadores microbianos de membranas de intestino medio de insectos; Inhibidores de la sintetasa ATP mitocondrial; desacopladores de la fosforilación oxidativa a través de la interrupción del gradiente de protones;

25 bloqueadores de canales de receptor de acetilcolina nicotínico

(nAChR); Inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 0; Inhibidores de la biosíntesis de quitina, tipo 1; devastador de proceso de muda, dípteros; agonistas del receptor Ecdisona; agonistas del receptor de octopamina; inhibidores de transporte de electrones de complejo III
 5 mitocondrial; inhibidores del transporte de electrones de complejo I mitocondrial; bloqueadores de canales de sodio dependientes de voltaje; Inhibidores de la acetil CoA carboxilasa; inhibidores de transporte de electrones de complejo IV mitocondrial; inhibidores de transporte de electrones de complejo II mitocondrial; y moduladores
 10 del receptor de rianodina.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o más compuestos con propiedades acaricidas, algicidas, avicidas,
 15 bactericidas, fungicidas, insecticidas, herbicidas, molusquicidas, nematocidas, rodenticidas y/o virucidas.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas en combinación (tal como, en una mezcla de composición, o una aplicación simultánea o secuencial) con uno o
 20 más compuestos que son antialimentadores, repelentes de aves, quimioesterilizantes, protectores de herbicida, atrayentes de insectos, repelentes de insectos, repelentes de mamíferos, interruptores de apareamiento, activadores de planta, reguladores de crecimiento de plantas y/o sinergistas.

25 En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno se pueden

utilizar en combinación (tal como, en una mezcla de composición o en una aplicación simultánea o secuencial) con “otro compuesto”, tal como uno o más de los siguientes compuestos, bromuro de – (3-etoxipropil)mercurio, 1,2-dicloropropano, 1,3-dicloropropeno, 1-metilciclopropeno, 1-naftol, 2-(octiltio)etanol, 2,3,5-ácido triyodobenzoico, 2,3,6-TBA, 2,3,6-TBA-dimetilamonio, 2,3,6-TBA-litio, 2,3,6-TBA-potasio, 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-isooctilo, 2,4,5-T-isopropilo, 2,4,5-T-metilo, 2,4,5-T-pentilo, 2,4,5-T-sodio, 2,4,5-T-trietilamonio, 2,4,5-T-trolamina, 2,4-D, 2,4-D-2-butoxipropilo, 2,4-D-2-etilhexilo, 2,4-D-3-butoxipropilo, 2,4-D-amonio, 2,4-DB, 2,4-DB-butilo, 2,4-DB-dimetilamonio, 2,4-DB-isooctilo, 2,4-DB-potasio, 2,4-DB-sodio, 2,4-D-butotilo, 2,4-D-butilo, 2,4-D-dietilamonio, 2,4-D-dimetilamonio, 2,4-D-diolamina, 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-isooctilo, 2,4-D-isopropilo, 2,4-D-isopropilamonio, 2,4-D-litio, 2,4-D-meptilo, 2,4-D-metilo, 2,4-D-octilo, 2,4-D-pentilo, 2,4-D-potasio, 2,4-D-propilo, 2,4-D-sodio, 2,4-D-tefurilo, 2,4-D-tetradecilamonio, 2,4-D-trietilamonio, 2,4-D-tris(2-hidroxipropil)amonio, 2,4-D-trolamina, 2iP, 2-cloruro de metoxietilmercurio, 2-fenilfenol, 3,4-DA, 3,4-DB, 3,4-DP, 4-aminopiridina, 4-CPA, 4-CPA-diolamina, 4-CPA-potasio, 4-CPA-sodio, 4-CPB, 4-CPP, alcohol 4-hidroxifenético, sulfato de 8-hidroxiquinolina, 8-fenilmercurioxiquinolina, abamectin, ácido

abscísico, ACC, acefato, acequinocil, acetamiprid, acetion, acetoclor,
 acetofos, acetoprol, acibenzolar, acibenzolar-S-metilo, acifluorfen,
 acifluorfen-metilo, acifluorfen-sodio, aclonifen, acrep, acrinatrin,
 acrolein, acrilonitrilo, acipetacs, acipetacs-cobre, acipetacs-zinc,
 5 afidopiropen, afoxolaner, alaclor, alanicarb, albendazol, aldicarb,
 aldimorf, aldoxicarb, aldrin, alletrin, allicin, allidoclor, allosamidin,
 alloxidim, alloxidim-sodio, alcohol alílico, allixicarb, alorac, *alfa*-
 cipermetrin, *alfa*-endosulfan, ametoctradin, ametridiona, ametrin,
 amibuzin, amicarbazona, amicartiazol, amidition, amidoflumet,
 10 amidosulfuron, aminocarb, aminociclopiraclor, aminociclopiraclor-
 metilo, aminociclopiraclor-potasio, aminopiraldid, aminopiraldid-potasio,
 aminopiraldid-tris(2-hidroxipropil)amonio, amiprofos-metilo, amiprofos,
 amisulbrom, amiton, oxalato de amiton, amitraz, amitrol, sulfamato
 de amonio, α -naftalenacetato de amonio, amobam, ampropilfos,
 15 anabasina, sulfato de anabasina, ancimidol, anilazina, anilofos,
 anisuron, antraquinona, antu, afolato, aramita, óxido arsenoso,
 asomato, aspirina, asulam, asulam-potasio, asulam-sodio, atidation,
 atraton, atrazina, aureofungin, aviglicina, clorhidrato de aviglicina,
 azaconazol, azadiractin, azafenidin, azametifos, azimsulfuron,
 20 azinfos-etilo, azinfos-metilo, aziprotrina, azitiram, azobenceno,
 azociclotin, azotoato, azoxistrobin, bacmedesh, barban,
 hexafluorosilicato de bario, polisulfuro de bario, bartrin, BCPC,
 beflubutamid, benalaxil, benalaxil-M, benazolin, benazolin-
 dimetilamonio, benazolin-etilo, benazolin-potasio, bencarbazona,
 25 benclotiaz, bendiocarb, benfluralin, benfuracarb, benfuresato,

benodanil, benomil, benoxacor, benoxafos, benquinox, bensulfuron,
 bensulfuron-metilo, bensulida, bensultap, bentaluron, bentazona,
 bentazone-sodio, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropilo, bentiazol,
 bentranyl, benzadox, benzadox-amonio, cloruro de benzalconio,
 5 benzamacril, benzamacril-isobutilo, benzamorf, benzfendizona,
 benzipram, benzobiciclon, benzofenap, benzofluor, ácido
 benzohidroxámico, benzovindiflupir, benzoximato, benzoilprop,
 benzoilprop-etilo, benztiazuron, benzoato de bencilo, benziladenina,
 berberina, cloruro de berberine, *beta*-ciflutrin, *beta*-cipermetrin,
 10 betoxazin, biciclopirona, bifenazato, bifenox, bifentrin, bifujunzhi,
 bilanafos, bilanafos-sodio, binapacril, bingqingxiao, bioalletrin,
 bioetanometrin, biopermetrin, bioresmetrin, bifenil, bisazir,
 bismertiazol, bispiribac, bispiribac-sodio, bistrifluron, bitertanol,
 bitionol, bixafen, blasticidin-S, borax, mezcla de Bordeaux, ácido
 15 bórico, boscalid, brassinolida, brassinolide-etilo, brevicomin,
 brodifacoum, brofenvalerato, broflanilida, broflutrinato, bromacilo,
 bromacil-litio, bromacil-sodio, bromadiolona, brometalin, brometrin,
 bromfenvinfos, bromoacetamida, bromobonil, bromobutida,
 bromociclen, bromo-DDT, bromofenoxim, bromofos, bromofos-etilo,
 20 bromopropilato, bromotalonilo, bromoxinilo, butirato de bromoxinilo,
 heptanoato de bromoxinilo, octanoato de bromoxinilo, bromoxinil-
 potasio, brompirazon, bromuconazol, bronopol, bucarpolato,
 bufencarb, buminafos, bupirimato, buprofezin, mezcla de Burgundi,
 busulfan, butacarb, butaclor, butafenacil, butamifos, butatiofos,
 25 butenaclor, butetrin, butidazol, butiobato, butiuron, butocarboxim,

butonato, butopironoxilo, butoxicarboxim, butralin, butroxidim,
 buturon, butilamina, butilato, ácido cacodílico, cadusafos, cafenstrol,
 arsenato de calcio, clorato de calcio, cianamida de calcio, polisulfuro
 de calcio, calvinfos, cambendiclor, camfeclor, camfor, captafol,
5 captan, carbamorf, carbanolate, carbaril, carbasulam, carbendazim,
 carbendazim bencensulfonato, sulfito de carbendazim, carbetamida,
 carbofuran, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono,
 carbofenotion, carbosulfan, carboxazol, carbóxido, carboxin,
 carfentrazona, carfentrazona-etilo, carpropamid, cartap, clorhidrato
10 de cartap, carvacrol, carvona, CDEA, cellocidin, CEPC, ceralure,
 mezcla de Ceshunt, cinometionat, quitosán, clobentiazona,
 clometoxifen, cloralose, cloramben, cloramben-amonio, cloramben-
 diolamina, cloramben-metilo, cloramben-metilamonio, cloramben-
 sodio, cloramina fósforo, cloramfenicol, cloraniformetan, cloranil,
15 cloranocril, clorantraniliprol, clorazifop, clorazifop-propargil,
 clorazina, clorbensida, clorbenzuron, clorbiciclen, clorbromuron,
 clorbufam, clordano, clordecono, clordimeform, clorhidrato de
 clordimeform, clorempentrin, cloretoxifos, cloreturon, clorfenac,
 clorfenac-amonio, clorfenac-sodio, clorfenapir, clorfenazol,
20 clorfenetol, clorfenprop, clorfenson, clorfensulfuro, clorfenvinfos,
 clorfluazuron, clorflurazol, clorfluren, clorfluren-metilo, clorflurenol,
 clorflurenol-metilo, cloridazon, clorimuron, clorimuron-etilo,
 clormefos, clormequat, cloruro sw clormequat, clornidina,
 clornitrofen, clorobenzilato, clorodinitronaftalenos, cloroformo,
25 cloromebuformo, clorometiuron, cloroneb, clorofacinona,

clorofacinona-sodio, cloropicrin, cloropon, cloropralletrin,
 cloropropilato, clorotalonil, clorotoluron, cloroxuron, cloroxinil,
 clorfonio, cloruro de clorfonio, clorfoxim, clorprazofos, clorprocarb,
 clorprofam, clorpirifos, clorpirifos-metilo, clorquinox, clorsulfuron,
 5 clortal, clortal-dimetilo, clortal-monometilo, clortiamid, clortiofos,
 clozolate, cloruro de colina, colecalciferol, cromafenozida, cinerin I,
 cinerin II, cinerins, cinidon-etilo, cinmetilin, cinosulfuron, ciobutida,
 cisanilida, cismetrin, clacifos, cletodim, climbazol, cliodinato,
 clodinafop, clodinafop-propargilo, cloetocarb, clofencet, clofencet-
 10 potasio, clofentezina, ácido clofíbrico, clofop, clofop-isobutilo,
 clomazone, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralid, clopiralid-
 metilo, clopiralid-olamina, clopiralid-potasio, clopiralid-tris(2-
 hidroxipropil)amonio, cloquintocet, cloquintocet-mexilo, cloransulam,
 cloransulam-metilo, closantel, clotianidin, clotrimazol, cloxifonac,
 15 cloxifonac-sodio, CMA, codlelure, colofonato, acetato de cobre,
 acetoarsenito de cobre, arsenato de cobre, carbonato de cobre,
 básico, hidróxido de cobre, naftenato de cobre, oleato de cobre,
 oxiclорuro de cobre, copper silicato de cobre, sulfato de cobre,
 cromato de cobre zinc, coumaclor, coumafuril, coumafos,
 20 coumatetralil, coumitoato, coumoxistrobin, coumoxistrobin, CPMC,
 CPMF, CPPC, credazina, cresol, crimidina, crotamiton, crotoxifos,
 crufomato, criolito, cue-lure, cufraneb, cumiluron, cuprobam, óxido
 cuproso, curcumenol, cianamida, cianatrin, cianazina, cianofenfos,
 cianofos, ciantoato, ciantraniliprol, ciazofamid, cibutrina,
 25 ciclafuramid, ciclanilida, ciclaniliprol, cicletrin, cicloato,

cicloheximida, cicloprato, cicloprotrin, ciclopirimorato, ciclosulfamuron, cicloxaprid, cicloxidim, cicluron, cienopirafen, ciflufenamid, ciflumetofen, ciflutrin, cihalodiamida, cihalofof, cihalofof-butil, cihalotrin, cihexatin, cimiazol, clorhidrato de cimiazol, 5 cimoxanil, ciometrinil, cependazol, cipermetrin, ciperquat, cloruro de ciperquat, cifenotrin, ciprazina, ciprazol, ciproconazol, ciprodinil, ciprofuram, cipromid, ciprosulfamida, ciromazina, citioato, daimuron, dalapon, dalapon-calcio, dalapon-magnesio, dalapon-sodio, daminozida, daioutong, dazomet, dazomet-sodio, DBCP, *d*-camfor, 10 DCIP, DCPTA, DDT, debacarb, decafentin, decarbofuran, ácido dehidroacético, delaclor, deltametrin, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-metilo, demeton-O, demeton-O-metil, demeton-S, demeton-S-metil, demeton-S-metilsulfon, desmedifam, desmetrin, *d*-fanshiluquebingjuzhi, diafentiuron, dialifos, di-alato, 15 diamidafos, tierra diatomácea, diazinon, ftalato de dibutilo, succinato de dibutilo, dicamba, dicamba-diglicolamina, dicamba-dimetilamonio, dicamba-diolamina, dicamba-isopropilamonio, dicamba-metilo, dicamba-olamina, dicamba-potasio, dicamba-sodio, dicamba-trolamina, dicapton, diclobenilo, diclofention, diclofluanid, diclona, 20 dicloralurea, diclorbenzuron, diclorflurenol, diclorflurenol-metilo, diclormato, diclormid, dicloromezotiaz, diclorofen, diclorprop, diclorprop-2-etilhexilo, diclorprop-butotilo, diclorprop-dimetilamonio, diclorprop-etilamonio, diclorprop-isotilo, diclorprop-metilo, diclorprop-P, diclorprop-P-2-etilhexilo, diclorprop-P-dimetilamonio, 25 diclorprop-potasio, diclorprop-P-potasio, diclorprop-P-sodio,

diclorprop-sodio, diclorvos, diclozolina, diclobutrazol, diclocimet,
 diclofop, diclofop-metilo, diclomezina, diclomezine-sodio, dicloran,
 diclosulam, dicofol, dicoumarol, dicresil, dicrotofos, diciclanil,
 diciclonon, dieldrin, dienoclor, dietamquat, cloruro de dietamquat,
5 dietatil, dietatil-etilo, dietofencarb, dietolato, pirocarbonato de dietilo,
 dietiltoluamida, difenacoum, difenoconazol, difenopenten,
 difenopenten-etilo, difenoxuron, difenzoquat, metilsulfato de
 difenzoquat, difetialona, diflovidazin, diflubenzuron, diflufenican,
 diflufenzopir, diflufenzopir-sodio, diflumetorim, dikegulac, dikegulac-
10 sodio, dilor, dimatif, dimeflutrin, dimefox, dimefuron, dimepiperato,
 dimetaclona, dimetan, dimetacarb, dimetaclor, dimetametrin,
 dimetenamid, dimetenamid-P, dimetipin, dimetirimol, dimetoato,
 dimetomorf, dimetrin, dimetil carbato, ftalato de dimetilo,
 dimetilvinfos, dimetilan, dimexano, dimidazon, dimoxistrobin, dinex,
15 dinex-diclexina, dingjunezuo, diniconazol, diniconazol-M, dinitramina,
 dinobuton, dinocap, dinocap-4, dinocap-6, dinoclon, dinofenato,
 dinopenton, dinoprop, dinosam, dinoseb, acetato de dinoseb,
 dinoseb-amonio, dinoseb-diolamina, dinoseb-sodio, dinoseb-
 trolamina, dinosulfon, dinotefuran, dinoterb, acetato de dinoterb,
20 dinoterbon, diofenolan, dioxabenzofos, dioxacarb, dioxation,
 difacinona, difacinone-sodio, difenamid, difenil sulfona, difenilamina,
 dipropalin, dipropetrin, dipimetitrona, dipiritiona, diquat, dibromuro
 de diquat, disparture, disul, disulfiram, disulfoton, disul-sodio,
 ditalimfos, ditianon, diticrofos, ditioéter, ditiopir, diuron, d-limoneno,
25 DMPA, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio,

dodemorf, acetato de dodemorf, benzoato de dodemorf, dodicin,
 clorhidrato de dodicin, dodicin-sodio, dodina, dofenapin,
 dominicalure, doramectin, drazoxolon, DSMA, dufulin, EBEP, EBP,
 ecdisterona, edifenfos, eglinazina, eglinazine-etilo, emamectina,
 5 benzoato de emamectina, EMPC, empentrin, endosulfan, endotal,
 endotal-diamonio, endotal-dipotasio, endotal-disodio, endotion,
 endrin, enestroburin, enoxastrobin, EPN, epocoleona, epofenonana,
 epoxiconazol, eprinomectin, epronaz, *epsilon*-metoflutrín, *epsilon*-
 momfluorotrin, EPTC, erbon, ergocalciferol, erlujixiancaoan,
 10 esdépallétrina, esfenvalerato, esprocarb, etacelasil, etaconazol,
 etafos, etem, etaboxam, etaclor, etalfluralin, etametsulfuron,
 etametsulfuron-metilo, etaproclor, etefon, etidimuron, etiofencarb,
 etiolato, etion, etiozin, etiprol, etirimol, etoato de metilo,
 etofumesato, etohexadiol, etoprofos, etoxifen, etoxifen-etil, etoxiquin,
 15 etoxisulfuron, eticlozato, formiato de etilo, α -naftaleneacetato de
 etilo, etil-DDD, etileno, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno,
 óxido de etileno, etilicin, etilmercurio 2,3-dihidroxiopropil mercaptida,
 acetato de etilmercurio, bromuro de etilmercurio, cloruro de
 etilmercurio, fosfato de etilmercurio, etinofen, etnipromid,
 20 etobenzanid, etofenprox, etoxazol, etridiazol, etrimfos, eugenol, EXD,
 famoxadona, famfur, fenamidona, fenaminosulf, fenaminstrobin,
 fenamifos, fenapanil, fenarimol, fenasulam, fenazaflor, fenazaquin,
 fenbuconazol, óxido de fenbutatin, fenclorazol, fenclorazol-etilo,
 fenclorfos, fenclorim, fenetacarb, fenflutrín, fenfuram, fenhexamid,
 25 fenitropan, fenitrotion, fenjuntong, fenobucarb, fenoprop, fenoprop-3-

butoxipropilo, fenoprop-butometilo, fenoprop-butotilo, fenoprop-
 butilo, fenoprop-isotilo, fenoprop-metilo, fenoprop-potasio,
 fenotiocarb, fenoxacrim, fenoxanil, fenoxaprop, fenoxaprop-etilo,
 fenoxaprop-P, fenoxaprop-P-etil, fenoxasulfona, fenoxicarb,
 5 fenpiclonil, fenpiritrin, fenpropatrin, fenpropidin, fenpropimorf,
 fenpirazamina, fenpiroximato, fenquinoatriona, fenridazon, fenridazon-
 potasio, fenridazon-propilo, fenson, fensulfotion, fenteracol,
 fentiaprop, fentiaprop-etilo, fention, fention-etilo, fentin, acetato de
 fentin, cloruro de fentin, hidróxido de fentin, fentrazamida, fentrifanil,
 10 fenuron, fenuron TCA, fenvalerato, ferbam, ferimzona, sulfato
 ferroso, fipronil, flamprop, flamprop-isopropilo, flamprop-M, flamprop-
 metilo, flamprop-M-isopropilo, flamprop-M-metilo, flzasulfuron,
 flocoumafen, flometoquin, flonicamid, florasulam, fluacripirim,
 fluazaindolizina, fluazifop, fluazifop-butilo, fluazifop-metilo, fluazifop-
 15 P, fluazifop-P-butilo, fluazinam, fluazolato, fluazuron, flubendiamida,
 flubenzimina, flucarbazona, flucarbazona-sodio, flucetosulfuron,
 flucloralin, flucofuron, flucicloxiuron, flucitrinato, fludioxonil, fluenetil,
 fluensulfona, flufenacet, flufenerim, flufenican, flufenoxuron,
 flufenoxistrobin, flufenprox, flufenpir, flufenpir-etilo, flufiprol,
 20 fluhexafon, flumetrin, flumetover, flumetralin, flumetsulam, flumezin,
 flumiclorac, flumiclorac-pentilo, flumioxazin, flumipropin, flumorf,
 fluometuron, fluopicolida, fluopiram, fluorbensida, fluoridamid,
 fluoroacetamida, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoroglicofen-etilo,
 fluoroimida, fluoromidina, fluoronitrofen, fluotiuron, fluotrimazol,
 25 fluoxastrobin, flupoxam, flupropacil, flupropadina, flupropanato,

flupropanato-sodio, flupiradifurona, flupirsulfuron, flupirsulfuron-
 metilo, flupirsulfuron-metil-sodio, fluquinconazol, fluralaner, flurazol,
 flurenol, flurenol-butilo, flurenol-metilo, fluridona, flurocloridona,
 fluroxipir, fluroxipir-butometilo, fluroxipir-meptilo, flurprimidol,
 5 flursulamid, flurtamona, flusilazol, flusulfamida, flutiacet, flutiacet-
 metilo, flutianil, flutolanil, flutriafol, fluvalinato, fluxapiroxad,
 fluxofenim, folpet, fomesafen, fomesafen-sodio, fonofos,
 foramsulfuron, forclorfenuron, formaldehida, formetanato, clorhidrato
 de formetanato, formotion, formparanato, clorhidrato de
 10 formparanato, fosamina, fosamina-amonio, fosetil, fosetil-aluminio,
 fosmetilan, fospirato, fostiazato, fostietan, frontalín, fuberidazol,
 fucaojing, fucaomi, funaihecaoling, fufentiourea, furalano, furalaxil,
 furametrin, furametpir, furatiocarb, furcarbanil, furconazol,
 furconazol-cis, furetrin, furfural, furilazol, furmeciclox, furofanato,
 15 furiloxifen, *gamma*-cihalotrin, *gamma*-HC, genit, ácido giberélico,
 gibberelinas, gliflor, glufosinato, glufosinato-amonio, glufosinato-P,
 glufosinato-P-amonio, glufosinato-P-sodio, gliodin, glioxima,
 glifosato, glifosato-diamonio, glifosato-dimetilamonio, glifosato-
 isopropilamonio, glifosato-monoamonio, glifosato-potasio, glifosato-
 20 sesquisodio, glifosato-trimesio, glifosina, gossiplure, grandlure,
 griseofulvin, guazatina, acetatos de guazatina, halacrinato,
 halauxifen, halauxifen-metilo, halfenprox, halofenozida, halosafen,
 halosulfuron, halosulfuron-metilo, haloxidina, haloxifop, haloxifop-
 etotilo, haloxifop-metilo, haloxifop-P, haloxifop-P-etotilo, haloxifop-P-
 25 metilo, haloxifop-sodio, HC, hemel, hempa, HEOD, heptaclor,

heptaflutrin, heptenofos, heptopargil, herbimicin, heterofos,
 hexacloroacetona, hexaclorobenceno, hexaclorobutadieno,
 hexaclorofeno, hexaconazol, hexaflumuron, hexaflurato, hexalure,
 hexamida, hexazinona, hexiltiofos, hexitiazox, HHDN, holosulf,
 5 huancaiwo, huangcaoling, huanjunzuo, hidrametilnon, hidrargafen,
 hidratado lima, cianuro de hidrógeno, hidropreno, himexazol,
 hiquincarb, IAA, IBA, icaridin, imazalil, nitrato de imazalilo, sulfato
 de imazalilo, imazametabenz, imazametabenz-metilo, imazamox,
 imazamox-amonio, imazapic, imazapic-amonio, imazapir, imazapir-
 10 isopropilamonio, imazaquin, imazaquin-amonio, imazaquin-metilo,
 imazaquin-sodio, imazetapir, imazetapir-amonio, imazosulfuron,
 imibenconazol, imiciafos, imidacloprid, imidacloprid, iminoctadina,
 triacetato de iminoctadina, trialbesilato de iminoctadina, imiprotrin,
 inabenfida, indanofan, indaziflam, indoxacarb, inezin, yodobonil,
 15 yodocarb, yodometano, yodosulfurón, yodosulfurón-metilo,
 yodosulfuron-metil-sodio, iofensulfuron, iofensulfuron-sodio, ioxinilo,
 octanoato de ioxinilo, ioxinil-litio, ioxinil-sodio, ipazina, ipconazol,
 ipfencarbazona, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, iprimidam,
 ipsdienol, ipsenol, IPSP, isamidofos, isazofos, isobenzan,
 20 isocarbamid, isocarbofos, isocil, isodrin, isofenfos, isofenfos-metilo,
 isofetamid, isolan, isometiozin, isonoruron, isopolinato, isoprocab,
 isopropalin, isoprotiolano, isoproturon, isopirazam, isopirimol,
 isotioato, isotianil, isouron, isovalediona, isoxaben, isoxaclortol,
 isoxadifen, isoxadifen-etilo, isoxaflutole, isoxapirifop, isoxation,
 25 ivermectin, izopamfos, japonilure, japotrin, jasmolin I, jasmolin II,

ácido jasmónico, jiahuangcongong, jiajizengxiaolin, jiaxiangjunzhi,
 jiecaowan, jiecaoxi, jodfenfos, hormona I juvenil, hormona II juvenil,
 hormona III juvenil, kadetrin, *kappa*-bifentrin, *kappa*-teflutrin,
 karbutilato, karetazan, karetazan-potasio, kasugamicin, clorhidrato
 5 de kasugamicina, kejunlin, kelevan, ketospiradox, ketospiradox-
 potasio, kinetin, kinopreno, kresoxim-metilo, kuicaoxi, lactofen,
 lambda-cihalotrina, latilura, arsenato de plomo, lenacil, lepimectin,
 leptofos, lindano, lineatin, linuron, lirimfos, litlura, looplura,
 lufenuron, lvdingjunzhi, lvxiancaolin, litidation, MAA, malation,
 10 hidrazida maleica, malonoben, maltodextrina, MAMA, mancopper,
 mancozeb, mandipropamid, mandestrobin, 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-olamina, MCPA-
 15 potasio, MCPA-sodio, MCPA-tioetilo, MCPA-trolamina, MCPB, MCPB-
 etil, 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,
 20 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, mefluidide-
 diolamina, mefluidida-potasio, ácido megatomoico, menazon,
 25 mepanipirim, meperflutrin, mefenato, mefosfolan, mepiquat, cloruro

de mepiquat, pentaborato de mepiquat, mepronil, meptildinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, merfos, mesoprazina, mesosulfuron, mesosulfuron-metilo, mesotriona, mesulfen, mesulfenfos, metaflumizone, metalaxilo, metalaxil-M,

5 metaldehida, metam, metam-amonio, metamifop, metamitron, metam-potasio, metam-sodio, metazaclor, metazosulfuron, metazoxolon, metconazol, metepa, metflurazon, metabenzthiazuron, metacrifos, metalpropalin, metamidofos, metasulfocarb, metazol, metfuroxam, metidation, metiobencarb, metiocarb, metiopirisulfuron, metiotepa,

10 metiozolin, metiuron, metocrotofos, metometon, metomil, metopreno, metoprotrina, metoquin-butilo, metotrin, metoxiclor, metoxifenoazida, metoxifenono, afolato de metilo, bromuro de metilo, metil eugenol, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metilacetofos, metilcloroform, metildimron, cloruro de metileno, benzoato de

15 metilmercurio, diciandiamida de metilmercurio, pentaclorofenóxido de metilmercurio, metilneodecanamida, metiram, metobenzuron, metobromuron, metoflutrin, metolaclor, metolcarb, metominostrobin, metosulam, metoxadiazona, metoxuron, metrafenona, metribuzin, metsulfovax, metsulfuron, metsulfuron-metilo, mevinfos,

20 mexacarbato, mieshuan, milbemectin, milbemecin oxima, milneb, mipafox, mirex, MNAF, mogucun, molinato, molosultap, momfluorotrin, monalida, monisouron, ácido monocloroacético, monocrotofos, monolinuron, monosulfuron, monosulfuron-éster, monuron, monuron TCA, morfamquat, dicloruro de morfamquat,

25 moroxidina, clorhidrato de moroxidina, morfotion, morzid, moxidectin,

MSMA, muscalure, miclobutanil, miclozolin, N-(etilmercurio)-p-toluensulfonanilida, nabam, naftalofos, naled, naftaleno, naftalenacetamida, anhídrido naftálico, ácidos naftoxiacéticos, naproanilida, napropamida, napropamida-M, naptalam, naptalam-sodio, natamicin, neburon, niclosamida, niclosamida-olamina, nicosulfuron, nicotina, nifluridida, nipiraclofen, nitenpiram, nitiazine, nitralin, nitrapirin, nitrilacarb, nitrofen, nitrofluorfen, nitrostireno, nitrotal-isopropilo, norbormida, norflurazon, nornicotina, noruron, novaluron, noviflumuron, nuarimol, OC, octaclorodipropil éter, octilinona, ofurace, ometoato, orbencarb, orfralure, ortodichlorobenceno, ortosulfamuron, orictalure, orisastrobin, orizalin, ostol, ostramona, oxabetrinil, oxadiargil, oxadiazon, oxadixil, oxamato, oxamil, oxapirazon, oxapirazon-dimolamina, oxapirazon-sodio, oxasulfuron, oxatiapiprolin, oxaziclomefona, oxina-cobre, ácido oxolínico, oxpoconazol, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxin, oxidemeton-metilo, oxideprofos, oxidisulfoton, oxifluorfen, oximatrina, oxitetraciclina, clorhidrato de oxitetraciclina, paclobutrazol, paicongding, para-dichlorobenceno, parafluron, paraquat, dicloruro de paraquat, dimetilsulfato de paraquat, paration, paration-metilo, parinol, pebulato, pefurazoato, ácido pelargónico, penconazol, pencicuron, pendimetalin, penflufen, penfluron, penoxsulam, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentanoclor, pentiopirad, pentmetrin, pentoxazona, perfluidona, permetrina, petoxamid, fenamacril, óxido de fenazina, fenisofam, fenkapton, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzuron, fenotrin,

fenpróxido, fentoato, fenilmercuriurea, acetato de fenilmercurio, cloruro de fenilmercurio, derivado de fenilmercurio de pirocatecol, nitrato de fenilmercurio, salicilato de fenilmercurio, forato, fosacetim, fosadona, fosdifen, fosfolan, fosfolan-metilo, fosglicin, fosmet, 5 fosniclor, fosfamidon, fosfina, fosfocarb, fósforo, fostin, foxim, foxim-metilo, ftalida, picarbutrazox, picloram, picloram-2-etilhexilo, picloram-isooctilo, picloram-metilo, picloram-olamina, picloram-potasio, picloram-trietilamonio, picloram-tris(2-hidroxipropil)amonio, picolinafen, picoxistrobin, pindona, pindona-sodio, pinoxaden, 10 piperalin, butóxido de piperonil, piperonil cicloneno, piperofos, piproctanil, bromuro de piproctanilo, piprotal, pirimetafos, pirimicarb, pirimioxifos, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, plifenato, policarbamato, polioxinas, polioxorim, polioxorim-zinc, politialan, arsenito de potasio, azida de potasio, cianato de potasio, giberelato de potasio, 15 naftenato de potasio, polisulfuro de potasio, tiocianato de potasio, α -naftalenacetato de potasio, *pp'*-DDT, pralletrin, precoceno I, precoceno II, precoceno III, pretilaclor, primidofos, primisulfuron, primisulfuron-metilo, probenazol, procloraz, procloraz-manganeso, proclonol, prociazina, procimidona, prodiamina, profenofos, 20 profluazol, profluralin, proflutrin, profoxidim, proglinazina, proglinazine-etilo, prohexadiona, prohexadiona-calcio, prohidrojasmon, promacil, promecarb, prometon, prometrin, promurit, propaclor, propamidine, diclorhidrato de propamidina, propamocarb, clorhidrato de propamocarb, propanilo, propafos, propaquizafop, 25 propargita, propartrin, propazina, propetamfos, profam, propiconazol,

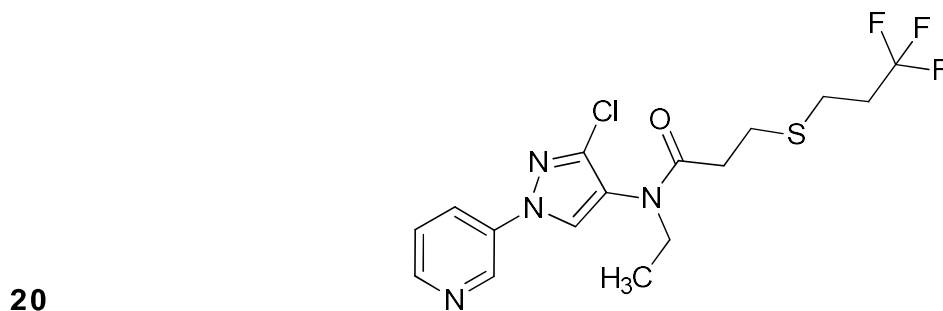
propineb, propisoclor, propoxur, propoxicarbazona, propoxicarbazona-sodio, propil isoma, propirisulfuron, propizamida, proquinazid, prosuler, prosulfalin, prosulfocarb, prosulfuron, protidation, protiocarb, clorhidrato de protiocarb, protioconazol, 5 protiofos, protoato, protrifenbuto, proxan, proxan-sodio, prinaclor, pidanon, pidiflumetofen, piflubumida, pimetozina, piracarbolid, piraclofos, piraclonil, piraclostrobin, piraflufen, piraflufen-etilo, pirafluprol, piramat, pirametostrobin, piraoxistrobin, pirasulfotol, piraziflumid, pirazolinato, pirazofos, pirazosulfuron, pirazosulfuron- 10 etilo, pirazotion, pirazoxifen, piresmetrin, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piribambenz-isopropilo, piribambenz-propilo, piribencarb, piribenzoxim, piributicarb, piriclor, piridaben, piridafol, piridalil, piridafention, piridato, piridinitril, pirifenox, pirifluquinazon, piriftalid, pirimetanil, pirimidifen, piriminobac, piriminobac-metilo, 15 piriminostrobin, pirimisulfan, pirimitato, pirinuron, piriofenona, piriprol, piripropanol, piriproxifen, pirisoxazol, piritiobac, piritiobac-sodio, pirolan, piroquilon, piroxasulfona, piroxsulam, piroxiclor, piroxifur, quassia, quinacetol, sulfato de quinacetol, quinalfos, quinalfos-metilo, quinazamid, quinclorac, quinconazol, quinmerac, 20 quinoclamina, quinonamid, quinoction, quinoxifen, quintiofos, quintoceno, quizalofop, quizalofop-etilo, quizalofop-P, quizalofop-P-etilo, quizalofop-P-tefurilo, quwenzhi, quingding, rabenzazol, rafoxanida, rebemida, rescalura, resmetrin, rhodetanil, rhodojaponin-III, ribavirin, rimsulfuron, rotenona, riania, saflufenacilo, saijunmao, 25 saisentong, salicilanilida, sanguinarina, santonin, scradan,

scillirosida, sebutilazina, secbumeton, sedaxano, selamectin,
 semiamitraz, cloruro de semiamitraz, sesamex, sesamolin, setoxidim,
 shuangjiaancaolin, siduron, siglure, silafluofen, silatrana, gel de
 sílice, siltiofam, simazina, simeconazol, simeton, simetrin, sintofen,
 5 SMA, S-metolaclor, arsenito de sodio, azida de sodio, clorato de
 sodio, fluoruro de sodio, fluoroacetato de sodio, hexafluorosilicato de
 sodio, naftenato de sodio, ortofenilfenóxido de sodio,
 pentaclorofenóxido de sodio, polisulfuro de sodio, tiocianato de
 sodio, α -naftalenacetato de sodio, sofamida, spinetoram, spinosad,
 10 spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, spiroxamina, streptomicin,
 estreptomicina sesquisulfato, estriknina, sulcatol, sulcofuron,
 sulcofuron-sodio, sulcotriona, sulfalato, sulfentazona, sulfiram,
 sulfluramid, sulfometuron, sulfometuron-metilo, sulfosulfuron,
 sulfotep, sulfoxaflor, sulfóxido, sulfoxima, azufre, ácido sulfúrico,
 15 fluoruro de sulfurilo, sulglicapin, sulprofos, sultropen, swep, *tau*-
 fluvalinato, tavron, tazimcarb, TCA, TCA-amonio, TCA-calcio, TCA-
 etadilo, TCA-magnesio, TCA-sodio, TDE, tebuconazol, tebufenozida,
 tebufenpirad, tebufloquin, tebupirimfos, tebutam, tebutiuron,
 tecloftalam, tecnazene, tecoram, teflubenzuron, teflutrin, tefuriltriona,
 20 tembotriona, temefos, tepa, TEPP, tepraloxidim, teralletrin, terbacil,
 terbucarb, terbuclor, terbufos, terbumeton, terbutilazina, terbutrin,
 tetciclacis, tetracloroetano, tetraclorvinfos, tetraconazol, tetradifon,
 tetrafluron, tetrametrin, tetrametilflutrin, tetramina, tetranactin,
 tetraniliprol, tetrasul, sulfato de talio, tenilclor, teta-cipermetrin,
 25 tiabendazol, tiacloprid, tiadifluor, tiametoxam, tiapronil, tiazafluron,

tiazopir, ticrofos, ticiofen, tidiazimin, tidiazuron, tiencarbazona,
 tiencarbazona-metilo, tifensulfuron, tifensulfuron-metilo, tifulzamida,
 tiobencarb, tiocarboxime, tioclorfenfim, tiociclam, clorhidrato de
 tiociclam, oxalato de tiociclam, tiodiazol-cobre, tiodicarb, tiofanox,
 5 tiofluoximato, tiohempa, tiomersal, tiometon, tionazin, tiofanato,
 tiofanato-metilo, tioquinox, tiosemicarbazida, tiosultap, tiosultap-
 diamonio, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, tiotepa, tiram,
 turingiensin, tiadinil, tiafenacil, tiaojiean, tiocarbazil, tioclorim,
 tioxazafen, tioximid, tirpate, tolclofos-metilo, tolfenpirad, tolprocarb,
 10 tolpiralato, tolilfluanid, acetato de tolilmercurio, topramezona,
 tralkoxidim, tralocitrin, tralometrin, tralopiril, transflutrin,
 transpermetrin, tretamina, triacontanol, triadimefon, triadimenol,
 triafamona, tri-alato, triamifos, triapentenol, triarateno, triarimol,
 triasulfuron, triazamato, triazbutilo, triaziflam, triazofos, triazóxido,
 15 tribenuron, tribenuron-metil, tribufos, óxido de tributilestaño,
 tricamba, triclámda, triclórfon, triclórmefafos-3, triclóronat, triclópir,
 triclópir-butótilo, triclópir-etilo, triclópiricarb, triclópir-trietilamonio,
 triciclazol, tridemorf, tridifane, trietazina, trifenmorf, trifenofos,
 trifloxistrobin, trifloxisulfuron, trifloxisulfuron-sodio, trifludimoxazin,
 20 triflumezopirim, triflumizol, triflumuron, trifluralin, triflusulfuron,
 triflusulfuron-metilo, trifop, trifop-metilo, trifopsima, triforina,
 trihidroxitriazina, trimedlure, trimetacarb, trimeturon, trinexapac,
 trinexapac-etilo, tripreno, tripropindan, triptolide, tritac, triticonazol,
 tritosulfuron, trunc-call, uniconazol, uniconazol-P, urbacida, uredepa,
 25 valerato, validamicina, valifenalato, valona, vamidotin, vangard,

vaniliprol, vernolato, vinclozolin, warfarina, warfarina-potasio, warfarina-sodio, xiaocongliulina, xinjunan, xiwojunan, XMC, xilaclor, xilenols, xililcarb, iishijing, zarilamid, zeatin, zengxiaoan, zeta-cipermetrina, naftenato de zinc, zinc fosfida, zinc tiazol, zineb, ziram, 5 zolaprofos, zoxamida, zuomihuanglong, α -clorohidrina, α -ecdisona, α -multistriatin, y α -ácido naftalenacético. Para más información consultar "Compendium of Pesticide Common Names" ubicado en alanwood.net. También consultar "The Pesticide Manual" 15^{ava}. Edición, editado por C D S Tomlin, derechos reservados 2009 por 10 British Crop Production Council, o sus ediciones anteriores o más recientes.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno también puede ser utilizadas en combinación (tal como en una mezcla de composición, o una aplicación secuencial o simultánea) con el 15 compuesto siguiente.



En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno también puede ser utilizadas en combinación (tal como en una mezcla de composición, o una aplicación secuencial o simultánea) con uno o 25 más de los biopesticidas. El término "biopesticida" se utiliza para

agentes de control biológico de plagas microbianas que se aplican de manera similar a los pesticidas químicos. Comúnmente estas son bacterias, pero también hay ejemplos de agentes de control de hongos, incluyendo *Trichoderma* spp. y *Ampelomyces quisqualis* (un agente de control de oídio de uva). *Bacillus subtilis* se utilizan para controlar los patógenos de la planta. Las malezas y roedores también han sido controladas con agentes microbianos. Un ejemplo de insecticida conocido es *Bacillus thuringiensis*, una enfermedad bacteriana de Lepidóptera, Coleóptera y Díptera. Ya que tiene poco efecto en otros organismos, se considera más ambientalmente condescendiente que los pesticidas sintéticos. Los insecticidas biológicos incluyen productos basados en: hongos entomopatogénicos (por ejemplo, *Metarhizium anisopliae*); nemátodos entomopatogénicos (por ejemplo, *Steinernema feltiae*); y virus entomopatogénicos (por ejemplo, granulovirus *Cydia pomonella*).

Otros ejemplos de microorganismos entomopatogénicos incluyen, pero sin limitarse a, baculovirus, bacterias y otros microorganismos procariotas, hongos, protozoos y Microsporidia. Los insecticidas derivados biológicamente incluyen, pero no limitado a, rotenona, veratridina, así como toxinas microbianas; variedades vegetales resistentes o tolerantes a insectos y; organismos modificados mediante tecnología de ADN recombinante ya sea para producir insecticidas o para transmitir una propiedad resistente a insectos a los organismos modificados genéticamente. En una

modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden utilizarse con uno o más de los biopesticidas en el área de tratamientos de semilla y enmiendas del suelo. *El Manual de Agentes de biocontrol* proporciona una revisión de los insecticidas productos biológicos disponibles (y otro control basado en la biología). Copping L.G. (ed.) (2004). *The Manual of Biocontrol Agents* (anteriormente el *Biopesticide Manual*) 3ª edición. British Crop Production Council (BCPC), Farnham, Surrey, Reino Unido.

En otra modalidad, las posibles combinaciones anteriores pueden ser utilizadas en una amplia variedad de relaciones en peso. Por Ejemplo, una mezcla de dos componentes, la relación en peso de una molécula de la Fórmula Uno a otro compuesto, puede ser de aproximadamente 100:1 a aproximadamente 1:100; en otro ejemplo, la relación en peso puede ser de aproximadamente 50:1 a aproximadamente 1:50; en otro ejemplo, la relación en peso puede ser de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 1 a 20; en otro ejemplo, la relación en peso puede ser de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10; en otro ejemplo, la relación en peso puede ser de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1:5; en otro ejemplo, la relación en peso puede ser de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1:3; en otro ejemplo la relación en peso puede ser de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2; y en un último ejemplo la relación en peso puede ser de aproximadamente 1:1. Sin embargo, preferentemente, las relaciones en peso inferiores a aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10 son las preferidas.

También es a veces preferido utilizar una mezcla de tres o cuatro componentes, compuestos por una o más moléculas de la Fórmula Uno y uno o más de los otros compuestos a partir de las posibles combinaciones anteriores.

5

Cuadro A

10	No.	Rango de la relación en peso de una molécula de la Fórmula Uno a otro compuesto
	1	100:1 a 1:100
	2	50:1 a 1:50
	3	20:1 a 1:20
	4	10:1 a 1:10
15	5	5:1 a 1:5
	6	3:1 a 1:3
	7	2:1 a 1:2
	8	1:1

Las relaciones en peso de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma a otro compuesto previsto ser composiciones sinérgicas plaguicidas puede ser representado como $X:Y$; en donde X es las partes en peso de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma, y Y es las partes en peso de otro compuesto. El rango numérico de las partes en peso para X es $0 < X \leq 100$ y las partes en peso de Y es $0 < Y \leq 100$ como se muestra gráficamente en el

25

Cuadro B. A manera de ejemplo no limitante, la relación en peso del pesticida a otro compuesto puede ser de aproximadamente 20:1.

5

Cuadro B

10

15

Otro compuesto
(Y) Las Partes por peso

100	X, Y		X, Y			X, Y			
50	X, Y	X, Y	X, Y			X, Y	X, Y		
20	X, Y		X, Y	X, Y		X, Y		X, Y	
15	X, Y	X, Y					X, Y	X, Y	X, Y
10	X, Y		X, Y						
5	X, Y	X, Y	X, Y				X, Y		
3	X, Y	X, Y		X, Y	X, Y		X, Y	X, Y	X, Y
2	X, Y		X, Y	X, Y		X, Y		X, Y	
1	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y	X, Y
	1	2	3	5	10	15	20	50	100

20

Molécula de la Fórmula Uno**(X) Partes por el peso**

25

Los rangos de relaciones en peso de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma a otro compuesto previsto ser composiciones sinérgica pesticidas

puede ser representado como $X_1:Y_1$ a $X_2:Y_2$, en donde X e Y son como se definen anteriormente. En una modalidad, el rango de relaciones en peso puede ser $X_1:Y_1$ a $X_2:Y_2$, en donde $X_1 > Y_1$ y $X_2 < Y_2$. A modo de ejemplo no limitante, el rango de relaciones en peso de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma a otro compuesto puede estar entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3. En algunas personificaciones, el rango de relaciones en peso puede ser $X_1:Y_1$ a $X_2:Y_2$, en donde $X_1 > Y_1$ y $X_2 < Y_2$. A modo de ejemplo no limitante, el rango de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma a otro compuesto puede ser de entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 3:1. En otras modalidades, el rango de relaciones en peso puede ser $X_1:Y_1$ a $X_2:Y_2$, en donde $X_1 < Y_1$ y $X_2 < Y_2$. A modo de ejemplo no limitante, el rango de relaciones en peso de una molécula de la Fórmula Uno o cualquier sal agrícolamente aceptable de la misma a otro compuesto puede ser aproximadamente entre 1:3 y 1:20.

Formulaciones

Un pesticida raramente es adecuado para aplicación en su forma pura. Normalmente es necesario añadir otras sustancias a fin de que los pesticidas puedan ser utilizados a la concentración y en la forma adecuada, permitiendo una fácil aplicación, manipulación, transporte, almacenamiento y máxima actividad pesticida. Así, los pesticidas son formulados en, por ejemplo, cebos, emulsiones

- concentradas, polvos, concentrados emulsificables, fumigantes, geles, gránulos, microencapsulaciones, tratamientos de semillas, concentrados en suspensión, suspoemulsiones, tabletas, líquidos solubles en agua, gránulos dispersables en agua o fluidos secos, polvos que se pueden mojar y soluciones de volumen ultra-bajo. Para obtener más información sobre tipos de formulación ver “Catalogue of Pesticide Formulation Types and International Coding System” Technical Monograph n°2, 5ta. Edición por CropLife International (2002).
- 10 Los pesticidas se aplican más a menudo como suspensiones o emulsiones acuosas preparadas a partir de las formulaciones concentradas de esos pesticidas. Dichas formulaciones solubles en agua, que se suspenden en agua, o emulsificables son sólidas, conocidos habitualmente como polvos que se pueden mojar o
- 15 gránulos dispersables en agua o líquidos normalmente conocidos como concentrados emulsionables o suspensiones acuosas. Los polvos que se pueden mojar, los cuales pueden ser compactados para formar gránulos dispersables en agua, comprenden una mezcla íntima de los pesticidas, un vehículo y agentes tensoactivos. La
- 20 concentración del pesticida generalmente es de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% en peso. El vehículo usualmente se selecciona entre las arcillas de atapulgita, arcillas de montmorillonita, las tierras diatomáceas, o silicatos purificados. Los agentes tensoactivos eficaces, que comprenden de aproximadamente
- 25 0.5% a aproximadamente 10% de los polvos que se pueden

humedecer, se encuentran entre ligninas sulfonadas, naftalensulfonatos condensados, naftalensulfonatos, alquilbencensulfonatos, alquil sulfatos, y tensoactivos no iónicos, tales como aductos de óxido de etileno y alquil fenoles.

5 Los concentrados emulsionables de pesticidas comprenden una concentración conveniente de un pesticida, tal como de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 gramos por litro de líquido disuelto en un vehículo que es un solvente miscible en agua o una mezcla de solvente orgánico no miscible en agua y
10 emulsificantes. Los solventes orgánicos útiles incluyen aromáticos, especialmente xilenos y fracciones de petróleo, especialmente las porciones olefínicas y naftalénicas de alto punto de ebullición de petróleo tal como nafta aromática pesada. Otros solventes orgánicos también pueden utilizarse, tal como solventes, incluyendo derivados
15 de rocina, cetonas alifáticas como ciclohexanona, alcoholes en complejos tales como 2-etoxietanol. Los emulsificantes adecuados para concentrados emulsionables se seleccionan a partir de agentes tensoactivos aniónicos y no iónicos convencionales.

Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de
20 pesticidas insolubles en agua dispersadas en un vehículo acuoso a una concentración en el rango de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% en peso. Las suspensiones se preparan al moler finamente el pesticida y agitar vigorosamente la mezcla en un vehículo compuesto de agua y agentes tensoactivos. También se
25 pueden agregar ingredientes, tales como sales inorgánicas y gomas

sintéticas o naturales, para aumentar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo es más efectivo moler y mezclar el pesticida al mismo tiempo preparando la mezcla acuosa y homogeneizando en un implemento tal como un molino de arena, 5 molino de bolas, u homogeneizador de tipo pistón.

Los pesticidas también pueden ser aplicados como composiciones granulares que son particularmente útiles para aplicarse al suelo. Las composiciones granulares usualmente contienen de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 10% en 10 peso del pesticida, dispersado en un vehículo que comprende arcilla o una sustancia similar. Tales composiciones se preparan usualmente disolviendo el pesticida en un solvente adecuado y aplicándolo a un vehículo granular que ha sido pre-formado al tamaño de partícula adecuado, en el rango de aproximadamente 0.5 15 a aproximadamente 3 mm. Tales composiciones también pueden ser formuladas haciendo una masa o pasta del vehículo y compuesto y triturando y secando para obtener el tamaño deseado de partículas granulares.

Polvos que contienen un pesticida se preparan al mezclar 20 íntimamente el pesticida en forma de polvo con un adecuado vehículo agrícola polvoriento, tal como arcilla de caolín, roca volcánica molida, y similares. Los polvos pueden contener adecuadamente desde aproximadamente 1% a aproximadamente 10% del pesticida. Pueden aplicarse como cubierta de semillas o 25 como una aplicación de follaje con una máquina de soplado de polvo.

También es igualmente práctico aplicar un pesticida en forma de solución en un solvente orgánico adecuado, generalmente aceite de petróleo, tal como los aceites en aerosol, que son ampliamente utilizados en la química agrícola.

- 5** Los pesticidas también pueden aplicarse en forma de una composición en aerosol. En estas composiciones que el pesticida se disuelve o dispersa en un vehículo, el cual es una mezcla de propulsante de generación de presión. La composición en aerosol se empaqueta en un contenedor desde el cual la mezcla se distribuye a
- 10** través de una válvula de atomización.

- Los cebos de pesticidas se forman cuando el pesticida se mezcla con alimentos o atrayente o ambos. Cuando las plagas comen el cebo también consumen el pesticida. Los cebos pueden tomar la forma de gránulos, geles, polvos fluibles, líquidos o sólidos.
- 15** Pueden utilizarse en refugios de plagas.

- Los fumigantes son pesticidas que tienen una presión de vapor relativamente alta y, por tanto, pueden existir como un gas en concentraciones suficientes para aniquilar las plagas en el suelo o en espacios cerrados. La toxicidad del fumigante es proporcional a
- 20** su concentración y el tiempo de exposición. Se caracterizan por tener una buena capacidad de difusión y actúan penetrando en el sistema respiratorio de las plagas o ser absorbidos a través de la cutícula de las plagas. Los fumigantes son aplicados para el control de plagas de productos almacenados bajo hojas a prueba de gas, en
- 25** habitaciones selladas al gas o edificios, o en cámaras especiales.

Los pesticidas pueden ser microencapsulados al suspender las partículas de pesticida o gotas en polímeros plásticos de diversos tipos. Al alterar la química del polímero o al cambiar factores en el procesamiento, se pueden formar microcápsulas de diversos
5 tamaños, solubilidad, espesores de pared y grados de penetrabilidad. Estos factores regulan la velocidad con que el ingrediente activo dentro se libera, lo cual, a su vez, afecta el rendimiento residual, la velocidad de la acción, y el olor del producto.

Los concentrados de solución de aceite se hacen disolviendo el
10 pesticida en un solvente que mantendrá al pesticida en solución. Las soluciones de aceite de un pesticida suelen proporcionar knockdown y aniquilación más rápidos de plagas que otras formulaciones debido a los propios solventes, que tienen acción pesticida y la disolución de la cera que cubre tegumento aumentando la velocidad de
15 absorción de los pesticidas. Otras ventajas de las soluciones de aceite incluyen una mejor estabilidad al almacenamiento, una mejor penetración de grietas, y una mejor adherencia a superficies grasosas.

Otra modalidad es una emulsión de aceite en agua, en donde la
20 emulsión comprende glóbulos oleosos que están provistos con un revestimiento de cristales líquidos laminares y están dispersos en una fase acuosa, en donde cada glóbulo oleoso comprende al menos un compuesto que es agrícolamente activo y está individualmente recubiertos con una capa monolaminar u oligolaminar que
25 comprende: (1) al menos un agente activo en superficie no-iónico

lipofílico, (2) al menos un agente activo en superficie no-iónico hidrofílico y (3) al menos un agente activo en superficie iónico, en donde los glóbulos tienen un diámetro de partículas promedio inferior a 800 nanómetros. Más información sobre la modalidad se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de E.U.A. 20070027034 publicada el 1° de febrero de 2007, que tiene el número de serie de la Solicitud de Patente 11/495,228. Para una mayor facilidad de uso, esta modalidad será referida como "OIWE".

Para más información consultar "Insect Pest Management" 2° Edición por D. Dent, derechos CAB International (2000). Además, para más información detallada consultar "Handbook of Pest Control – The Behavior, Life History, and Control of Household Pests" por Arnold Mallis, 9° Edición, derechos 2004 por GIE Media Inc.

Otros Componentes de Formulación

Generalmente, cuando las moléculas descritas en la Fórmula Uno se utilizan en una formulación, tal formulación también puede contener otros componentes. Estos componentes incluyen, pero no están limitados a, (esto no es una lista no exhaustiva y no mutuamente exclusiva) humectantes, esparcidores, adhesivos, penetrantes, reguladores de pH, agentes de secuestro, agentes de reducción de movimiento, agentes de compatibilidad, agentes antiespuma, agentes de limpieza, y emulsificantes. Algunos componentes se describen inmediatamente.

Un agente humectante es una sustancia que cuando se añade

a un líquido aumenta el poder de propagación o penetración del líquido al reducir la tensión interfacial entre el líquido y la superficie sobre la que se está propagando. Los agentes humectantes son utilizados para dos funciones principales en las formulaciones de agroquímicas: durante el procesamiento y fabricación para aumentar la velocidad de humectación de polvos en el agua para hacer concentrados para líquidos solubles o concentrados en suspensión; y durante la mezcla de un producto con agua en un tanque de aspersión para reducir el tiempo de humectación de polvos humectables y para mejorar la penetración del agua en gránulos dispersables en agua. Ejemplos de agentes humectantes utilizados en polvos humectables, concentrado en suspensión y formulaciones de gránulo dispersable agua son: lauril sulfato de sodio; dioctil sulfosuccinato de sodio; alquil fenol etoxilatos; y etoxilatos de alcohol alifático.

Un agente dispersante es una sustancia que adsorbe en la superficie de las partículas y contribuye a preservar el estado de la dispersión de las partículas y les impide la re-agregación. Los agentes dispersantes se agregan a las formulaciones agroquímicas para facilitar la dispersión y la suspensión durante la fabricación, y para garantizar las partículas se vuelvan a dispersar en el agua en un tanque de aspersión. Son ampliamente utilizadas en polvos humectables, concentrados en suspensión y gránulos dispersables en agua. Los agentes tensoactivos que se usan como agentes de dispersión tienen la capacidad para adsorber fuertemente sobre una

superficie de partícula y proporcionan una barrera cargada o estérica para la re-agregación de partículas. Los agentes tensoactivos más comúnmente utilizados son aniónicos, no iónicos o mezclas de los dos tipos. Para formulaciones de polvos humectables, los agentes de dispersión más comunes son lignosulfonatos de sodio. Para los concentrados en suspensión, una muy buena la adsorción y estabilización se obtienen utilizando polielectrolitos, tales como condensados de naftalen sulfonato formaldehído de sodio. También se utilizan triestirilfenol etoxilato fosfato ésteres. Los no iónicos tales como condensados de óxido alquilariletileno y copolímeros de bloque EO-PO son a veces combinados con aniónicos como agentes de dispersión para concentrados en suspensión. En los últimos años, nuevos tipos de agentes tensoactivos poliméricos de muy alto peso molecular han sido desarrollados como agentes de dispersión. Estos tienen "estructuras de cadena" hidrofóbicas muy largas y un gran número de cadenas de óxido de etileno que forman los "dientes" de un agente tensoactivo de "peine". Estos polímeros de alto peso molecular pueden dar una muy buena estabilidad a largo plazo a los concentrados en suspensión porque las estructuras de cadena hidrofóbicas tienen muchos puntos de anclaje en las superficies de las partículas. Ejemplos de agentes dispersantes utilizados en las formulaciones agroquímicas son: lignosulfonatos de sodio; condensados de naftalen sulfonato formaldehído de sodio; triestirilfenol etoxilato fosfato ésteres; etoxilatos de alcohol alifático; alquil etoxilatos; copolímeros de bloque EO-PO y copolímeros de

injerto.

Un agente emulsificante es una sustancia que estabiliza una suspensión de pequeñas gotas de una fase líquida en otra fase líquida. Sin el agente emulsificante los dos líquidos se separan en dos fases líquidas no miscibles. Las mezclas de emulsificante más comúnmente utilizadas contienen alquilfenol o alcohol alifático con doce o más unidades de óxido de etileno y la sal de calcio soluble en aceite de ácido dodecylbencensulfónico. Una gama de valores de equilibrio hidrofílico-lipofílico ("HLB") de 8 a 18 normalmente dará buenas emulsiones estables. La estabilidad de la emulsión puede mejorarse mediante la adición de una pequeña cantidad de un agente tensoactivo de copolímero en bloque EO-PO.

Un agente solubilizante es un agente tensoactivo que formará micelas en el agua en concentraciones superiores a la concentración micelar crítica. Las micelas entonces son capaces de disolver o solubilizar materiales insolubles en agua dentro de la parte hidrofóbica de la micela. Los tipos de agentes tensoactivos normalmente utilizados para solubilización son no-iónicos, monooleatos de sorbitán, el monooleato etoxilatos de sorbitán y ésteres de oleato de metilo.

Los agentes tensoactivos se utilizan a veces, ya sea solos o con otros aditivos tales como aceites minerales o vegetales como adyuvantes para mezclas de tanque de aspersión para mejorar el rendimiento biológico del pesticida en el objetivo. Los tipos de agentes tensoactivos utilizados para mejoramiento biológico

dependen generalmente de la naturaleza y el modo de acción de los pesticidas. No obstante, suelen ser no iónicos tales como: alquil etoxilatos; etoxilatos de alcohol alifático lineal; etoxilatos de amina alifática.

5 Un vehículo o diluyente en una formulación agrícola es un material añadido a la pesticida para ofrecer un producto de la resistencia requerida. Los vehículos son generalmente materiales con altas capacidades de absorción, mientras que los diluyentes son generalmente materiales con bajas capacidades de absorción. Los
10 vehículos y los diluyentes se utilizan en la formulación de polvos, polvos que se pueden humedecer, gránulos y gránulos dispersables en agua.

Los solventes orgánicos se utiliza principalmente en la formulación de los concentrados emulsificables, emulsiones de
15 aceite en agua, suspoemulsiones y formulaciones de volumen ultra-bajo y, en menor medida, formulaciones granulares. A veces se utilizan las mezclas de solventes. Los primeros grupos principales de solventes son aceites parafínicos alifáticos tal como el queroseno o parafinas refinadas. El segundo grupo principal (y el más común)
20 comprende los solventes aromáticos tales como xileno y fracciones de mayor peso molecular de solventes aromáticos de C9 y C10. Los hidrocarburos clorados son útiles como cosolventes para evitar la cristalización de los pesticidas cuando la formulación es emulsificada en agua. A veces se utilizan alcoholes como cosolventes para
25 aumentar la potencia del solvente. Otros solventes pueden incluir

aceites vegetales, aceites de semillas, y ésteres de aceites vegetales y semillas.

Los agentes espesantes o gelificantes son utilizados principalmente en la formulación de concentrados en suspensión, emulsiones y suspoemulsiones para modificar la reología o propiedades de flujo del líquido y para prevenir la separación y la sedimentación de las partículas o pequeñas gotas dispersadas. Los agentes espesantes, gelificantes y anti-sedimentación generalmente se dividen en dos categorías, principalmente: partículas insolubles en agua y polímeros solubles en agua. Es posible producir formulaciones de suspensión concentrada utilizando arcillas y sílices. Algunos ejemplos de estos tipos de materiales, incluyen, pero no están limitados a, montmorillonita, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, y atapulgita. Se han utilizado polisacáridos solubles en agua como agentes espesantes-gelificantes durante muchos años. Los tipos de polisacáridos más comúnmente utilizados son los extractos naturales de semillas y algas marinas o son derivados sintéticos de la celulosa. Algunos ejemplos de estos tipos de materiales incluyen, pero no están limitados a, goma guar; goma de algarroba; carragenano; alginatos; metilcelulosa; carboximetilcelulosa sódica (SCMC); hidroxietilcelulosa (HEC). Otros tipos de agentes anti-sedimentación se basan en almidones modificados, poliacrilatos, alcohol polivinílico y óxido de polietileno. Otro buen agente anti-sedimentación es la goma xantana.

Los microorganismos pueden causar deterioro de productos

formulados. Por lo tanto, se utilizan agentes conservadores, para eliminar o reducir sus efectos. Ejemplos de tales agentes incluyen, pero no están limitados a: ácido propiónico y su sal de sodio; ácido sórbico y sus sales de sodio o potasio; ácido benzoico y su sal de sodio; sal sódica de ácido *p*-hidroxibenzoico; *p*-hidroxibenzoato metilo; y 1,2-benzisotiazolin-3-ona (BIT).

La presencia de agentes tensoactivos provoca a menudo que las formulaciones basadas de agua hagan espuma durante las operaciones de mezclado en la producción y en la aplicación a través de un tanque de aspersión. A fin de reducir la tendencia a formar espuma, se añaden con frecuencia agentes antiespuma durante la etapa de producción o antes de llenar en botellas. Generalmente, existen dos tipos de agentes anti-espuma, principalmente, siliconas y no siliconas. Las siliconas son emulsiones generalmente acuosas de dimetil polisiloxano, mientras que los agentes antiespuma de no silicona son aceites insolubles en agua, tales como octanol y nonanol, o sílice. En ambos casos, la función del agente antiespuma es desplazar al agente tensoactivo de la superficie colindante de aire-agua.

Los agentes "verdes" (*por ejemplo*, adyuvantes, agentes tensoactivos, solventes) pueden reducir el impacto ambiental general de formulaciones de protección de cultivos. Los agentes verdes son biodegradables y generalmente se derivan de fuentes naturales y/o de sustentables, por ejemplo, fuentes vegetales y animales. Ejemplos concretos son: aceites vegetales, aceites de semillas, y

sus ésteres, también alquil poliglucósidos alcoxilados.

Para obtener más información, consultar “Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations” editado por D.A. Knowles, derechos 1998 por Kluwer Academic Publishers. También ver
 5 “Insecticides in Agriculture and Environment – Retrospects and Prospects” por A.S. Perry, I. Yamamoto, I. Ishaaya, y R. Perry, derechos 1998 por Springer-Verlag.

Plagas

10 En general, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser usadas para controlar plagas de por ejemplo, escarabajos, tijerillas, cucarachas, moscas, pulgones, escamas, moscas blancas, los saltahojas, hormigas, avispas, termitas, polillas, mariposas, piojos, langostas, saltamontes, grillos, trips o arañuelas, colas de cerdas,
 15 pulgas, ácaros, garrapatas, nematodos, y sínfilos.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas en el Phyla Nematoda y/o Artropoda.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
 20 ser utilizadas para el control de plagas en el Subphyla Chelicerata, Myriapoda, y/o Hexapoda.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas en las clases de Arachnida, Sínfilos, y/o Insecta.

25 En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden

ser utilizadas para el control de plagas del orden Anoplura. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada a, *Haematopinus* spp., *Hoplopleura* spp., *Linognatus* spp., *Pediculus* spp., y *Polyplax* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no está limitada a, *Haematopinus asini*, *Haematopinus suis*, *Linognatus setosus*, *Linognatus ovillus*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus humanus*, y *Pthirus pubis*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas en el Orden Coleóptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada 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*
stigmatosus, *Conotrachelus nenuphar*, *Cotinis nitida*, *Crioceris*
asparagi, *Cryptolestes ferrugineus*, *Cryptolestes pusillus*,
Cryptolestes turcicus, *Cylindrocopturus adspersus*, *Deporaus*
5 *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*
10 *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*,
15 *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*, *Tribolium castaneum*,
Tribolium confusum, *Trogoderma variabile*, and *Zabrus tenebrioides*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del Orden Dermaptera.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
 20 ser utilizadas para el control de plagas del Orden Blattaria. Una lista
 no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no está limitada
 a, *Blattella germanica*, *Blatta orientalis*, *Parcoblatta pennsylvanica*,
Periplaneta americana, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta*
brunnea, *Periplaneta fuliginosa*, *Pycnoscelus surinamensis* y *Supella*
 25 *longipalpa*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del orden Díptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada a, *Aedes* spp., *Agromyza* spp., *Anastrepha* spp., *Anopheles* spp.,

5 *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 elimita a, *Agromyza*

10 *frontella*, *Anastrepha suspensa*, *Anastrepha ludens*, *Anastrepha obliqua*, *Bactrocera cucurbitae*, *Bactrocera dorsalis*, *Bactrocera invadens*, *Bactrocera zonata*, *Ceratitis capitata*, *Dasineura brassicae*, *Delia platura*, *Fannia canicularis*, *Fannia scalaris*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gracillia perseae*, *Haematobia irritans*, *Hypoderma*

15 *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 la Fórmula Uno pueden

20 ser utilizadas para el control de plagas del orden Hemiptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada a, *Adelges* spp., *Aulacaspis* spp., *Aphrophora* spp., *Aphis* spp., *Bemisia* spp., *Ceroplastes* spp., *Chionaspis* spp., *Chrysomphalus* spp., *Coccus* spp., *Empoasca* spp., *Lepidosaphes*

25 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
5 exhaustiva de especies particulares incluye, pero no se limita a,
Acrosternum *hilare*, *Acyrtosiphon* *pisum*, *Aleyrodes* *proletella*,
Aleurodicus *dispersus*, *Aleurothrixus* *floccosus*, *Amrasca* *biguttula*
biguttula, *Aonidiella* *aurantii*, *Aphis* *gossypii*, *Aphis* *glycines*, *Aphis*
pomi, *Aulacorthum* *solani*, *Bemisia* *argentifolii*, *Bemisia* *tabaci*,
10 *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*,
15 *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*
20 *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*
25 *relativus*, *Piezodorus* *guildinii*, *Poecilocapsus* *lineatus*, *Psallus*

vaccinicola, *Pseudacysta perseae*, *Pseudococcus brevipes*,
Quadraspidotus perniciosus, *Rhopalosiphum maidis*, *Rhopalosiphum*
padi, *Saissetia oleae*, *Scaptocoris castanea*, *Schizaphis graminum*,
Sitobion avenae, *Sogatella furcifera*, *Trialeurodes vaporariorum*,
5 *Trialeurodes abutiloneus*, *Unaspis yanonensis*, and *Zulia entrerriana*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
ser utilizadas para el control de plagas del orden Hymenoptera. Una
lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está
limitada a, *Acromyrmex* spp., *Atta* spp., *Camponotus* spp., *Diprion*
10 spp., *Formica* spp., *Monomorium* spp., *Neodiprion* spp.,
Pogonomyrmex spp., *Polistes* spp., *Solenopsis* spp., *Vespula* spp, y
Xilocopa spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares
incluye, pero no está limitada a, *Atalia rosae*, *Atta texana*,
Iridomyrmex humilis, *Monomorium mínimo*, *Monomorium pharaonis*,
15 *Solenopsis invicta*, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis molesta*,
Solenopsis richteri, *Solenopsis xiloni* y *Tapinoma sessile*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
ser utilizadas para el control de plagas del orden Isoptera. Una lista
no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada
20 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., and *Zootermopsis*
spp. A non-exhaustive list of particular species includes, but is not
25 limited to, *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*
5 *tibialis*, y *Reticulitermes virginicus*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
ser utilizadas para el control de plagas del orden Lepidoptera. Una
lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está
limitada a, *Adoxophyes* spp., *Agrotis* spp., *Argyrotaenia* spp.,
10 *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.,
15 *Pseudaletia* spp., *Sesamia* spp., *Spodoptera* spp., *Synanthedon* spp.,
and *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*,
20 *Anomis sabulifera*, *Anticarsia gemmatalis*, *Archips argyrospila*,
Archips rosana, *Argyrotaenia citrana*, *Autographa gamma*, *Bonagota*
cranaodes, *Borbo cinnara*, *Bucculatrix thurberiella*, *Capua reticulana*,
Carposina niponensis, *Chilo suppressalis*, *Chilo polychrysus*,
Chlumetia transversa, *Choristoneura rosaceana*, *Cnaphalocrocis*
25 *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*,
 10 *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*,
 15 *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*
 20 *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*, and *Zeuzera pyrina*.

25 En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden

ser utilizadas para el control de plagas del orden Mallophaga. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitado a, *Anaticola* spp., *Bovicola* spp., *Chelopistes* spp., *Goniodes* spp., *Menacantus* spp., y *Trichodectes* spp. Una lista no exhaustiva
 5 de especies particulares incluye, pero no está limitada a, *Bovicola bovis*, *Bovicola caprae*, *Bovicola ovis*, *Chelopistes meleagridis*, *Goniodes dissimilis*, *Goniodes gigas*, *Menacantus stramineus*, *Menopon gallinae*, y *Trichodectes canis*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden
 10 ser utilizadas para el control de plagas del orden Orthoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada a, *Melanoplus* spp., y *Pterophylla* spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no está limitada a, *Anabrus simplex*, *Grillotalpa africana*, *Grillotalpa australis*, *Grillotalpa*
 15 *brachyptera*, *Grillotalpa hexadactyla*, *Locusta migratoria*, *Microcentrum retinerve*, *Schistocerca gregaria* y *Scuddería furcata*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del orden Siphonaptera. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no está
 20 limitada a, *Ceratophyllus gallinae*, *Ceratophyllus niger*, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, y *Pulex irritans*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del orden Tysanoptera. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está
 25 limitado a, *Caliotrips* spp., *Frankliniella* spp., *Scirtotrips* spp., y

Thrips spp. Una lista no exhaustiva de especies particulares incluye, pero no está limitada a, *Frankliniella fusca*, *Frankliniella occidentalis*, *Frankliniella schultzei*, *Frankliniella williamsi*, *Heliotrips haemorrhoidalis*, *Rhipiphorotrips cruentatus*, *Scirtotrips citri*,
 5 *Scirtotrips dorsalis*, y *Taeniotrips rhopalantennalis*, *Thrips hawaiiensis*, *Thrips nigropilosus*, *Thrips orientalis*, *Thrips tabaci*.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del orden Tysanura. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no está limitada
 10 a, *Lepisma* spp. y *Thermobia* spp.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas para el control de plagas del orden Acarina. Una lista no exhaustiva de géneros particulares incluye, pero no limitada a, *Acarus* spp., *Aculops* spp., *Boophilus* spp., *Demodex* spp.,
 15 *Dermacentor* spp., *Epitrimerus* spp., *Eriophyes* spp., *Ixodes* spp., *Oligonychus* spp., *Panonychus* spp., *Rhizoglyphus* spp., and *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*,
 20 *Brevipalpus phoenicis*, *Dermacentor variabilis*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Eotetranychus carpini*, *Notoedres cati*, *Oligonychus coffeae*, *Oligonychus ilicis*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Rhipicephalus sanguineus*,
 25 *Sarcoptes scabiei*, *Tegolophus perseiflorae*,

5

10

20

25

- (a) las poblaciones de plagas son repelidas desde un sitio;
- (b) las plagas son incapacitadas en, o cerca de, un sitio; o
- (c) las plagas son exterminadas en, o cerca de un sitio.

Por supuesto, una combinación de estos resultados puede ocurrir. En general, las poblaciones de plagas, actividad o ambos son deseablemente reducidas en más del cincuenta por ciento, preferiblemente más de 90 por ciento, y muy preferiblemente más del 98 por ciento. Generalmente, el sitio no está en, o sobre, un ser humano; por lo tanto, el sitio es generalmente un sitio no humano.

10 En otra modalidad, el sitio al cual una molécula de la Fórmula Uno se aplica puede ser cualquier lugar que está habitado, o que puede ser habitado, o que puede ser atravesado por una plaga de Phyla Nematoda, Artropoda, y/o Mollusca. Por Ejemplo, el sitio puede ser:

- 15 (a) en donde los cultivos, árboles, frutas, cereales, especies forrajeras, viñas, prados, y/o plantas ornamentales, están creciendo;
- (b) en donde residen animales domesticados;
- (c) las superficies interiores o exteriores de edificios (como los lugares en donde se almacenan granos);
- 20 (d) los materiales de construcción utilizados en edificios (como la madera impregnada); y
- (e) el suelo alrededor de los edificios.

Áreas de cultivo particulares para utilizar una molécula de la Fórmula Una son áreas en donde manzanas, maíz, girasol, algodón, soja, colza, trigo, arroz, sorgo, cebada, avena, papas, naranjas, alfalfa,

25

lechuga, fresas, tomates, pimientos, crucíferas, peras, tabaco, almendras, azúcar de remolacha, judías y otros valiosos cultivos están creciendo o las semillas de los mismos va a ser plantadas. También es conveniente utilizar sulfato de amonio con una molécula

5 de la Fórmula Uno cuando crecen diversas plantas.

En otra modalidad, las moléculas de la Fórmula Uno son utilizadas generalmente en cantidades de aproximadamente 0.1 gramos por hectárea a aproximadamente 5000 gramos por hectárea para proporcionar control. En otra modalidad, es preferible que las

10 moléculas de la Fórmula Uno se utilicen en cantidades de aproximadamente 0.1 gramos por hectárea a aproximadamente 500 gramos por hectárea. En otra modalidad, es más preferible que las moléculas de la Fórmula Uno se utilicen en cantidades desde aproximadamente 0.01 gramos por hectárea a aproximadamente 50

15 gramos por hectárea.

Las moléculas de la Fórmula Uno puede utilizarse en mezclas, aplicarse de forma simultánea o secuencial, solas o con otros compuestos para mejorar el vigor de la planta (*por ejemplo*, para cultivar un mejor sistema de raíces, para soportar mejor las

20 condiciones de cultivo estresante). Dichos compuestos son, por ejemplo, compuestos que modulan la planta de receptores de etileno, especialmente 1-metilciclopropeno (también conocido como 1-MCP). Además, estas moléculas pueden utilizarse durante los tiempos cuando la actividad de la plaga es baja, tal como antes de que las

25 plantas que están creciendo comiencen a producir valiosos productos

básicos agrícolas. Esos momentos incluyen la temporada de siembra temprana cuando la presión de plaga es generalmente baja.

Las moléculas de la Fórmula Uno se pueden aplicar a las porciones de hojas y frutas de plantas para el control de plagas. Las

5 moléculas entrarán en contacto directo con la plaga o la plaga consumirá el pesticida cuando come las hojas, frutas, masas o extracción de savia, que contiene el pesticida. Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser aplicadas al suelo, y cuando se aplican de esta manera, la raíz y el tallo que alimentan las plagas

10 pueden ser controladas. Las raíces pueden absorber una molécula tomándola en las porciones foliares de la planta para el control de plagas que mastican tierra y se alimentan de savia anteriores.

Generalmente, con cebos, los cebos se colocan en el suelo en donde, por ejemplo, las termitas pueden entrar en contacto con, y/o

15 ser atraídas por el cebo. Los cebos también pueden ser aplicados a una superficie de un edificio, (superficie horizontal, vertical o inclinada) en donde, por ejemplo, hormigas, termitas, cucarachas y moscas pueden entrar en contacto con, y/o ser atraídas por el cebo. Los cebos pueden comprender una molécula de la Fórmula Uno.

20 Las moléculas de la Fórmula Uno se pueden encapsular dentro, o se colocan en la superficie de una cápsula. El tamaño de las cápsulas puede variar de tamaño nanométrico (aproximadamente 100-900 nanómetros de diámetro) a tamaño de micrómetro (aproximadamente 10-900 micras de diámetro).

25 Ya que la única capacidad de los huevos de algunas plagas

para resistir ciertos pesticidas, aplicaciones repetidas de las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser deseables para el control de larvas recién nacidas.

Se puede utilizar el movimiento sistémico de pesticidas en las plantas para el control de plagas en una porción de la planta mediante la aplicación (por ejemplo, al rociar un área) de las moléculas de la Fórmula Uno a una porción diferente de la planta. Por ejemplo, el control de insectos de alimentación foliar puede lograrse mediante el riego por goteo o aplicación de surco, al tratar el suelo con, por ejemplo, empapado pre- o post-plantación del suelo, o mediante el tratamiento de las semillas de una planta antes de la plantación.

El tratamiento de semillas puede aplicarse a todos los tipos de semillas, incluyendo aquellas a partir de las cuales germinarán plantas genéticamente modificadas para expresar rasgos especializados. Ejemplos representativos incluyen aquellos que expresan proteínas tóxicas para las plagas de invertebrados, tales como el *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, aquellos que expresan resistencia a herbicidas, tales como "Roundup Ready", semillas o aquellas con genes extraños "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición, resistencia a la sequía, o cualquier otro tipo de rasgos positivos. Además, tales tratamientos de semillas con las moléculas de la Fórmula Uno pueden mejorar aún más la capacidad de una planta para resistir mejor las condiciones de cultivo estresantes. Esto se

traduce en una planta más saludable, más vigorosa, lo cual puede dar lugar a mayores rendimientos en el momento de la cosecha. Por lo general, aproximadamente 1 gramo de las moléculas de la Fórmula Uno a aproximadamente 500 gramos por 100,000 semillas se prevé que proporciona buenos beneficios, cantidades de aproximadamente 10 gramos a aproximadamente 100 gramos por 100,000 semillas se prevé proporcionar mejores beneficios y cantidades de aproximadamente 25 gramos a aproximadamente 75 gramos por 100,000 semillas se espera que proporcionen mejores beneficios.

10 Debe ser evidente que las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser utilizadas en o alrededor de plantas genéticamente modificadas para expresar sus características especiales, tales como el *Bacillus thuringiensis* u otras toxinas insecticidas, o aquellos que expresan la resistencia a herbicidas, o aquellos con genes extraños

15 "apilados" que expresan toxinas insecticidas, resistencia a herbicidas, mejora de la nutrición, o cualquier otro tipo de rasgos positivos.

Las moléculas de la Fórmula Uno pueden ser usadas para controlar endoparásitos y ectoparásitos en el sector de la medicina

20 veterinaria o en el campo de mantenimiento humano no-animal. Las moléculas de la Fórmula Uno se aplican, tal como mediante administración por vía oral, en forma de, por ejemplo tabletas, cápsulas, bebidas, gránulos, mediante aplicación cutánea en forma de, por ejemplo, inmersión, aspersión, vaciado, manchado, y

25 acumulación de polvo, y mediante la administración parenteral en

forma de, por ejemplo, una inyección.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden utilizarse ventajosamente en la cría de ganado, por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, gallinas y gansos. También pueden emplearse ventajosamente en animales domésticos, tales como caballos, perros y gatos. Las plagas particulares del control serían pulgas y garrapatas que son molestos para esos animales. Formulaciones idóneas se administran oralmente a los animales con agua para beber o alimento. Las dosis y formulaciones que son adecuadas dependen de la especie.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas para el control de gusanos parásitos, especialmente del intestino, en los animales mencionados anteriormente.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser empleadas en métodos terapéuticos para el cuidado de la salud humana. Dichos métodos incluyen, pero se limitan a, la administración oral, en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, bebidas, gránulos y mediante aplicación cutánea.

Las plagas de todo el mundo han estado migrando a nuevos ambientes (por esa plaga) y, posteriormente, convertirse en una nueva especie invasora en ese nuevo ambiente. Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser usadas sobre esas nuevas especies invasoras para controlarlas en ese nuevo ambiente.

Las moléculas de la Fórmula Uno también pueden ser utilizadas en un área en donde las plantas, tales como cultivos,

están creciendo (*por ejemplo*, pre-siembra, siembra, pre-cosecha) y en donde existen bajos niveles (incluso sin presencia real) de plagas que pueden dañar comercialmente tales plantas. El uso de tales moléculas en esa zona es para beneficiar a las plantas que se

5 cultivan en la zona. Dichos beneficios pueden incluir, pero no están limitados a, la mejora de la salud de la planta, mejora del rendimiento de una planta (*por ejemplo*, biomasa incrementada y/o contenido incrementado de ingredientes valiosos), mejora del vigor de una planta (*por ejemplo*, crecimiento mejorada de las plantas y/o

10 hojas más verdes), mejora de la calidad de una planta (*por ejemplo*, contenido o composición mejorada de determinados ingredientes), y mejora de tolerancia a estrés abiótico y/o biótico de la planta.

Antes de que un pesticida pueda ser utilizado o vendido comercialmente, dicho pesticida sufre largos procesos de evaluación

15 por diversas autoridades gubernamentales (locales, regionales, estatales, nacionales e internacionales). Requisitos voluminosos de datos son especificados por las autoridades reguladoras y deben abordarse mediante la generación de datos y la presentación por el titular del producto o por un tercero en nombre del registrante del

20 producto, a menudo utilizando una computadora con conexión a la Gran Red Mundial. Estas autoridades gubernamentales entonces examinan esos datos y si se concluye una determinación de la seguridad, proporcionan al usuario potencial o vendedor con aprobación de registro del producto. Después, en esa localidad, en

25 donde se concede el registro del producto y se apoya, dicho usuario

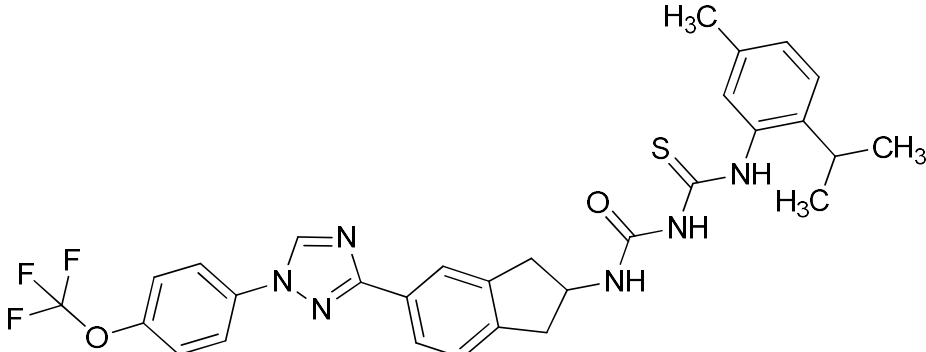
o vendedor puede utilizar o vender este tipo de pesticida.

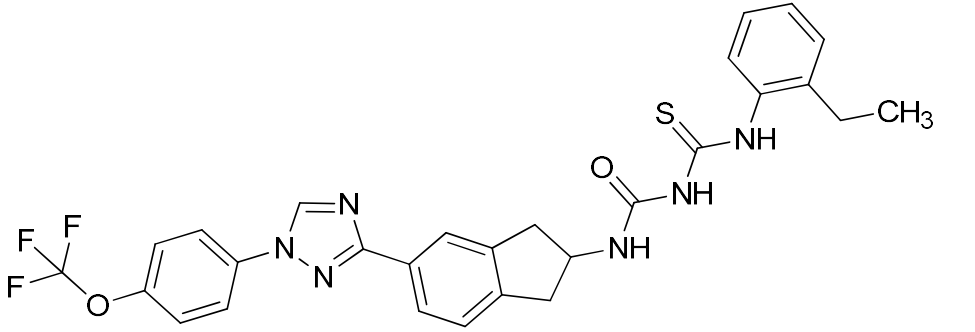
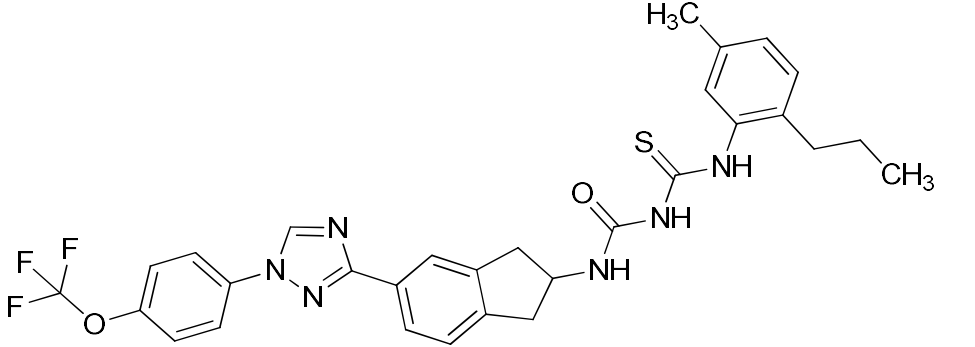
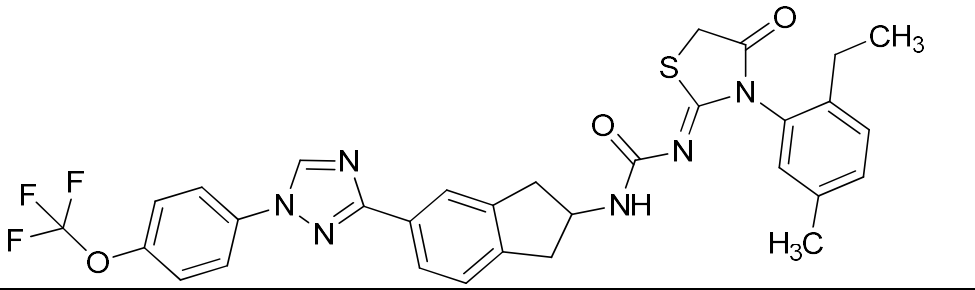
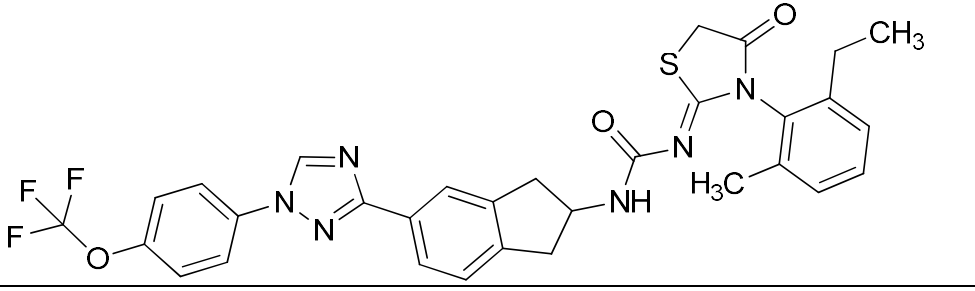
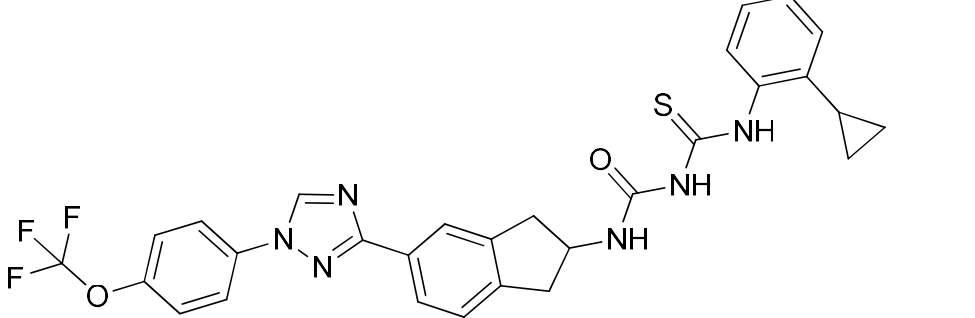
Una molécula de acuerdo a la Fórmula Uno puede ser analizada para determinar su eficacia contra las plagas. Además, se pueden conducir estudios de modo de acción para determinar si dicha molécula tiene un modo de acción distinto de otros pesticidas. Posteriormente, dichos datos adquiridos pueden ser difundidos, tal como a través de internet, a terceras partes.

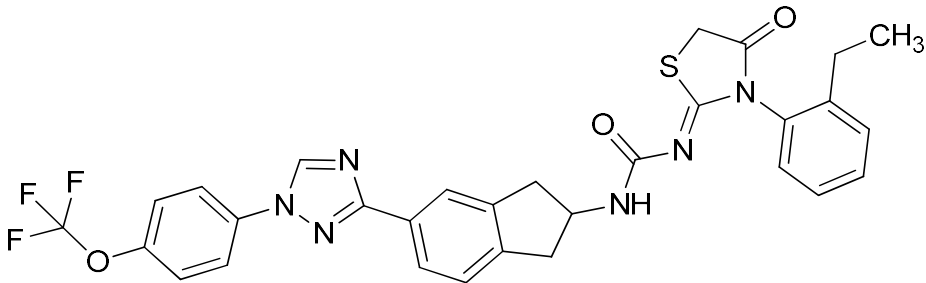
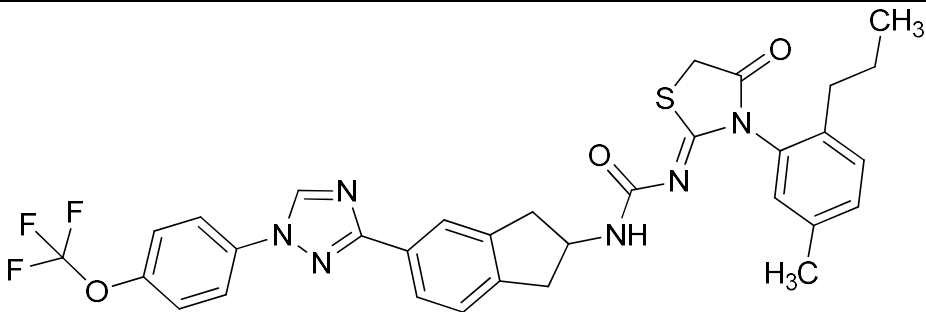
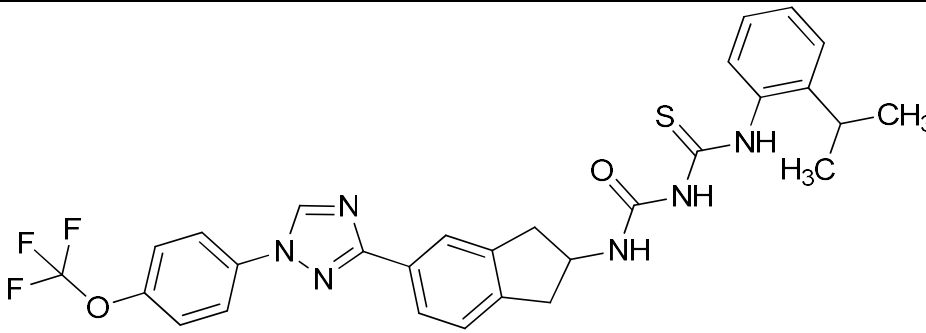
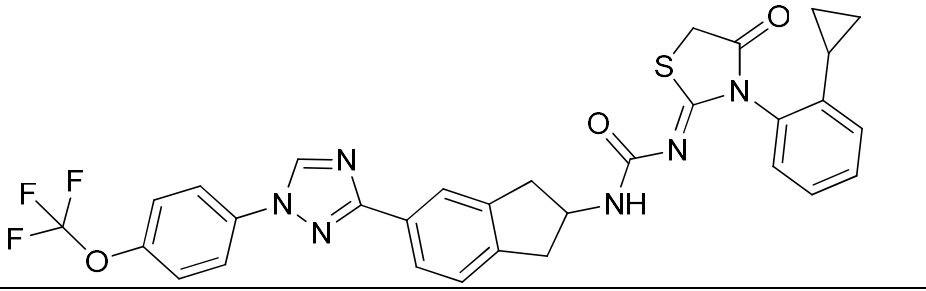
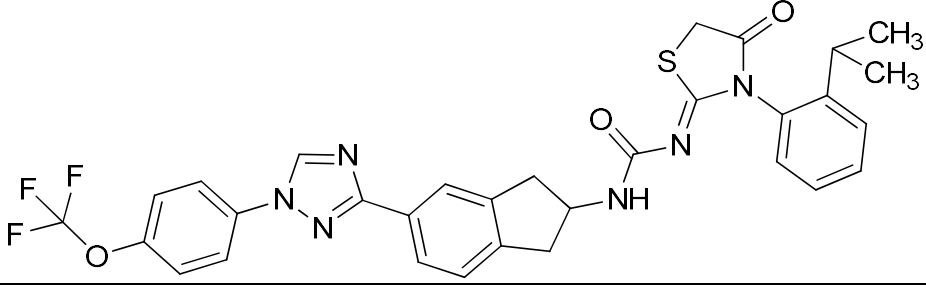
Los encabezados de este documento son únicamente para su conveniencia y no deben ser utilizados para interpretar cualquier parte del presente documento.

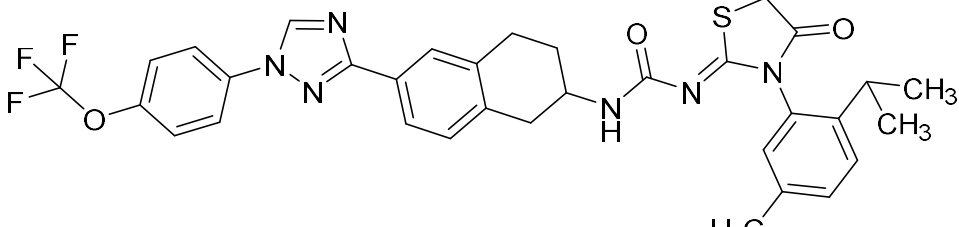
SECCIÓN DE CUADRO

Cuadro 2. Estructura y Método de Preparación para Compuestos de la Serie F

No.	Estructura	Prep. de acuerdo al Ejemplo
F1		12

5	F7		12
10	F8		12
15	F9		14
20	F10		14
25	F11		12

5	F12		12
	F13		14
	F14		12
	F15		14
	F16		14

F17	 The chemical structure of compound F17 is a complex molecule. It features a central benzene ring substituted with a 1,2,4-triazole ring at the 1-position and a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring at the 4-position. The triazole ring is further substituted with a 4-(trifluoromethoxy)phenyl group at the 4-position. The tetrahydronaphthalene ring is substituted with a 1-(2,4-dimethyl-5-isopropylphenyl)-1,3,4-thioxan-2-ylidene group at the 1-position. The thioxan ring is a six-membered ring containing a sulfur atom and a carbonyl group, with a nitrogen atom at the 3-position. The nitrogen atom is substituted with a 2,4-dimethyl-5-isopropylphenyl group. The carbonyl group is at the 2-position, and the sulfur atom is at the 6-position. The 1-position of the thioxan ring is connected to the tetrahydronaphthalene ring via a double bond.	21
-----	---	----

5

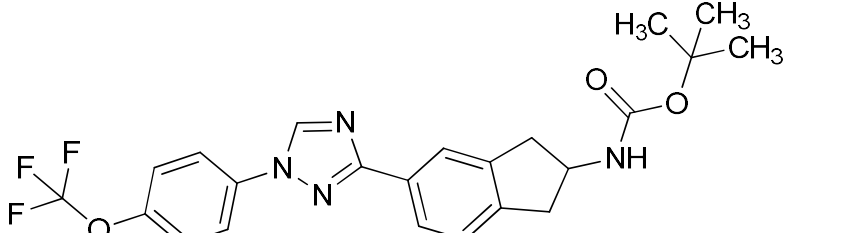
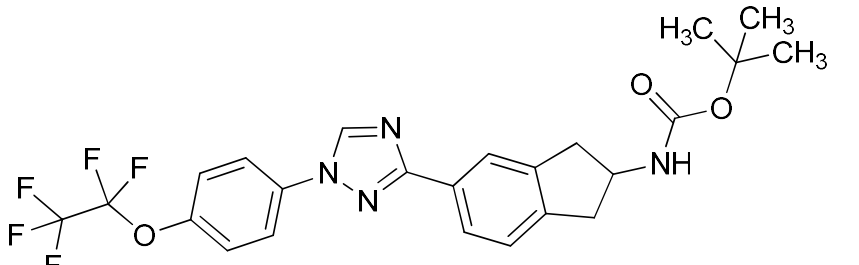
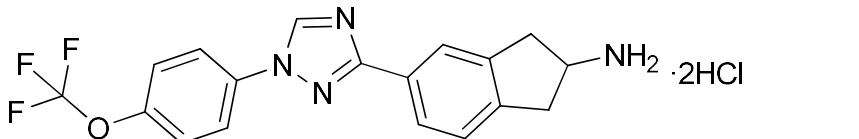
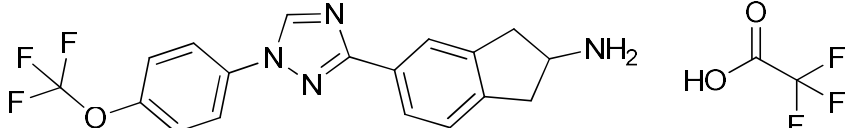
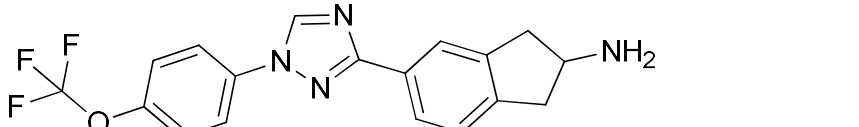
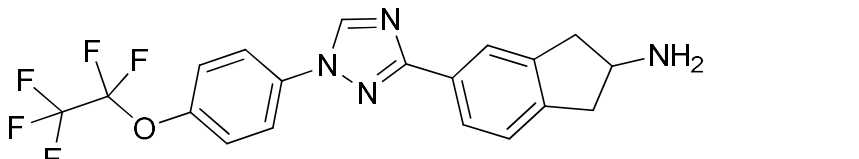
10

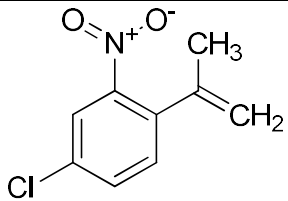
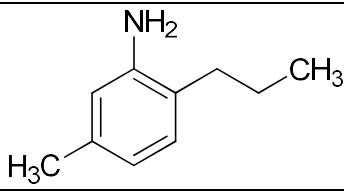
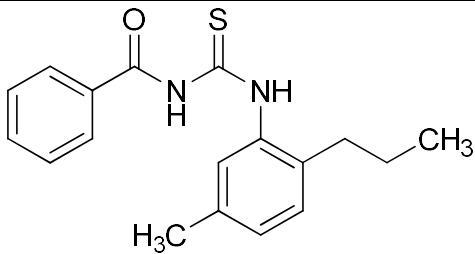
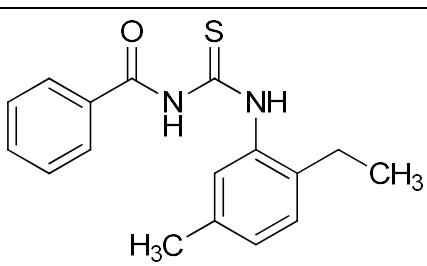
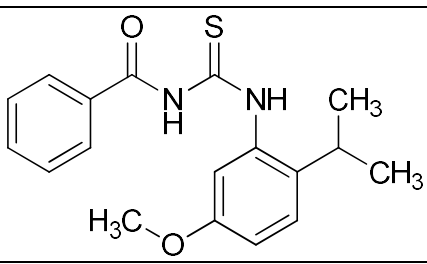
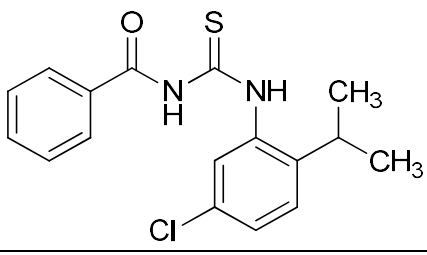
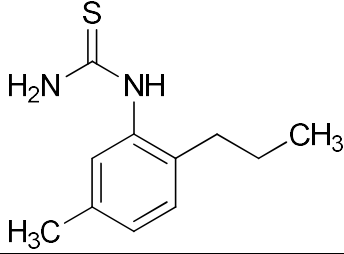
15

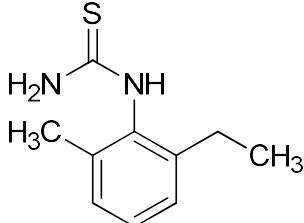
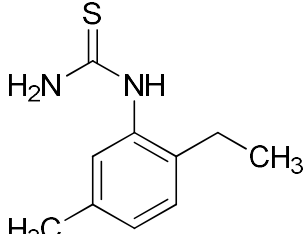
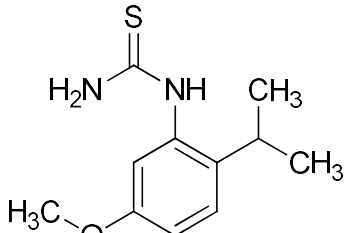
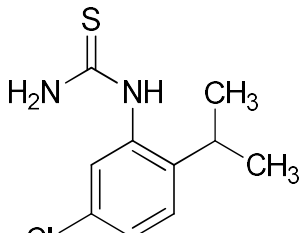
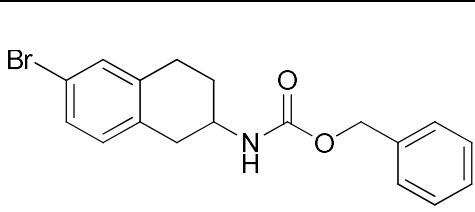
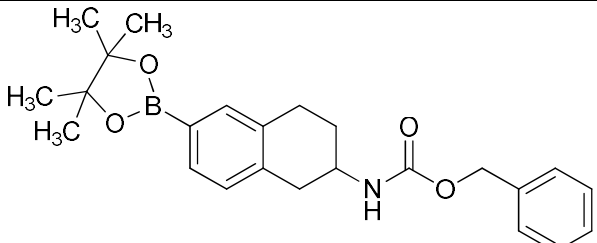
20

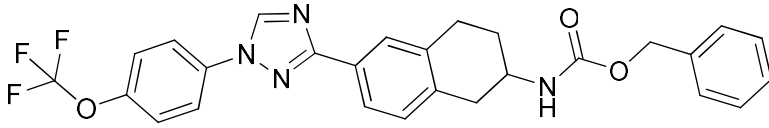
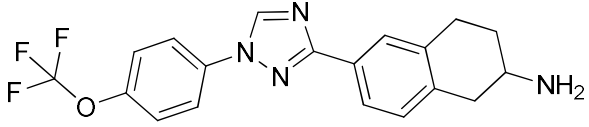
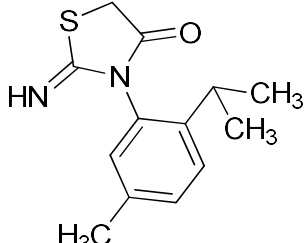
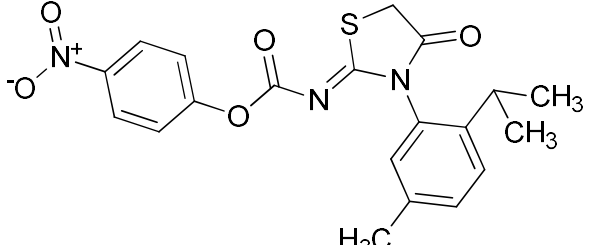
25

Cuadro 3. Estructura y Método de Preparación para Compuestos de la Serie C

5	No.	Estructura	Prep. de acuerdo al Ejemplo
10	C1		1
15	C2		2
20	C3		3
	C4		4
	C5		5
	C6		6

	C8		7
5	C11		9
10	C15		10
15	C17		10
20	C18		10
25	C19		10
	C20		11

5	C21 	11
	C22 	11
10	C23 	11
15	C24 	11
20	C25 	15
25	C26 	16

C27		17
C28		18
C29		19
C30		20

Cuadro 4: Datos analíticos para Compuestos en el Cuadro 2

5	No.	P.f. (°C)	IR (cm ⁻¹).	Masa (m/z)	¹ H RMN	¹³ CNMR; ¹⁹ F NMR
10	F1	134 (Dec).		ESIMS m/z 595 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.83 - 7.74 m, 2H), 7.38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.26 (s, 5H), 7.14 (s, 1H), 4.65 - 4.60 m, 1H), 3.36 (td, J = 18,5, 17,7, 7,3 Hz, 2H), 3.05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.02 CDCl ₃)
15	F2	171 (Dec).		ESIMS m/z 635 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 2H), 7.93 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7.66 - 7.57 m, 2H), 7.34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7,4 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3.25 - 3.06 m, 2H), 2.93 - 2.82 m, 2H), 2.62 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 1.11 (dd, J = 6,8, 1,4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO-δ - 56.96 d ₆)

5	F3		ESIMS m/z 645 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.05 - 2.80 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ - 85.19, - 86.91
10	F4	131-141	ESIMS m/z 685 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6.86 - 6.81 (m, 1H), 5.69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.04 - 3.83 (m, 2H), 3.46 - 3.27 (m, 2H), 3.00 - 2.76 (m, 2H), 2.62 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.21 - 1.08 (m, 6H)	

20

25

5	F5		ESIMS m/z 581 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.94 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.39 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.97 - 2,81 m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7,5 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ - 56.96 <i>d</i> ₆)
10	F6		ESIMS m/z 579 ([M-H] ⁻)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.13 - 8,05 m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 2H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 4.51 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.97 - 2,77 m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.14 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ - 56.96 <i>D</i> ₆)

20

25

5	F7		ESIMS m/z 567 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.99 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7.96 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 5,6, 3,7 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 11,0, 7,5 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 4.62 - 4.41 m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.89 (ddd, <i>J</i> = 17,1, 13,2, 4,8 Hz, 2H), 2.67 - 2.51 m, 2H), 1.15 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>δ</i> - 56.96 <i>d</i> ₆)
10					
15	F8		ESIMS m/z 595 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.97 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 3.33 (s, 2H), 3.00 - 2.78 (m, 2H), 2.50 (p, <i>J</i> = 1,9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.51 (dt, <i>J</i> = 14,9, 7,5 Hz, 2H), 0.89 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>δ</i> - 56.96 <i>d</i> ₆)
20					

5

10

15

F9	125-131		ESIMS m/z 621 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8,9, 1,2 Hz, 2H), 7.26 (s, 3H), 6.87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 3.35 (dt, J = 16,5, 8,0 Hz, 2H), 2.87 (dtd, J = 15,0, 10,0, 9,5, 4,6 Hz, 2H), 2.39 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1.13 (td, J = 7,6, 0,6 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)
F10	152 (Dec).		ESIMS m/z 621 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 2H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 5.68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.76 - 4.59 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.44 - 3.22 (m, 2H), 2.86 (ddt, J = 15,9, 9,9, 4,7 Hz, 2H), 2.41 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.15 (td, J = 7,6, 0,7 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)

20

25

5	F11		ESIMS m/z 579 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.27 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 1H), 7.81 - 7.76 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,9 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 1H), 3.46 - 3.24 (m, 2H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 1.96 - 1.77 (m, 1H), 1.02 - 0.91 (m, 2H), 0.74 - 0.56 (m, 2H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ - 56.96 <i>d</i> ₆)
10	F12	146 (Dec).	ESIMS m/z 607 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 5.66 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 1H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.35 (dt, <i>J</i> = 16,6, 8,3 Hz, 2H), 2.87 (ddd, <i>J</i> = 16,2, 10,8, 5,0 Hz, 2H), 2.44 (q, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 7,8, 7,3 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)

20

25

5	F13	136 (Dec).	ESIMS m/z 633 ([M-H] ⁻)	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8,05 - 7,95 m, 2H), 7,83 - 7,75 m, 2H), 7,42 - 7,35 m, 2H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,90 - 6,85 (m, 1H), 5,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,57 (m, 1H), 4,03 - 3,78 m, 2H), 3,35 (dt, J = 16,5, 8,1 Hz, 2H), 2,87 (dtd, J = 14,6, 10,3, 9,6 y 4,6 Hz, 2H), 2,40 - 2,23 m, 5H), 1,55 (s, 2H), 0,89 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)
10					
15	F14		ESIMS m/z 581 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.93 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9,2, 1,0 Hz, 2H), 7,49 - 7,39 m, 3H), 7,36 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 7,21 (td, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 4,60 - 4,38 (m, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 2H), 3,02 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 2,89 (ddd, J = 17,1, 13,2, 4,8 Hz, 2H), 1,18 (D, J = 6,9 Hz, 6H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, DMSO- δ -56.96 <i>d</i> ₆)
20					

5

10

15

20

F15	141 (Dec).		ESIMS m/z 619 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 2H), 7,82 - 7,76 m, 2H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.66 (ddt, J = 11,8, 7,3, 3,6 Hz, 1H), 4.04 - 3,85 m, 2H), 3.44 - 3.26 (m, 2H), 2.87 (ddt, J = 15,9, 9,7, 5,1 Hz, 2H), 1.68 (ddd, J = 13,9, 8,6, 5,4 Hz, 1H), 0.93 - 0.77 (m, 2H), 0.71 - (0,61 m, 1H), 0.57 (ddt, J = 11,0, 6,8, 2,4 Hz, 1H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)
F16	239-243		ESIMS m/z 621 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7,82 - 7,75 m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.03 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 5.65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,60 m, 1H), 4.01 - 3.86 (m, 2H), 3.43 - 3.23 (m, 2H), 2.95 - 2.76 (m, 2H), 2.67 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1.16 (ddd, J = 10,1, 6,9, 1,1 Hz, 6H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)

25

5

10

F17	169-175		ESIMS m/z 649 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 - 7,88 m, 2H), 7,81 - 7,77 (m, 2H), 7,41 - 7,35 m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,0, 1,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,57 - 5,47 m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,92 (D, J = 2,2 Hz, 2H), 3,17 (dt, J = 16,6, 5,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 11,4, 5,9 Hz, 2H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,34 (t, J = 0,9 Hz, 3H), 2,18 - 2,01 (m, 1H), 1,79 (s, 1H), 1,19 - 1,09 (m, 6H)	¹⁹ F (RMN 376 MHz, δ -58.03 CDCl ₃)
------------	---------	--	---	--	---

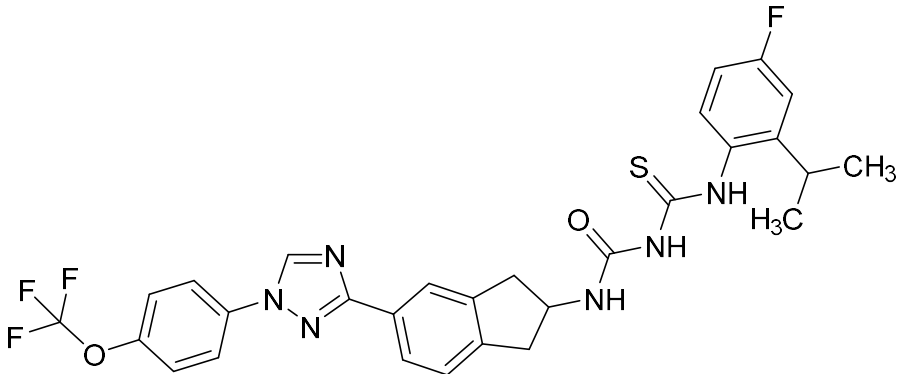
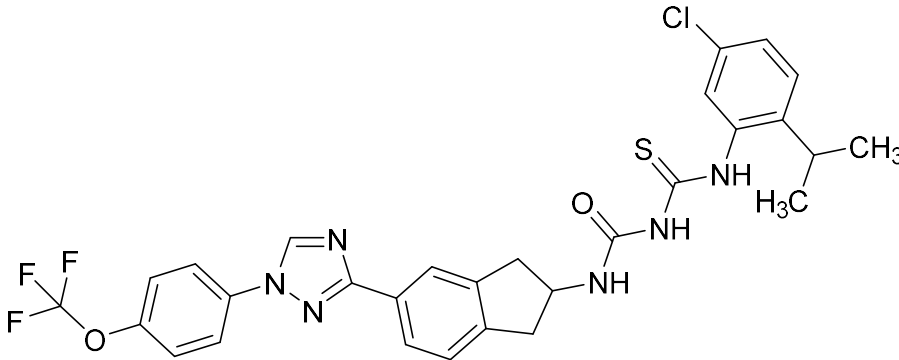
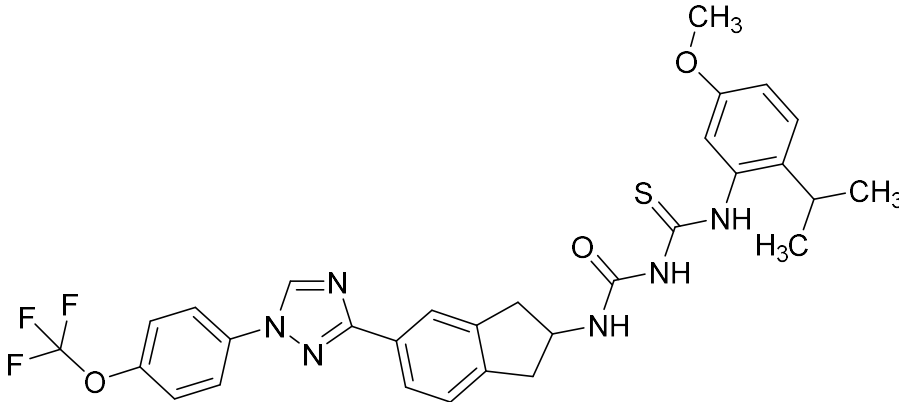
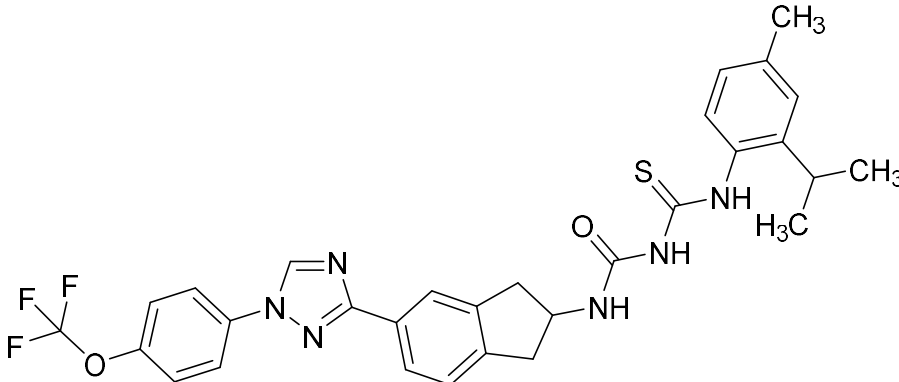
Cuadro 5. Estructura y Método de Preparación para Compuestos ejemplificados de la Serie P

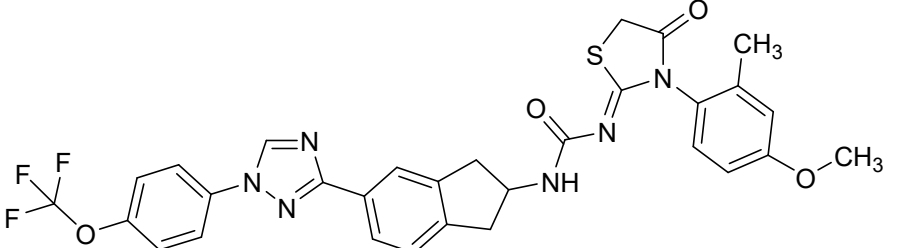
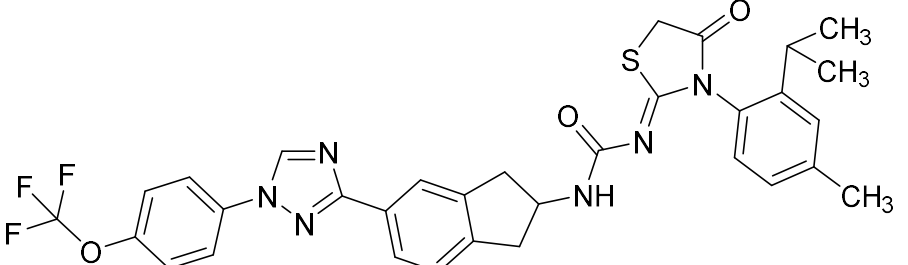
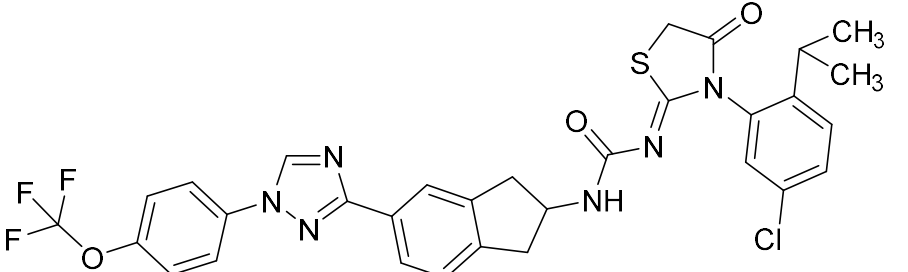
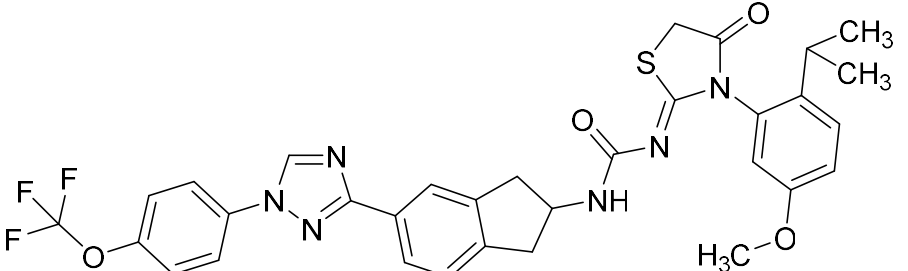
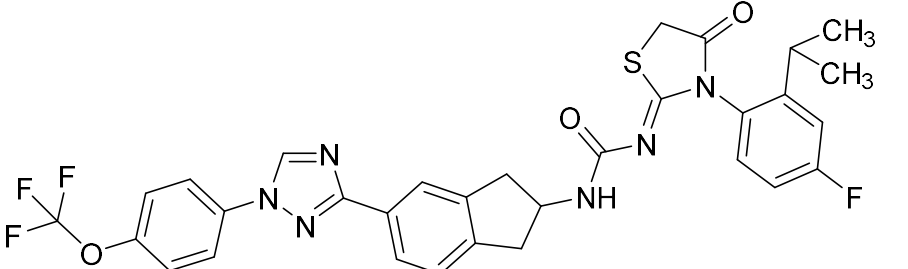
15

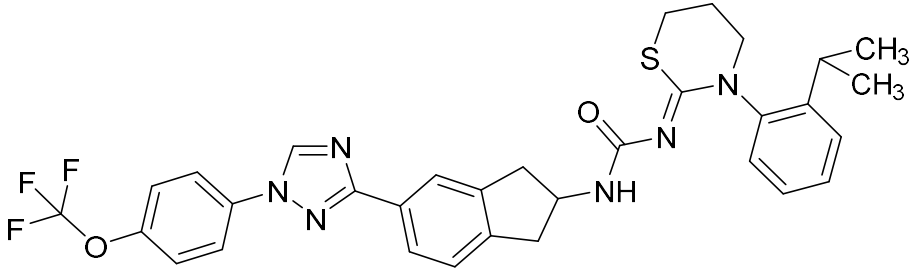
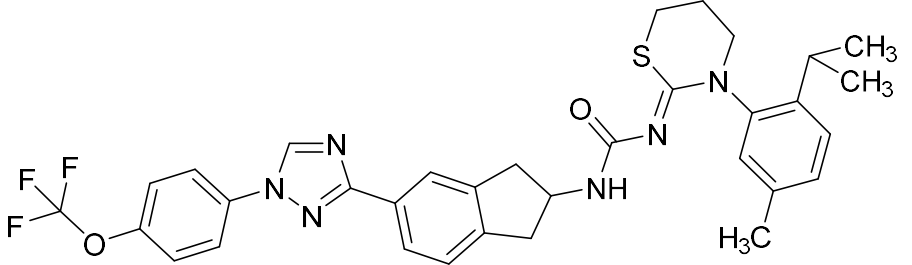
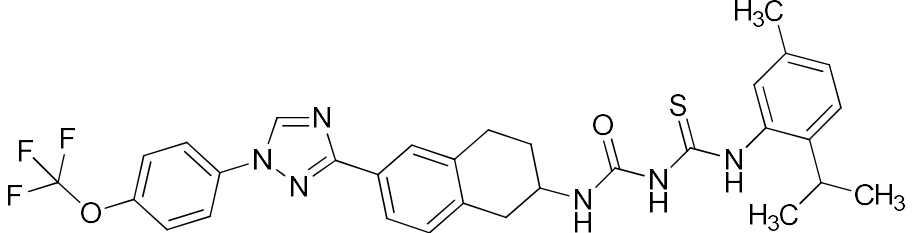
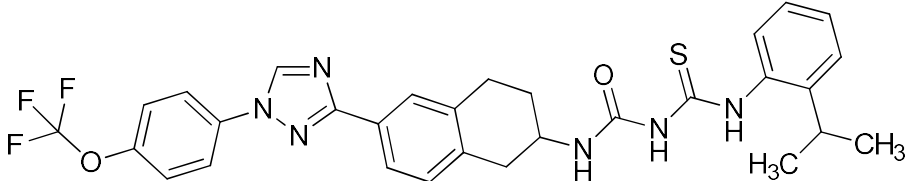
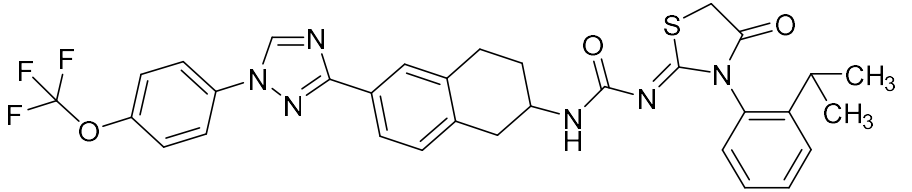
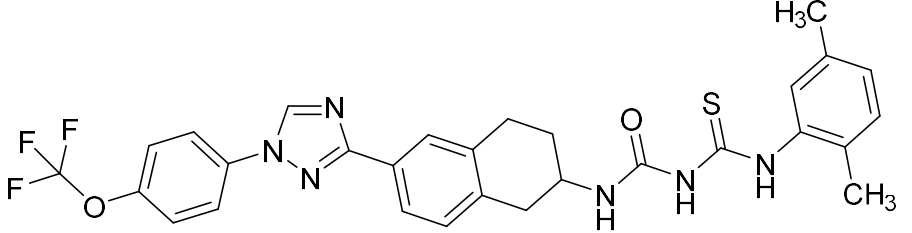
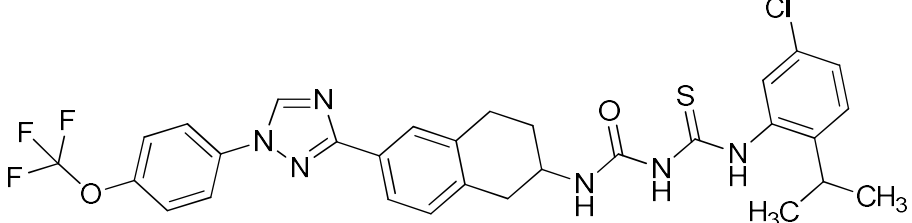
20

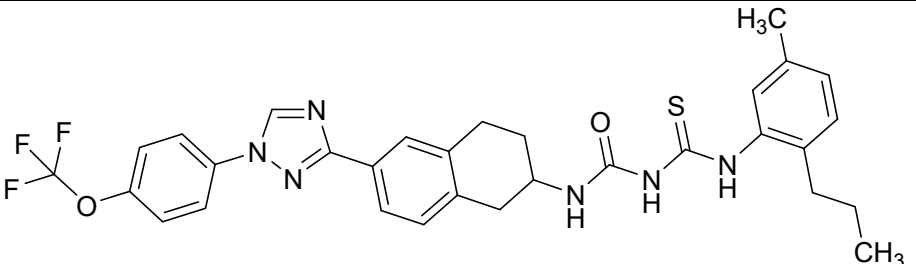
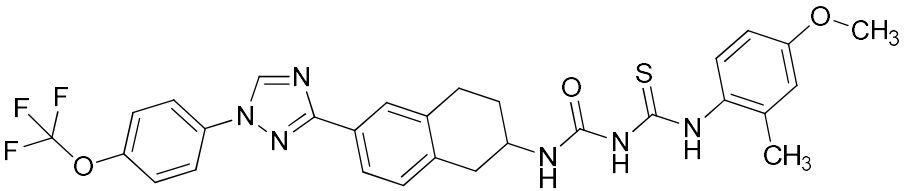
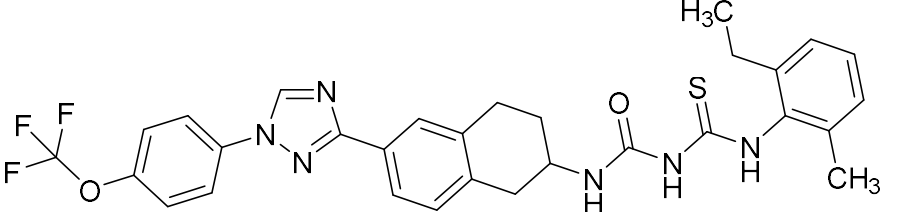
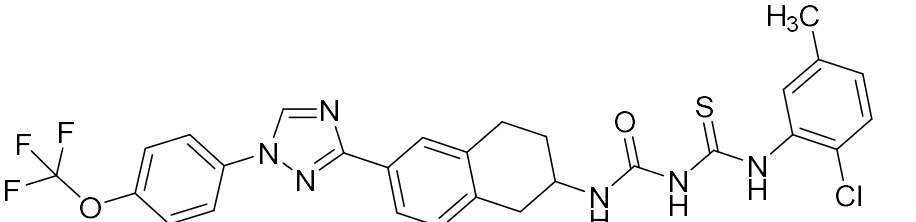
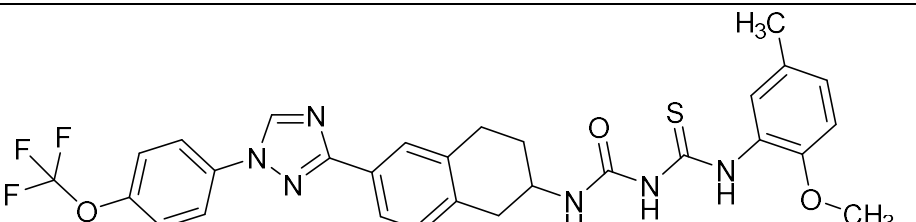
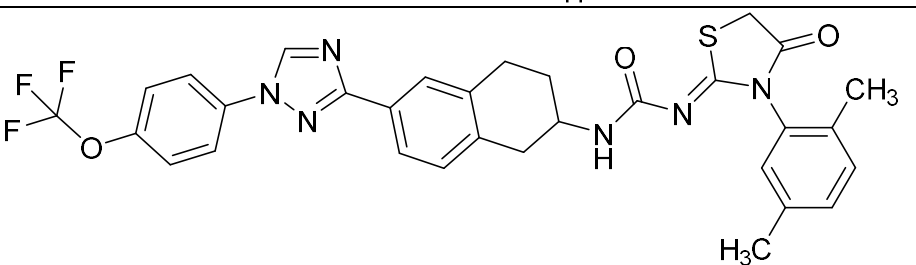
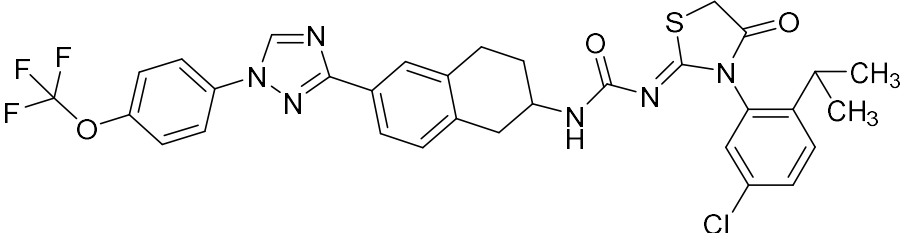
25

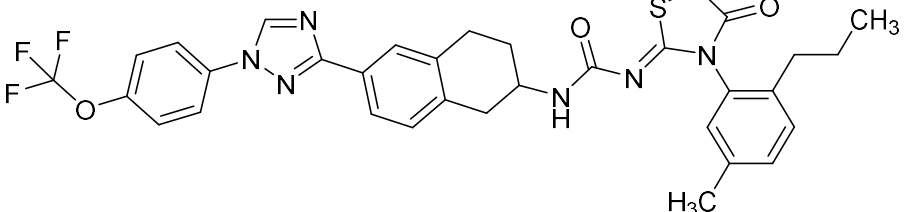
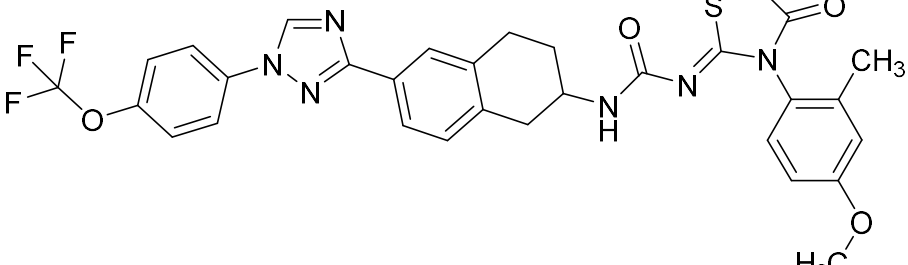
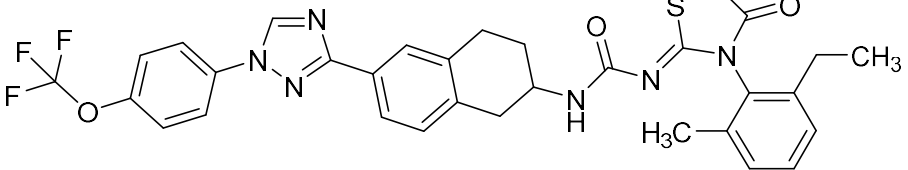
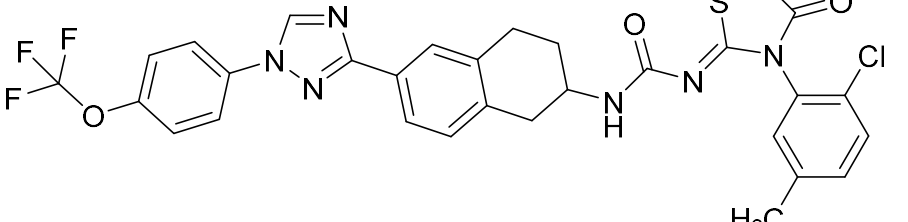
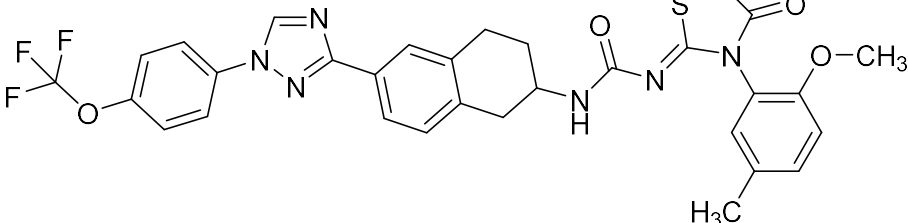
No.	Estructura	Prep. de acuerdo con el ejemplo
P1		23

5	P2		23
10	P3		23
15	P4		23
20	P5		23

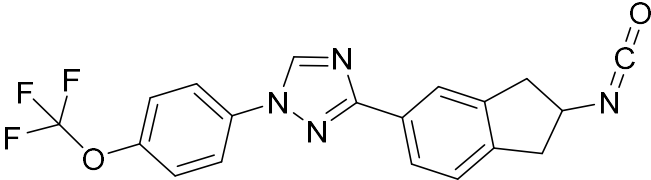
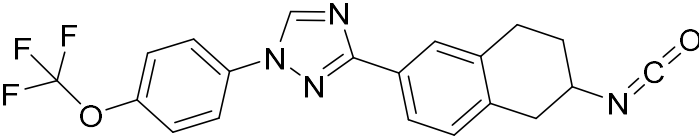
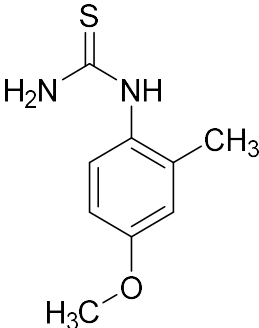
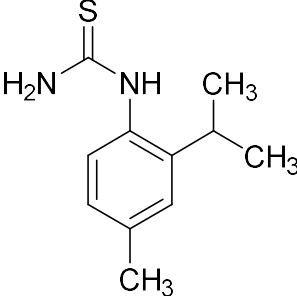
P6		28
P7		28
P8		28
P9		28
P10		28

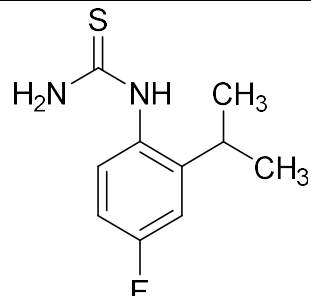
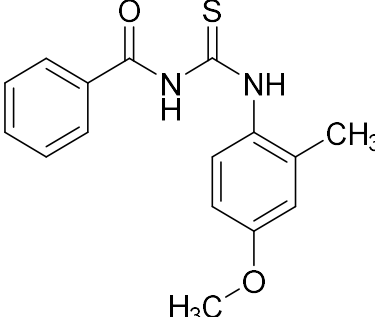
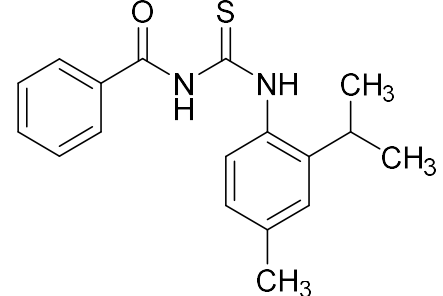
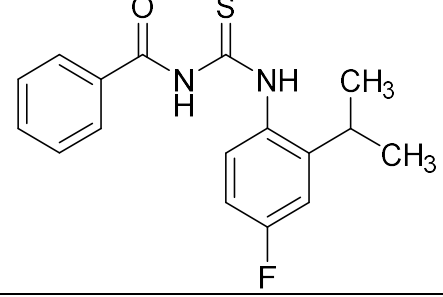
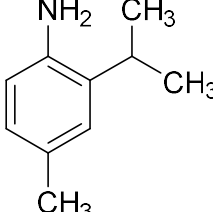
5	P19		33
	P20		33
	P21		23
	P22		23
	P24		35
20	P25		23
	P26		23

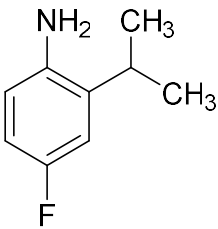
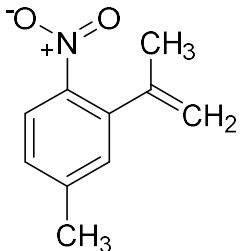
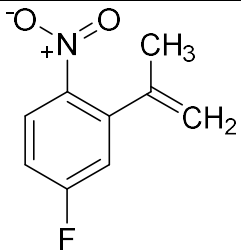
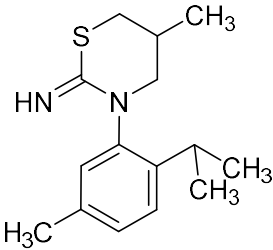
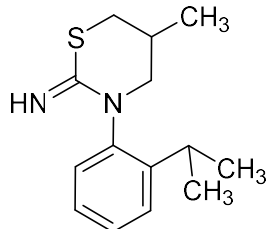
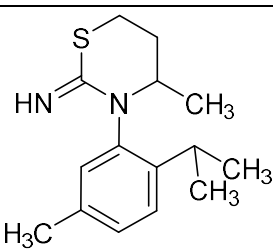
5	P27		23
	P28		23
	P29		23
10	P30		23
	P31		23
	P32		35
20	P33		35

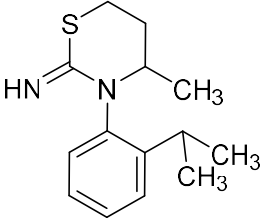
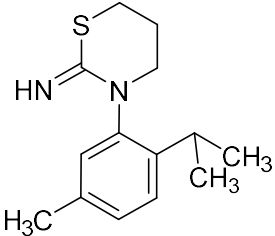
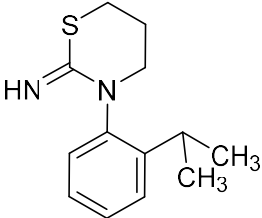
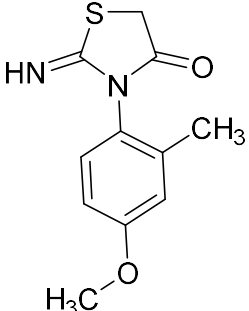
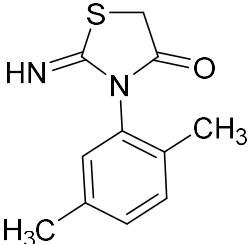
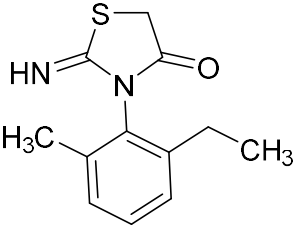
P34		35
P35		35
P36		35
P37		35
P38		35

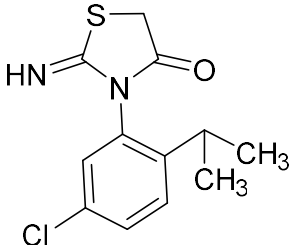
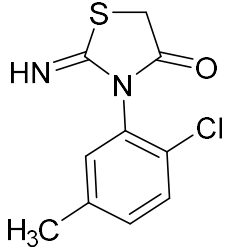
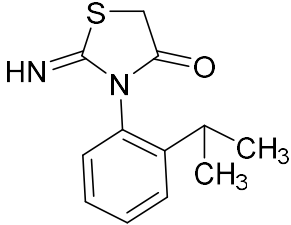
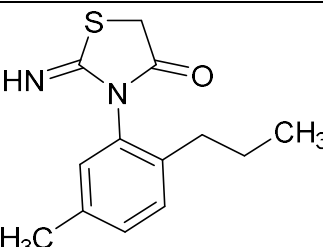
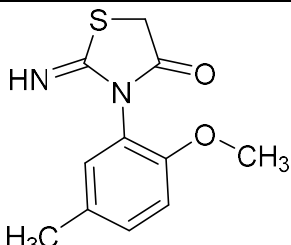
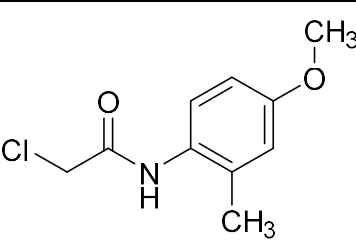
Cuadro 6. Estructura y Método de Preparación para Compuestos de la Serie CA

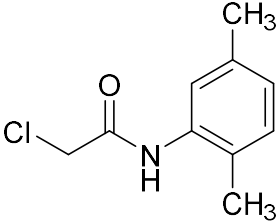
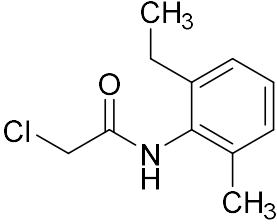
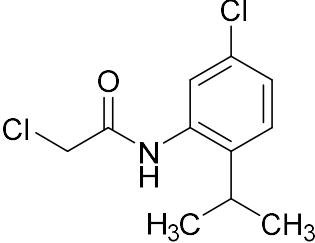
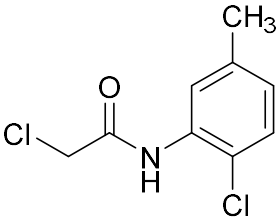
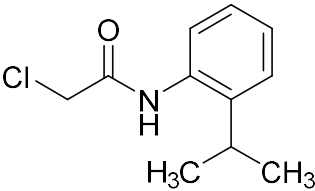
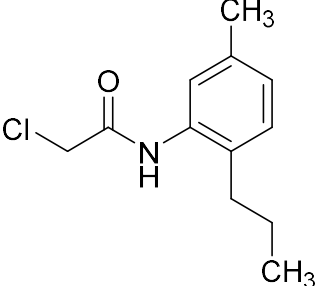
5	No.	Estructura	Prep. de acuerdo con Ejemplo
	CA1		22
10	CA2		22
15	CA3		24
20	CA4		24

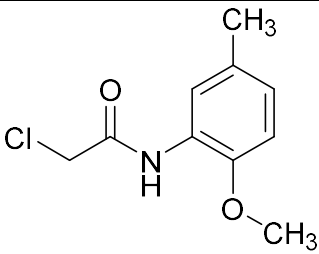
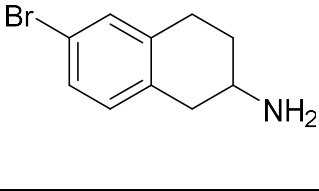
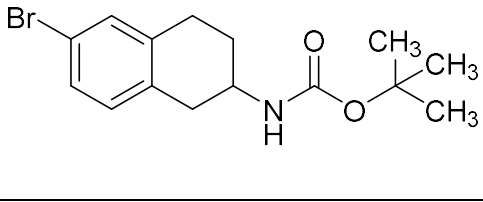
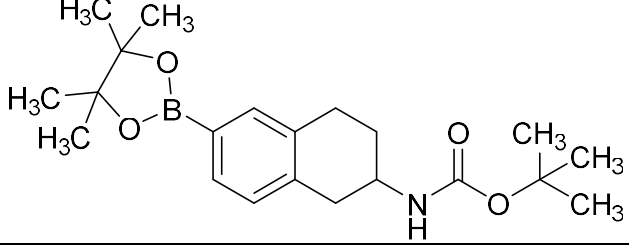
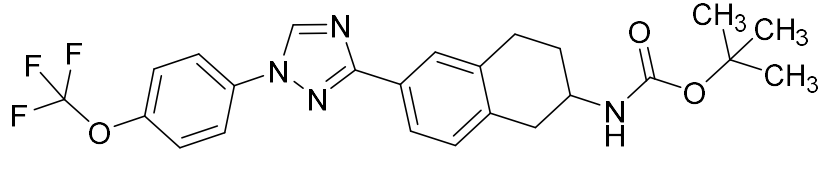
5	CA5	 <chem>CC(C)c1cc(F)ccc1NC(=S)N</chem>	24
10	CA6	 <chem>COc1ccc(C)cc1NC(=S)NC(=O)c2ccccc2</chem>	25
15	CA7	 <chem>CC1=CC(C)=CC=C1NC(=S)NC(=O)c2ccccc2</chem>	25
20	CA8	 <chem>CC(C)c1cc(F)ccc1NC(=S)NC(=O)c2ccccc2</chem>	25
25	CA9	 <chem>CC(C)c1cc(N)ccc1C</chem>	26

5	CA10		26
	CA11		27
	CA12		27
	CA13		34
	CA14		34
20	CA15		34

CA16		34
5 CA17		34
10 CA18		34
15 CA19		36
20 CA20		36
CA21		36

CA22		36
5 CA23		36
10 CA24		36
15 CA25		36
CA26		36
20 CA27		37

5	CA28		37
	CA29		37
	CA30		37
	CA31		37
	CA32		37
20	CA33		37

CA34		37
CA35		38
CA36		39
CA37		40
CA38		41

Cuadro 7. Estructura y Método de Preparación para Compuestos de la Serie FA

5	No.	Estructura	Prep. de acuerdo con Ejemplo
10	FA1		29
15	FA2		30
20	FA3		31
25	FA4		32

10

20

25

5	P2	186-188	ESIMS m/z 599 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 4H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 3H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 10,5, 3,0 Hz, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 3.38 - 3.27 (m, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 6H)	
10	P3	167-169	ESIMS m/z 615 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.81 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.09 - 8.06 m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.57 (D, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 2.96 m, 1H), 2.93 - 2.84 m, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)	
15	P4	170-172	ESIMS m/z 611 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.91 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> = 10,0 Hz, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 6.85 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37 - 3.28 (m, 2H), 2.98 - 2.85 m, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H)	

5	P5	120-122	ESIMS m/z 595 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.82 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.09 - 8.06 m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7.44 - 7.40 m, 2H), 7.25 (D, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (D, <i>J</i> = 6,9 Hz, 6H)	
10	P6	133-136	ESIMS m/z 632 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.07 - 8.03 m, 2H), 7.90 - 7.87 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.96 - 2.85 m, 2H), 2.03 (s, 3H)	
15					
20	P7	141-144	ESIMS m/z 635 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7.89 - 7.87 m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17,7 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.90 - 2.83 m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.13 - 1.07 (m, 6H)	
25					

15

P8	153-155		ESIMS m/z 655 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.95 (D, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7.89 - 7.87 m, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 18,0 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 18,0 Hz, 1H), 3.28 - 3.12 (m, 2H), 2.90 - 2.84 m, 2H), 2.69 - 2.65 m, 1H), 1.13 - 1.07 (m, 6H)	
P9	137-140		ESIMS m/z 651 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 3H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.90 - 2.85 m, 2H), 2.61 - 2.58 (m, 1H), 1.11 - 1.06 (m, 6H)	

20

25

5	P10	222 224 a	ESIMS m/z 639 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7.91 - 7.87 m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 m, 3H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 4.42 - 4.39 (m, 1H), 4.14 (d, <i>J</i> = 18,0 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 18,0 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.90 - 2.83 m, 2H), 2.68 - 2.64 m, 1H), 1.17 - 1.07 (m, 6H)	
10	P12	122-124	ESIMS m/z 633 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 7.95 - 7.90 (m, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.61 - 4.59 m, 1H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.67 - 2.63 m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 3H)	
15	P13	140-142	ESIMS m/z 649 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 7.95 - 7.87 m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 m, 2H), 7.21 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 1H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.91 - 2.83 m, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.60 - 1.55 m, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 6H)	
25					

5	10	15	20	25	P16			ESIMS m/z 650 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 4H), 7.50 - 7.30 (m, 5H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 4.47 (bs, 2H), 3.80 (bs, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.43 - 2.35 (m, 5H), 1.43 - 1.10 (m, 9H)	
					P17	170-172		ESIMS m/z 667 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 - 8.54 (m, 1H), 8.06 - 7.96 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 - 6.98 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.43 - 3.14 (m, 6H), 3.15 (d, J = 6.0, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.75 (t, J = 6.4, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.23 - 1.10 (m, 6H)	
					P18	156-158		ESIMS m/z 650 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 3.00 - 2.73 (m, 4H), 2.49 (BS, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.18 - 1.12 (m, 9H)	

5	P19	105-107	ESIMS m/z 621 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (s, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.38 - 7.28 (m, 4H), 7.21 - 7.02 (m, 3H), 5.05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 m, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.54 - 3.46 m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 3H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.35 - 2.29 m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 6H)	
				¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.71 - 3.65 m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.33 - 3.26 m, 2H), 3.09 - 3.05 (m, 2H), 2.93 - 2.72 m, 3H), 2.35 - 2.25 m, 5H), 1.21 - 1.13 (m, 6H)	
				¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7.83 - 7.78 m, 2H), 7.38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.26 - 7.09 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.24 - 2.92 (m, 4H), 2.68 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6,9 Hz, 6H)	
10	P20	220-222	ESIMS m/z 636 ([M+H] ⁺).		
15					
20	P21	147-151	ESIMS m/z 609 ([M+H] ⁺).		
25					

5	P22	171-174	ESIMS m/z 595 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,85 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 18,0, 10,6 Hz, 3H), 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,14 (ddd, J = 28,8, 15,1, 6,0 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,15 (s, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,25 (D, J = 6,8 Hz, 6H)	
10	P24	128-132	ESIMS m/z 635 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 - 8,58 m, 1H), 7,91 - 7,93 m, 2H), 7,80 - 7,82 (dd, J = 6,6, 2Hz, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,40-7,41 (d, J =8.4Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7,07 - 7,08 (d, J = 7.8Hz, 1H), 5,51 - 5,52 (m, 1H), 4,19 - 4,20 (m, 1H), 3,93 - 3,94 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,95 - 2,97 m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,12 - 2,14 (br, s, 1H), 1,81 - 1,83 (br, s, 1H), 1,19 - 1,21 (m, 6H)	

20

25

5

10

15

20

25

P25	188 191 a		ESIMS m/z 581 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 16,9, 5,0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2.74 (dd, J = 16,8, 7,2 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 13,5, 7,1 Hz, 1H)	
P26	179-183		ESIMS m/z 629 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.96 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H) 4.17 (s, 1H), 3.23 - 2.93 (m, 4H), 2.69 (dd, J = 16,6, 8,6 Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6,8 Hz, 6H)	

5

10

15

P27	152-156		ESIMS m/z 609 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.81 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 7.84 - 7.75 m, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.18 (dd, J = 16,6, 5,2 Hz, 1H), 3.00 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2.70 (s, 1H), 2.55 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.64 - 1.56 m, 5H), 0.95 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	
P28	173-176		ESIMS m/z 597 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.56 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7.41 - 7.31 (m, 4H), 7.16 (D, J = 8,4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (s, 1H), 1.81 (s, 1H)	

20

25

5	P29	192-195	ESIMS m/z 596 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 11.46 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.92 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.17 (dd, J = 16,7, 5,2 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2.66 (dq, J = 23,2, 8,1 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 1.23 (t, J = 7,6 Hz, 3H)	
10					
15	P30	188 191 a	ESIMS m/z 602 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>D</i> ₆) δ 12.34 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.93 - 7.81 (m, 3H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.13 (dd, J = 16,8, 5,0 Hz, 1H), 2.95 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2.75 (dd, J = 16,8, 7,1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 1.83 (dt, J = 13,4, 7,1 Hz, 1H)	

20

25

5

10

15

20

P31	171-175		ESIMS m/z 597 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 12.11 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 4,2, 2,6 Hz, 2H), 7.85 - 7.73 m, 2H), 7.38 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6.99 (D, J = 8,6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 16,7, 5,2 Hz, 1H), 2.97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2.66 (dd, J = 16,7, 8,5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 1.78 (q, J = 11,9, 9,9 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H)	
P32	160 162 a		ESIMS m/z 621 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (s, 1H), 7.89 - 7.93 m, 2H), 7.77 - 7.82 (D, J = 8,8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 7.20 - 7.24 (D, J = 7,6 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 9,78 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 5.53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (br dd, J = 16,63, 5,38 Hz, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.69 (br dd, J = 16,8; 8,4 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.08 - 2.14 (m, 4H), 1.74 - 1.87 m, 1H)	

25

5	P33	146-148	ESIMS m/z 669 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 (s, 1H), 7.91 (d, J = 4,89 Hz, 2H), 7,75 - 7,82 (dd, J = 6,8, 2 Hz, 2H), 7,34 - 7,45 m, 4H), 7.12 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (t, J = 2,45 Hz, 1H), 5,48 - 5,54 (dd, J = 8, 3.6Hz, 1H), 4.15 - 4.22 (m, 1H), 3.91 - 3.98 (s, 2H), 3.15 - 3.27 (m, 1H), 2,86 - 3,00 m, 2H), 2.57 - 2.75 (m, 2H), 2.12 (br s, 1H), 1,74 - 1,87 m, 1H), 1.12 - 1.20 (m, 6H)	
10					
15	P34	140-142	ESIMS m/z 650 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,89 - 7,95 m, 2H), 7,79 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8,31 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8Hz, 1H), 6,89 - 6,97 m, 2H), 5.52 (dd, J = 8,1, 4,5 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.90 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3.18 (dd, J = 16,6, 5,2 Hz, 1H), 2,93 - 2,96 m, 2H), 2,70 - 2,62 m, 1H), 2.34 (m, 5H), 2.1 (br, s, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.5 (s, 2H), 0.94 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	
20					

5	P35	173-180	ESIMS m/z 637 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,53 (s, 1H), 7.89 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7.80 - 7.75 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 7,8, 4,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 16,6, 5,4 Hz, 1H), 2.93 (D, J = 7,3 Hz, 2H), 2,73 - 2,63 m, 1H), 2.10 (D, J = 1,9 Hz, 4H), 1.81 (s, 1H)	
10					
15	P36	128-130	ESIMS m/z 635 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,55 - 8,53 m, 1H), 7.90 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7.82 - 7.77 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 3H), 5.53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4.17 (br s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.21 - 3.16 (dd, J = 16,4, 5,2 Hz, 1H), 2.99 - 2,93 m, 2H), 2.69 (m 1H), 2.43 (q, J = 7,66 Hz, 2H), 2.13 (m, 4H), 1,85 - 1,75 m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 3H)	
20					

5	P37	152-154	ESIMS m/z 641 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7,82 - 7,76 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.22 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 5.50 (dd, J = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.00 - 2.92 (m, 2H), 2,76 - 2,66 m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.84 (br d, J = 7,8 Hz, 1H)	
10					
15	P38	165-168	ESIMS m/z 637 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,54 (s, 1H), 7,93 - 7,89 m, 2H), 7,79 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8,4, 3,2 Hz, 1H), 6,97 - 6,89 m, 2H), 5.52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.77 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2,72 - 2,65 m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 1H)	
20					

Cuadro 9: Datos analíticos para Compuestos en el Cuadro 6

No.	P.f. (°C)	IR (cm ⁻¹).	Masa (m/z)	¹ H RMN	¹³ CNMR; ¹⁹ F NMR
5					
10	FA1	124-126	ESIMS m/z 619 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,07 - 8,04 m, 2H), 7,88 - 7,86 m, 2H), 7.60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7,34 - 7,29 m, 2H), 7.20 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.45 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.13 (t, J = 6,9 Hz, 6H)	
15					
20	FA2	130-132	ESIMS m/z 635 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,93 - 7,87 m, 3H), 7.60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,39 m, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 1H), 4.42 - 4.27 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 2,70 - 2,62 m, 1H), 1.59 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.17 - 1.10 (m, 3H), 1.09 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	
25					

5	FA3	94-96	ESIMS m/z 622 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.85 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 3H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4.49 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 4.590 (bs, 1H), 3.45 - 3.41 (m, 1H), 2.87 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 3H), 2.73 - 2.68 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 6H)	
10	FA4	190-192	ESIMS m/z 653 ([M+H] ⁺).	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (s, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 2H), 7.95 (bs, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 4H), 7.20 - 7.19 (m, 2H), 4.47 (BS, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 2H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 3.15 (bs, 1H), 2.99 - 2.96 (m, 2H), 2.78 - 2.76 (m, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6H)	

5	FA5	103-106	ESIMS m/z 636 ($[M+H]^+$).	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,53 (s, 1H), 7,97 $\pm$ 7,94 (m, 2H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 $\pm$ 7,30 (m, 1H), 7,26 $\pm$ 7,17 m, 2H), 7,03 $\pm$ 7,00 m, 2H), 5,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 $\pm$ 4,56 (m, 1H), 3,60 $\pm$ 3,56 (m, 1H), 3,40 $\pm$ 3,20 m, 4H), 3,01 $\pm$ 2,90 (m, 2H), 2,88 $\pm$ 2,70 (m, 3H), 2,55 $\pm$ 2,45 (m, 2H), 1,40 $\pm$ 1,10 m, 6H)	
10					
15	FA6	146-148	ESIMS m/z 636 ($[M+H]^+$).	^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (s, 1H), 7,95 $\pm$ 7,93 m, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 $\pm$ 7,32 (m, 5H), 7,22 $\pm$ 7,13 (m, 2H), 4,42 $\pm$ 4,39 (m, 1H), 3,90 $\pm$ 3,66 m, 1H), 3,40 $\pm$ 3,20 m, 3H), 3,16 $\pm$ 2,90 (m, 3H), 2,50 $\pm$ 2,30 (m, 3H), 1,46 $\pm$ 1,40 m, 3H), 1,30 $\pm$ 1,20 m, 6H)	

20

25

5

Cuadro de Clasificación BAW & CL	
% del control (o mortalidad)	Clasificación
50-100	A
Más de 0 y menos de 50	B
No probado	C
Ninguna actividad observado en este bioensayo	D

10

Cuadro de Clasificación GPA & YFM	
% del control (o mortalidad)	Clasificación
80-100	A
Más de 0 - Menos de 80	B
No probado	C
Ninguna actividad observado en este bioensayo	D

15

Cuadro ABC: Resultados Biológicos

20

No.	Especies de insectos			
	BAW	CL	GPA	YFM
F1	A	A	C	A
F2	A	A	B	A
F3	A	A	C	A
F4	A	A	B	A
F5	A	A	C	C
F6	A	A	C	C

25

5

10

15

20

25

F7	A	A	C	C
F8	A	A	C	C
F9	A	A	C	A
F10	A	A	C	A
F11	A	A	C	A
F12	A	A	D	A
F13	A	A	B	A
F14	A	A	C	C
F15	A	A	B	A
F16	A	A	C	A
F17	A	A	C	A
P1	A	A	C	A
P2	A	A	C	A
P3	A	A	C	A
P4	A	A	C	A
P5	A	A	C	A
P6	A	A	C	A
P7	A	A	C	A
P8	A	A	C	A
P9	A	A	C	A
P10	A	A	C	A
P12	A	A	C	A
P13	A	A	C	B
P16	A	A	C	C
P17	A	A	C	C
P18	A	A	C	A

5

10

15

20

25

P19	A	A	C	A
P20	A	A	C	A
P21	A	A	C	A
P22	A	A	C	A
P23	A	A	C	A
P24	A	A	C	A
P25	A	A	C	A
P26	A	A	C	A
P27	A	A	C	A
P28	A	A	C	A
P29	A	A	C	A
P30	A	A	C	A
P31	A	A	C	A
P32	A	A	C	B
P33	A	A	C	A
P34	A	A	C	D
P35	A	A	C	A
P36	A	A	C	A
P37	A	A	C	D
P38	A	A	C	A
FA1	A	A	C	A
FA2	A	A	B	A
FA3	Un	D	C	B
FA4	A	A	C	C
FA5	A	A	C	A
FA6	A	A	C	A

Cuadro ABCD: Resultados Biológicos

	No.	Especies de insectos			
		BAW	CL	GPA	YFM
5	C1	A	A	B	A
	C2	A	A	C	C
	C3	A	A	C	A
	C4	C	C	C	D
	C5	C	C	C	C
10	C6	C	C	C	C
	C8	C	C	C	D
	C15	C	C	C	C
	C17	C	C	C	D
	C18	C	C	C	D
15	C19	C	C	C	C
	C20	C	C	C	D
	C21	C	C	C	C
	C22	C	C	C	D
	C23	C	C	C	C
20	C24	C	C	C	C
	C25	C	C	C	C
	C26	C	C	C	C
	C27	C	C	C	C
	C28	C	C	C	C
25	C29	B	A	C	B
	C30	D	C	C	D