República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) **PI 0814153-3 B1**

(22) Data do Depósito: 04/08/2008

(45) Data de Concessão: 21/08/2018

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5-HALOALQUIL-4,5-DIIDROISOXAZOL E COMPOSTOS DE PARTIDA ÚTEIS NO MÉTODO

(51) Int.Cl.: C07D 261/04; C07D 413/10; C07D 413/12; C07D 417/12; C07C 49/235

(30) Prioridade Unionista: 09/04/2008 US 61/043,459, 14/07/2008 US 61/080,454, 17/08/2007 US 60/965,115
(73) Titular(es): E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(72) Inventor(es): GARY DAVID ANNIS; BRENTON TODD SMITH

(85) Data do Início da Fase Nacional: 10/02/2010

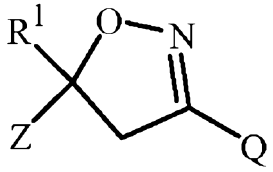
"MÉTODO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 5-HALOALQUIL-4,5-DIIDROISOXAZOL E COMPOSTOS DE PARTIDA ÚTEIS NO MÉTODO"

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A presente invenção refere-se a um método para a preparação de derivados de 5-haloalquil-4,5-diidroisoxazol. A presente invenção refere-se também a novas enonas úteis como materiais de partida para o método acima mencionado.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a um método para preparar um composto de fórmula 1:



1

em que

R^1 é CHX_2, CX_3, CX_2CHX_2 ou CX_2CX_3;

cada X é independentemente Cl ou F;

Z é fenila opcionalmente substituída;

Q é Q^a ou Q^b;

Q^a é fenila substituída com um Q^1 e opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquinila C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -N(R^4)R^5, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN, -OR^{11} ou $-NO_2$; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, -N(R^4)R^5, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=O)OR^5 e R^7;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^5 é independentemente H, ou alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalcoxicarbonila C_2-C_7, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9, -OH, $-NH_2$, -CN ou $-NO_2$; ou Q^2;

cada R^7 é independentemente um anel fenila ou um anel piridinila, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^8;

cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_4, alcoxicarbonila C_2-C_4, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_7, -OH, -NH_2, -C(=O)OH, -CN ou –NO_2;

cada Q^2 é independentemente um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, -NO_2, -C(=W)N(R^9)R^{10} e –C(=O)OR^{10};

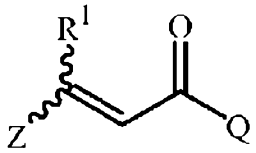
cada R^9 é independentemente H, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^{10} é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7;

cada R^{11} é independentemente H; ou alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6; e

cada W é independentemente O ou S;

compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2



2

em que R^1, Q e Z são como previamente definidos para a fórmula 1, com hidroxilamina na presença de uma base.

[003] A presente invenção também se refere a novos compostos de fórmula 2, úteis como materiais de partida para o método acima mencionado.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[004] Como usado aqui, os termos "compreende", "compreendendo", "inclui", "incluindo", "tem", "tendo" ou qualquer outra variação dos mesmos, são pretendidos para cobrir uma inclusão não-exclusiva. Por exemplo, uma composição, processo, método, artigo, ou aparelho que compreende uma lista de elementos não está necessariamente limitado a somente estes elementos, mas pode incluir outros elementos não expressamente listados ou inerentes a tal composição, processo, método, artigo, ou aparelho. Além disso, a menos que expressamente indicado ao contrário, "ou" refere-se a um inclusivo ou e não a um exclusivo ou. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou não presente), A é falso (ou não presente) e B é verdadeiro (ou presente), e ambos A e B são verdadeiros (ou presentes).

[005] Também, os artigos indefinidos "a" e "an" precedendo um elemento ou componente da invenção são pretendidos para ser não restritivos com relação ao número de casos (Isto é, ocorrências) do elemento ou componente. Consequentemente, "a" ou "an" deve estar pronto para incluir um

ou pelo menos um, e a forma na palavra no singular do elemento ou componente também inclui o plural a menos que o número seja obviamente pretendido para estar no singular.

[006] As relações são geralmente descritas aqui como números simples, que são relativos ao número 1; por exemplo, uma relação de 4 significa 4:1. O termo "relação equivalente" refere-se ao número de equivalentes de um componente (por exemplo, de uma base) com relação a outro componente adicionado a uma mistura de reação, reconhecendo que compostos iguais podem fornecer dois ou mais equivalentes por mol.

[007] Na presente descrição e reivindicações, o radical "SO_2" significa sulfonila, "-CN" significa ciano, "-NO_2" significa nitro, e "-OH" significa hidroxila.

[008] Nas descrições acima, o termo "alquila", usado tanto sozinho como em palavras compostas tal como "alquiltio" ou "haloalquila" inclui alquila de cadeia reta ou ramificada, tal como metila, etila, n-propila, i-propila, ou os diferentes isômeros de butila, pentila ou hexila. "Alquenila" inclui alquenos de cadeia reta ou ramificada tais como etenila, 1-propenila, 2-propenila, e os diferentes isômeros de butenila, pentenila e hexenila. "Alquenila" também inclui polienos tal como 1,2-propadienila e 2,4-hexadienila. "Alquinila" inclui alquinos de cadeia reta ou ramificada tais como etinila, 1-propinila, 2-propinila e os diferentes isômeros de butinila, pentinila e hexinila. "Alquinila" também pode incluir porções compreendidas de ligações múltiplas triplas tal como 2,5-hexadiinila.

[009] "Alcóxi" inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, n-propilóxi, isopropilóxi e os diferentes isômeros butóxi, pentóxi e hexilóxi. "Alquiltio" inclui porções alquiltio de cadeia ramificada ou reta tal como metiltio, etiltio, e os diferentes isômeros de propiltio, butiltio, pentiltio e hexiltio. "Alquilsulfinila" inclui ambos os enanciômeros de um grupo alquilsulfinila. Exemplos de

"alquilsulfinila" incluem $CH_3S(=O)$-, $CH_3CH_2S(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2S(=O)$-, $(CH_3)_2CHS(=O)$- e diferentes isômeros de butilsulfinila, pentilsulfinila e hexilsulfinila, Exemplos de "alquilsulfonila" incluem CH_3SO_2-, $CH_3CH_2SO_2$-, $CH_3CH_2CH_2SO_2$-, $(CH_3)_2CHSO_2$-, e os diferentes isômeros de butilsulfonila, pentilsulfonila e hexilsulfonila.

[010] "Cicloalquila" inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. O termo "alquilcicloalquila" indica substituição de alquila ou uma porção cicloalquila e inclui, por exemplo, etilciclopropila, i-propilciclobutila, 3-metilciclopentila e 4-metilciclo-hexila. O termo "cicloalquilalquila" indica substituição de cicloalquila ou uma porção alquila. Exemplos de "cicloalquilalquila" incluem ciclopropilmetila, ciclopentiletila, e outras porções cicloalquila ligadas a grupos alquila de cadeia reta ou ramificada.

[011] O termo "halogênio", tanto sozinho como em palavras compostas tal como "haloalquila", ou quando usado em descrições tal como "alquila substituída com halogênio" inclui flúor, cloro, bromo ou iodo. Além disso, quando usado em palavras compostas tal como "haloalquila", ou quando usado em descrições tal como "alquila substituída com halogênio" dita alquila pode ser parcialmente ou completamente substituída com átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de "haloalquila" ou "alquila substituída com halogênio" incluem F_3C-, $ClCH_2$-, CF_3CH_2- e CF_3CCl_2-. Os termos "haloalcóxi" e haloalquiltio" e semelhantes, são definidos analogamente ao termo "haloalquila". Exemplos de "haloalcóxi" incluem CF_3O-, CCl_3CH_2O, $HCF_2CH_2CH_2O$- e CF_3CH_2O. Exemplos de "haloalquiltio" incluem CCl_3S-, CF_3S-, CCl_3CH_2S- e $ClCH_2CH_2CH_2S$-. Exemplos de "haloalquilsulfinila" incluem $CF_3S(=O)$-, $CCl_3S(=O)$-, $CF_3CH_2S(=O)$ e $CF_3CF_2S(=O)$-. Exemplos de "haloalquilsulfonila" incluem CF_3SO_2-, CCl_3SO_2-, $CF_3CH_2SO_2$- e $CF_3CF_2SO_2$-.

[012] "Alquilcarbonila" indica porções alquila de cadeia reta ou

ramificada ligadas a uma porção C(=O). Exemplos de "alquilcarbonila" incluem $CH_3C(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2C(=O)$- e $(CH_3)_2CHC(=O)$-. Exemplos de "alcoxicarbonila" incluem $CH_3OC(=O)$-, $CH_3CH_2OC(=O)$-, $CH_3CH_2CH_2OC(=O)$-, $(CH_3)_2CHOC(=O)$- e os diferentes isômeros de butóxi-, pentóxi- ou hexoxicarbonila.

[013] O número total de átomos de carbono em um grupo substituinte é indicado pelo prefixo "C_i-C_j" onde i e j são números de 1 a 7. Por exemplo, alquilsulfonila C_1-C_4 designa metilsulfonila até butilsulfonila.

[014] Quando um composto é substituído com um substituinte carregando um subscrito que indica o número de ditos substituintes pode exceder 1, ditos substituintes (quando eles excedem 1) são independentemente selecionados a partir do grupo de substituintes definidos, por exemplo, $(R^v)_r$ em U-1 de Exibição 1 sendo que v é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. Como $(R^v)_r$ são substituintes opcionais em anéis e Exibições 1 e 2, -A e Q-B respectivamente, pode cada um substituir qualquer membro(s) de anel de carbono ou nitrogênio disponível(eis) dos anéis. Quando um grupo variável mostra estar opcionalmente ligado a uma posição, por exemplo, $(R^v)_r$, sendo que v pode ser 0, então hidrogênio pode estar na posição igual se não descrito na definição do grupo variável. Quando uma ou mais posições em um grupo são ditas ser "não substituídas" ou "insubstituídas", então átomos de halogênio são ligados para absorver qualquer valência livre.

[015] O termo "anel heterocíclico" indica um anel em que pelo menos um átomo formando a estrutura dorsal do anel não é carbono, por exemplo, nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

[016] Tipicamente um anel heterocíclico contém não mais do que 4 nitrogênios, não mais do que 2 oxigênios e não mais do que 2 enxofres. A menos que indicado ao contrário, um anel heterocíclico pode ser um anel saturado, parcialmente insaturado, ou completamente insaturado.

[017] O termo "anel heterocíclico insaturado" refere-se a anéis tanto parcialmente como completamente insaturados. Quando um anel heterocíclico completamente insaturado satisfaz a regra de Hückel, então dito anel também é denominado um "anel heteroaromático" ou "anel heterocíclico aromático". A menos que indicado ao contrário, os anéis heterocíclicos podem ser ligados através de qualquer carbono ou nitrogênio por substituição de um hidrogênio em dito carbono ou nitrogênio. Um "anel heterocíclico" pode opcionalmente conter membros de anel selecionados a partir do grupo C(=O), C(=S), S(=O) e SO_2. O termo "membro de anel" refere-se a qualquer átomo ou outra porção (por exemplo, C(=O), C(=S), S(=O) ou SO_2) formando a estrutura dorsal de um anel.

[018] "Aromático" indica que cada um dos átomos no anel está essencialmente no mesmo plano e tem uma perpendicular p-orbital no plano do anel, e em que $(4p+2)\pi$ elétrons, onde p é um número inteiro positivo, são associados com o anel para agir de acordo com a regra de Hückel.

[019] Como é geralmente sabido na técnica, o nome químico "piridila" é sinônimo de "piridinila".

[020] O termo "opcionalmente substituído" é usado aqui intercambiavelmente com a frase "substituído ou não substituído" ou com o termo "(in)substituído".

[021] A menos que indicado ao contrário, um grupo opcionalmente substituído pode ter um substituinte em cada posição substituível do grupo, e cada substituição é independente uma da outra. Um grupo opcionalmente substituído também pode ter nenhum substituinte.

[022] Consequentemente, a frase "opcionalmente substituído com um ou mais substituintes" significa que o número de substituintes pode variar de zero até o número de posições disponíveis para substituição. Similarmente, a frase "opcionalmente substituído com 1-5 substituintes"

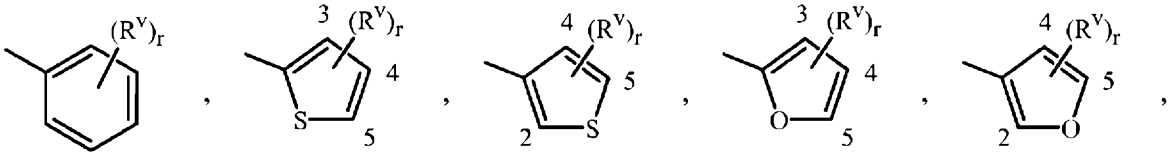
significa que o número de substituições pode variar de zero até o número de posição disponíveis, mas não excedendo a 5.

[023] Cada X é independentemente Cl ou F. Assim, por exemplo, CHX_2 pode ser $CHCl_2$, $CHCF_2$ ou CHClF.

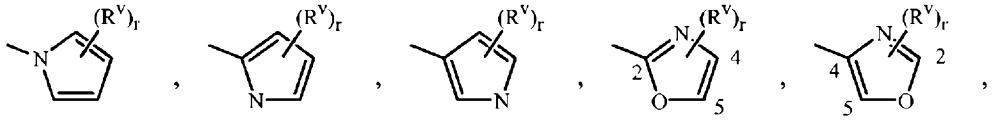
[024] Quando Q^1 ou Q^2 é um anel heterocíclico contendo nitrogênio ele pode ser ligado ao restante da fórmula 1 através de qualquer átomo no anel de carbono ou nitrogênio disponível, a menos que indicado ao contrário. Como notado acima, Q^1 e Q^2 podem ser (dentre outros) fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo de substituintes como definido na Descrição Resumida da Invenção. Um exemplo de fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes é o anel ilustrado como U-1 na Exibição 1, sendo que R^v são os substituintes opcionais como definido na Descrição Resumida da Invenção para Q^1 e Q^2 e r é um número inteiro de 0 a 5.

[025] Como notado acima, Q^1 e Q^2 podem ser um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, que pode ser saturado ou insaturado, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir de um grupo de substituintes como definido na Descrição Resumida da Invenção. Exemplos de anel heterocíclico aromático insaturado, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, incluem os anéis U-2 até U-61 ilustrados na Exibição 1, sendo que R^v é qualquer substituinte como definido na Descrição Resumida da Invenção para Q^1 e Q^2 e r é um número inteiro de 0 a 4, limitado pelo número de posições disponíveis em cada grupo U. Como U-29, U-30, U-36, U-37, U-38, U-39, U-40, U-41, U-42 e U-43 têm somente uma posição disponível, para estes grupos U r é limitado aos números inteiros 0 ou 1, e r sendo 0 significa que o grupo U é insubstituído e um hidrogênio está presente na posição indicada por $(R^v)_r$.

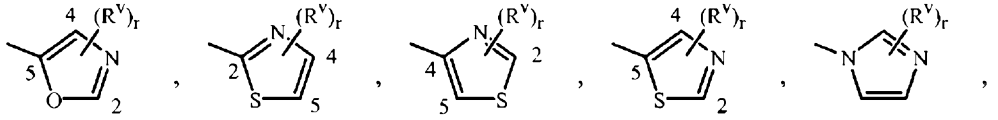
EXIBIÇÃO 1



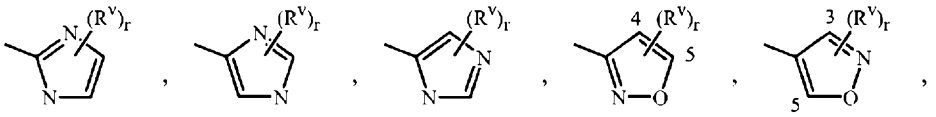
U-1 U-2 U-3 U-4 U-5



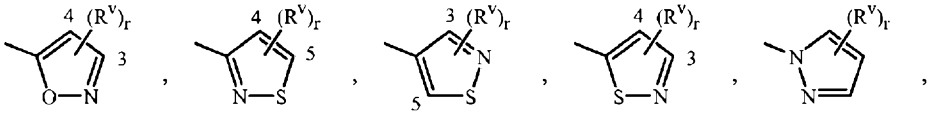
U-6 U-7 U-8 U-9 U-10



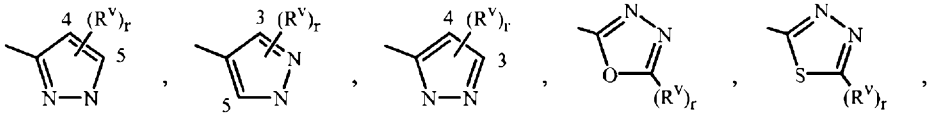
U-11 U-12 U-13 U-14 U-15



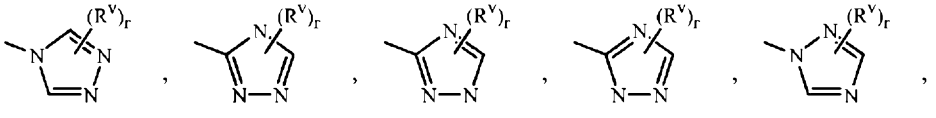
U-16 U-17 U-18 U-19 U-20



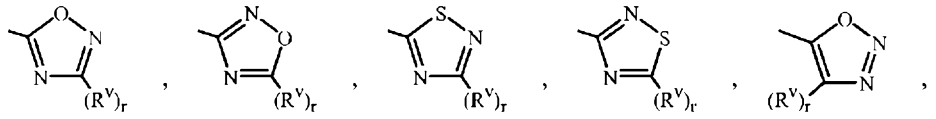
U-21 U-22 U-23 U-24 U-25



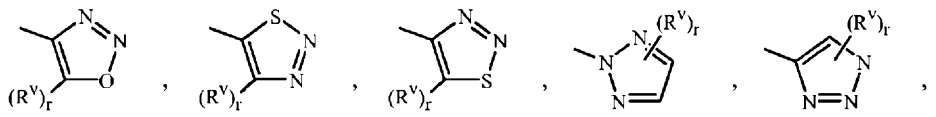
U-26 U-27 U-28 U-29 U-30



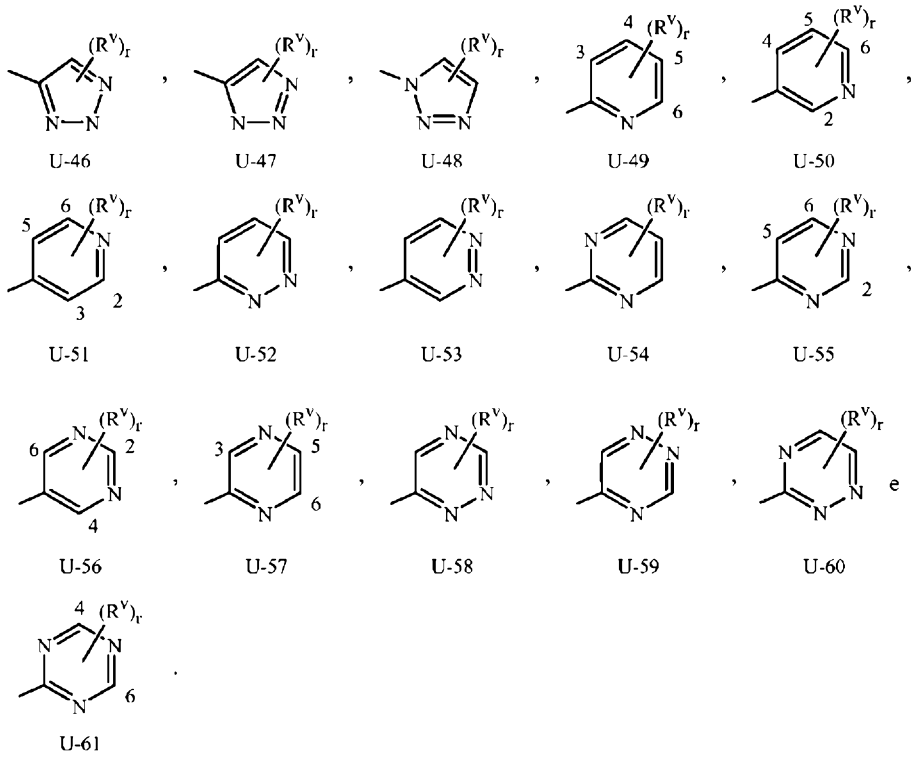
U-31 U-32 U-33 U-34 U-35



U-36 U-37 U-38 U-39 U-40



U-41 U-42 U-43 U-44 U-45



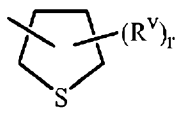
[026] Notar que quando Q^1 ou Q^2 é um anel heterocíclico não-aromático insaturado, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo de substituintes como definido na Descrição Resumida da Invenção para Q^1 e Q^2, um ou dois membros do anel de carbono do heterociclo pode opcionalmente estar na forma oxidada de uma porção carbonila.

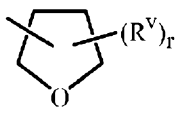
[027] Exemplos de um anel heterocíclico não-aromático insaturado, de 5 ou 6 membros incluem os anéis G-1 até G-35 como ilustrado na Exibição 2. Notar que quando o ponto de fixação no grupo G é ilustrado como flutuando, o grupo G pode ser ligado ao restante da fórmula 1 através de qualquer carbono ou nitrogênio disponível do grupo G por substituição de um átomo de hidrogênio.

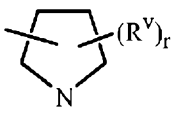
[028] Os substituintes óticos correspondendo a R^v podem ser ligados a qualquer carbono ou nitrogênio disponível substituindo um átomo de hidrogênio. Para estes anéis de G, r é tipicamente um número inteiro de 0 a 4, limitado pelo número de posições disponíveis em cada grupo G.

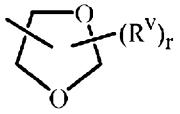
[029] Notar que quando Q^1 e Q^2 compreendem um anel selecionado de G-28 até G-35, G^2 é selecionado de O, S ou N. Notar que quando G^2 é N, o átomo de nitrogênio pode completar sua valência por substituição tanto com H como os substituintes correspondendo a R^v como definido na Descrição Resumida da Invenção para Q^1 e Q^2.

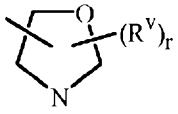
EXIBIÇÃO 2

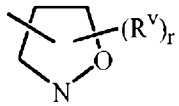

G-1

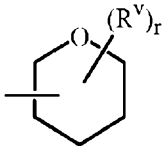

G-2

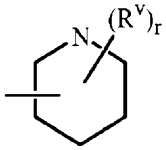

G-3

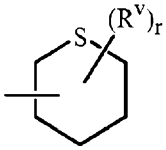

G-4

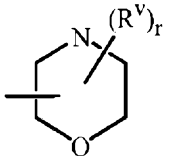

G-5

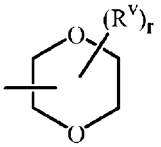

G-6

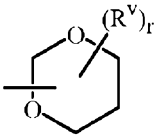

G-7

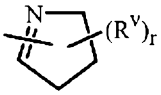

G-8

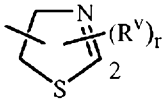

G-9

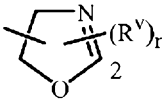

G-10

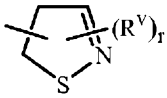

G-11

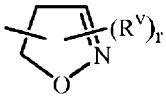

G-12

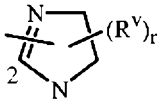

G-13

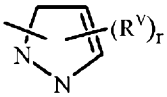

G-14

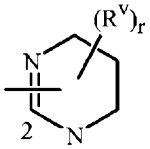

G-15

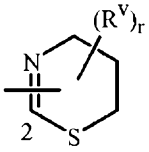

G-16

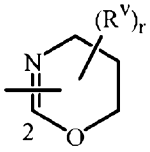

G-17

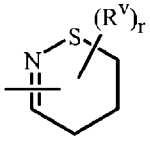

G-18

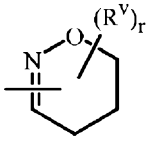

G-19

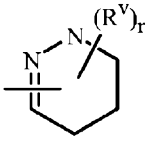

G-20

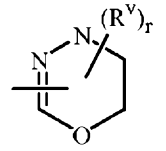

G-21

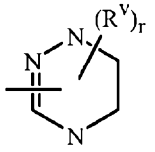

G-22

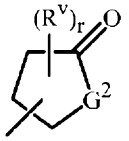

G-23

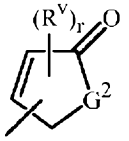

G-24

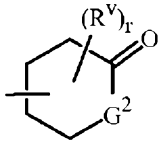

G-25

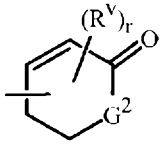

G-26

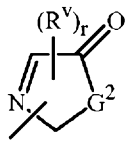

G-27

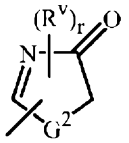

G-28

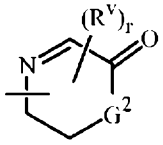

G-29

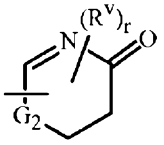

G-30


G-31


G-32


G-33

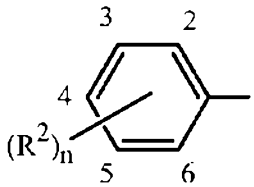

G-34 and


G-35

[030] As modalidades da presente invenção incluem:

[031] Modalidade 1. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 por meio do contato de um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2 (isto é,



sendo que n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5); e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $–NO_2$.

[032] Modalidade 1A. O método da Modalidade 1, sendo que Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 do anel fenila.

[033] Modalidade 1B: O método da Modalidade 1 ou 1A, sendo que cada R^2 é independentemente F, Cl, Br, alquila C_1-C_6, fluoroalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, fluoroalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, ou fluoroalquiltio C_1-C_6.

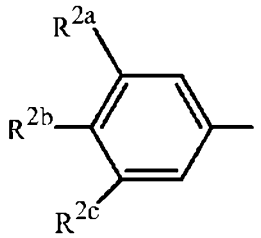
[034] Modalidade 1C: O método da Modalidade 1 ou 1A, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, ou –CN.

[035] Modalidade 1D: O método da Modalidade 1C, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio ou haloalquila C_1-C_6.

[036] Modalidade 1E: O método da Modalidade 1C, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio ou CF_3.

[037] Modalidade 1F: O método da Modalidade 1E, sendo que R^2 é independentemente F, Cl ou CF_3.

[038] Modalidade 1G: O método da Modalidade 1A sendo que Z é



;

R^{2a} é halogênio, haloalquila C_1-C_2, haloalcóxi C_1-C_2; R^{2b} é H, halogênio ou ciano;

E R^{2c} é H, halogênio ou CF_3.

[039] Modalidade 1H. O método da Modalidade 1G, sendo que R^{2a} é CF_3 ou halogênio; e

R^{2c} é H, CF_3 ou halogênio.

[040] Modalidade 1I. O método da Modalidade H, sendo que R^{2a} é CF_3.

[041] Modalidade 1J. O método das Modalidades 1G até 1I, sendo que R^{2b} é H.

[042] Modalidade 1K. O método de qualquer uma das Modalidades 1G até 1J, sendo que R^{2c} é CF_3 ou halogênio.

[043] Modalidade 1L. O método da Modalidade 1K, sendo que R^{2c} é CF_3, F, Cl ou Br.

[044] Modalidade 1M. O método da Modalidade 1L, sendo que R^{2c} é F, Cl ou Br.

[045] Modalidade 1N. O método da Modalidade 1L, sendo que R^{2c} é CF_3, Cl ou Br.

[046] Modalidade 1O. O método da Modalidade 1N, sendo que R^{2c} é Cl ou Br.

[047] Modalidade 1P. O método da Modalidade 1O, sendo que R^{2b} é H e R^{2c} é Cl.

[048] Modalidade 1Q. O método da Modalidade 1O, sendo que R^{2b} é H e R^{2c} é Br.

[049] Modalidade 2. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, ou o método de qualquer uma das Modalidades 1 até 1Q, sendo que

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

[050] Modalidade 2A. O método da Modalidade 2, sendo que Q é Q^a.

[051] Modalidade 2B. O método da Modalidade 2, sendo que Q é Q^b.

[052] Modalidade 2C. O método da Modalidade 2, sendo que R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}, ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5.

[053] Modalidade 2D. O método da Modalidade 2, sendo que

cada R^3 é independentemente halogênio, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}.

[054] Modalidade 2E. O método da Modalidade 2, sendo que cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6.

[055] Modalidade 2F. O método da Modalidade 2, sendo que cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6.

[056] Modalidade 2G. O método da Modalidade 2, sendo que cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 ou –CN; ou Q^2.

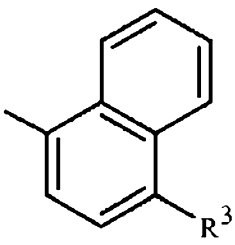
[057] Modalidade 2H. O método da Modalidade 2, sendo que cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

[058] Modalidade 2I. O método da Modalidade 2, sendo que cada Q^a é uma fenila substituída com um Q^1 na posição para e opcionalmente substituído com um a três substituintes independentemente selecionados de R^3 nas outras posições no anel fenila.

[059] Modalidade 2J. O método da Modalidade 21, sendo que Q^1 é um anel 1-triazolila ou 1-pirazolina opcionalmente substituído.

[060] Modalidade 2K. O método da Modalidade 2J, sendo que R^3 é Me ou –CN em uma posição meta do anel fenila.

[061] Modalidade 2L. O método da Modalidade 2B, sendo que

Q é  ; e

R^3 é C(O)N(R^4)R^5 ou C(O)OR^5.

[062] Modalidade 2M. O método da Modalidade 21, sendo que R^4 é H, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7.

[063] Modalidade 2N. O método da Modalidade 2M, sendo que R^4 é H.

[064] Modalidade 2O. O método das Modalidades 2L até 2N, sendo que R^3 é $C(O)N(R^4)R^5$ ou $C(O)OR^{5a}$;

R^5 é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6, cada uma substituída com um substituinte independentemente selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7 e halodialquilaminocarbonila C_3-C_9; e

R^{5a} é alquila C_1-C_6, alquenila C_1-C_6, ou alquinila C_2-C_6, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alcóxi C_1-C_2 e fenila opcionalmente substituída com até 5 substituintes selecionados de halogênio e alquila C_1-C_3.

[065] Modalidade 2P. O método de qualquer uma das Modalidades 2L a 2O, sendo que R^{5a} é alquila C_1-C_6, opcionalmente substituída com fenila.

[066] Modalidade 2Q. O método de qualquer uma das Modalidades 2L até 2P, sendo que R^3 é $C(O)N(R^4)R^5$.

[067] Modalidade 2R. O método de qualquer uma das Modalidades 2L até 2N, sendo que R^3 é $C(O)OR^5$.

[068] Modalidade 2S. O método de qualquer uma das Modalidades 2O até 2P, sendo que R^3 é $C(O)OR^{5a}$.

[069] Modalidade 3. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula I compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença da uma base, ou o método de qualquer uma das Modalidades 1 até 1Q e 2 até 2S,

sendo que nas fórmulas 1 e 2 R^1 é CF_3.

[070] Modalidade 4. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula I compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que o contato ocorre em uma faixa de temperatura de cerca de 0 a cerca de 150°C.

[071] Modalidade 4A. O método da Modalidade 4, sendo que a faixa de temperatura é de cerca de 15 a cerca de 40°C.

[072] Modalidade 5. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a hidroxilamina é derivada de um sal de hidroxilamina.

[073] Modalidade 5A. O método da Modalidade 5, sendo que o sal de hidroxilamina é um sal de hidroxilamina de um ácido mineral.

[074] Modalidade 5B. O método da Modalidade 5A, sendo que o sal de hidroxilamina é um sal de hidroxilamina de ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ou uma mistura dos mesmos.

[075] Modalidade 6. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a relação molar de hidroxilamina para o composto de fórmula 2 é pelo menos cerca de 1.

[076] Modalidade 6A. O método da Modalidade 6, sendo que a relação molar de hidroxilamina para o composto de fórmula 2 é pelo menos cerca de 1,2.

[077] Modalidade 6B. O método da Modalidade 6A, sendo que a relação molar de hidroxilamina para o composto de fórmula 2 é pelo menos cerca de 1,5.

[078] Modalidade 6C. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a relação molar de hidroxilamina para o composto de fórmula 2 é não mais do que cerca de 3.

[079] Modalidade 7. O método descrito no Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a base compreende um ou mais compostos selecionados de bases orgânicas, bases de hidróxidos, bases de alcóxidos e bases de carbonatos.

[080] Modalidade 7A. O método descrito no Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a base compreende um ou mais compostos selecionados de bases de amina, bases de hidróxido de metal alcalino, bases de alcóxido de metal alcalino e bases de carbonato de metal alcalino.

[081] Modalidade 7AA. O método da Modalidade 7, sendo que a base compreende um carbonato de metal alcalino.

[082] Modalidade 7B. O método da Modalidade 7AA, sendo que a base compreende carbonato de sódio, carbonato de potássio ou uma mistura dos mesmos.

[083] Modalidade 7C. O método da Modalidade 7B, sendo que a base compreende carbonato de sódio.

[084] Modalidade 7D. O método da Modalidade 7, sendo que a base compreende um hidróxido de metal alcalino.

[085] Modalidade 7E. O método da Modalidade 7D, sendo que a base compreende hidróxido de sódio, hidróxido de potássio ou uma mistura dos mesmos.

[086] Modalidade 8. O método do Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que a base em excesso da quantidade desejada para neutralizar os sais de hidroxilamina está em uma relação equivalente de pelo menos cerca de 1 no composto de fórmula 2.

[087] Modalidade 8A. O método da Modalidade 8, sendo que a relação é não mais do que cerca de 5.

[088] Modalidade 9. O método do Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que o composto de fórmula 2, hidroxilamina e base, são contatados na presença de um solvente apropriado.

[089] Modalidade 9A. O método da Modalidade 9, sendo que o solvente apropriado compreende um solvente selecionado de alcoóis, éteres, amidas, nitrilas, hidrocarbonetos halogenados e hidroxicarbonetos aromáticos (incluindo misturas dos mesmos).

[090] Modalidade 9B. O método da Modalidade 9A, sendo que o solvente apropriado compreende isopropanol.

[091] Modalidade 9C. O método da Modalidade 9A, sendo que um solvente apropriado compreende ainda água.

[092] Modalidade 10. Um composto de fórmula 2 como descrito no Descrição Resumida da Invenção, em que

R^1 é CHX_2, CX_3, CX_2CHX_2 ou CX_2X_3;

cada X é independentemente Cl ou F;

Z é fenila opcionalmente substituída;

Q é Q^a ou Q^b;

Q^a é fenila substituída com um Q^1 e opcionalmente substituída

com um a quatro substituintes independentemente selecionado de R^3;

Q^1 é um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquinila C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ ou $-NO_2$; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^5 é independentemente H, ou alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou

cicloalquilalquila C_4-C_7, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalcoxicarbonila C_2-C_7, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9, -OH, -NH_2, -CN ou –NO_2; ou Q^2;

cada R^7 é independentemente um anel fenila ou um anel piridinila, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^8;

cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_4, alcoxicarbonila C_2-C_4, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_7, -OH, -NH_2, -C(=O)OH, -CN ou –NO_2;

cada Q^2 é independentemente um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_2-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, -NO_2, -C(=W)N(R^9)R^{10} e –C(=O)OR^{10};

cada R^9 é independentemente H, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^{10} é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7;

cada R^{11} é independentemente H; ou alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6 ou haloalquilsulfonila C_1-C_6, e

cada W é independentemente O ou S.

[093] Modalidade 10A. Um composto da Modalidade 10, sendo que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco constituintes independentemente selecionados de R^2; e

Cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6 ou $-NO_2$.

[094] Modalidade 10B. Um composto da Modalidade 10A, sendo que Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 do anel fenila.

[095] Modalidade 10C. Um composto da Modalidade 10A ou 10B, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, ou CN.

[096] Modalidade 10D. Um composto da Modalidade 10C, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio ou haloalquila C_1-C_6.

[097] Modalidade 10E. Um composto da Modalidade 10D, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio ou CF_3.

[098] Modalidade 10F. Um composto da Modalidade 10E, sendo que cada R^2 é independentemente F, Cl ou CF_3.

[099] Modalidade 11. Um composto da Modalidade 10, sendo que

[0100] Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

[0101] Modalidade 11A. Um composto da Modalidade 11, sendo que Q é Q^a.

[0102] Modalidade 11B. Um composto da Modalidade 11, sendo que Q é Q^b.

[0103] Modalidade 11C. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5.

[0104] Modalidade 11D. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}.

[0105] Modalidade 11E. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6.

[0106] Modalidade 11F. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6.

[0107] Modalidade 11G. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7,

halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 ou –CN; ou Q^2.

[0108] Modalidade 11H. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

[0109] Modalidade 11I. Um composto da Modalidade 11, sendo que cada Q^a é uma fenila substituída com um Q^1 na posição para e opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^3 nas outras posições no anel fenila.

[0110] Modalidade 11J. Um composto da Modalidade 11I, sendo que Q^1 é um anel 1-triazolila ou 1-pirazolina opcionalmente substituído.

[0111] Modalidade 1K. Um composto da Modalidade 11J, sendo que R^3 é Me ou CN em uma posição meta do anel fenila.

[0112] Modalidade 12. Um composto da Modalidade 10, sendo que R^1 é CF_3.

[0113] Modalidade 13. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2.

[0114] Modalidade 13a. O método da Modalidade 13, sendo que Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 (isto é, meta ou para) do anel fenila.

[0115] Modalidade 13b. O método da Modalidade 13a, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $–NO_2$.

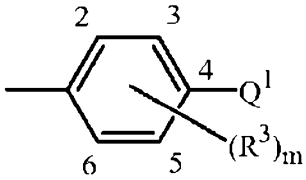
[0116] Modalidade 13c. O método da Modalidade 13b, sendo que

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_3, haloalquila C_1-C_3, haloalcóxi C_1-C_3 ou –CN.

[0117] Modalidade 14. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que R^1 é CF_3.

[0118] Modalidade 15. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que Q é Q^a.

[0119] Modalidade 15a. O método da Modalidade 15, sendo que Q^a é fenila substituída com um Q^1 ligado na posição 4 do anel fenila, dito anel fenila ainda opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3

(isto é 

em que m é 0, 1 ou 2).

[0120] Modalidade 15b. O método da Modalidade 15a, sendo que Q^1 é um anel heteroaromático, de 5 membros, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, -CN, $-C(=W)N(R^4)R^5$ e $-C(=O)OR^5$.

[0121] Modalidade 15c. O método da Modalidade 15b, sendo que Q^1 é um anel pirazol ou triazol opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN e $-C(=W)N(R^4)R^5$.

[0122] Modalidade 15d. O método da Modalidade 15a, sendo que cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, ou –CN.

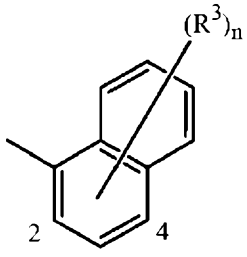
[0123] Modalidade 15e. O método da Modalidade 15d, sendo que um R^3 é Cl, CH_3 ou –CN e é ligado na posição 3 do anel fenila (isto é, adjacente a Q^1).

[0124] Modalidade 15f. O método da Modalidade 15b ou 15c sendo que R^4 é H.

[0125] Modalidade 15g. O método da Modalidade 15b ou 15c, sendo que R^5 é H; ou alquila C_1-C_3, ciclopropila ou ciclopropilmetila, cada um opcionalmente substituído com halogênio e ainda opcionalmente substituído com 1 ou 2 CH_3.

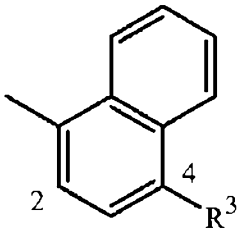
[0126] Modalidade 16. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que Q é Q^b.

[0127] Modalidade 16a. O método da Modalidade 16, sendo que Q^b é 1-naftalenila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3



(isto é sendo que n é 1 ou 2).

[0128] Modalidade 16b. O método da Modalidade 16, sendo que Q^b é 1-naftalenila substituída com um R^3 ligado na posição 4 do anel naftaleno



(isto é).

[0129] Modalidade 16c. O método da Modalidade 16ª ou 16b,

sendo que um R^3 é halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, -$N(R^4)R^5$,

-$C(=W)N(R^4)R^5$, -$C(=W)OR^5$, -CN, -OR^{11} ou –NO_2, e dito R^3 é ligado na posição 4 do anel naftaleno.

[0130] Modalidade 16d. O método da Modalidade 16c, sendo que R^3 é ligado na posição 4 do anel naftaleno é –$C(=O)N(R^4)R^5$.

[0131] Modalidade 16e. O método da Modalidade 16c ou 16d, sendo que cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7.

[0132] Modalidade 16f. O método da Modalidade 16c ou 16d, sendo que cada R^5 é independentemente alquila C_1-C_6, substituída com um substituinte selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 e Q^2.

[0133] Modalidade 16g. O método da Modalidade 16c ou 16d, sendo que cada R^5 é independentemente alquila C_1-C_2 substituída com haloalquilaminocarbonila C_2-C_7.

[0134] Modalidade 16h. O método da Modalidade 16f, sendo que Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

[0135] Modalidade 16i. O método da Modalidade 16c, sendo que R^{11} é H, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6.

[0136] Modalidade 17. Um composto de fórmula 2 como descrito na Descrição Resumida da Invenção, sendo que R^1 é CHX_2, CX_3, CX_2CHX_2 ou CX_2CX_3;

cada X é independentemente Cl ou F;

Z é fenila opcionalmente substituída;

Q é Q^a ou Q^b;

Q^a é fenila substituída com um Q^1 e opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquinila C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ ou $-NO_2$; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquenila C_1-C_6, alquinila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou

cicloalquilalquila C_4-C_7, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alqulsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalcoxicarbonila C_2-C_7, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9, -OH, -NH_2, -CN ou –NO_2; ou Q^2;

cada R^7 é independentemente um anel fenila ou um anel piridinila, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^8;

cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_4, alcoxicarbonila C_2-C_4, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_7, -OH, -NH_2, -C(=O)OH, -CN ou –NO_2;

cada Q^2 é independentemente um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, -NO_2, -C(=W)N(R^9)R^{10} e –C(=O)OR^{10};

cada R^9 é independentemente H, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^{10} é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7;

cada R^{11} é independentemente H; ou alquenila C_2-C_6, alquinila C2-C6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6; e

cada W é independentemente O ou S.

[0137] Modalidade 17a. Um composto da Modalidade 17, sendo que Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2.

[0138] Modalidade 17b. Um composto da Modalidade 17a, sendo que Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 (isto é, meta ou para) do anel fenila.

[0139] Modalidade 17c. Um composto da Modalidade 17b, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $-NO_2$.

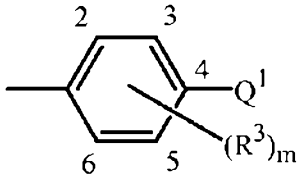
[0140] Modalidade 17d. Um composto da Modalidade 17c, sendo que cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_3, haloalquila C_1-C_3, haloalcóxi C_1-C_3, ou –CN.

[0141] Modalidade 18. Um composto de fórmula 2, sendo que R^1 é CF_3.

[0142] Modalidade 19. Um composto de fórmula 2, sendo que Q é Q^a.

[0143] Modalidade 19a. Um composto da Modalidade 19, sendo que Q^a é fenila substituída com um Q^1 ligado na posição 4 do anel fenila, dito

anel fenila ainda opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3

(isto é  em que m é 0, 1 ou 2).

[0144] Modalidade 19b. Um composto da Modalidade 19ª, sendo que Q^1 é um anel heteroaromático de 5 membros, opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, -CN, $-C(=W)N(R^4)R^5$ e $-C(=O)OR^5$.

[0145] Modalidade 19c. Um composto da Modalidade 19b, sendo que Q^1 é um anel pirazol ou triazol opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN e $-C(=W)N(R^4)R^5$.

[0146] Modalidade 19d. Um composto da Modalidade 19a, sendo que cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, ou –CN.

[0147] Modalidade 19e. Um composto da Modalidade 19d, sendo que um R^3 é Cl, CH_3 ou –CN e é ligado na posição 3 do anel fenila (isto é, adjacente a Q^1).

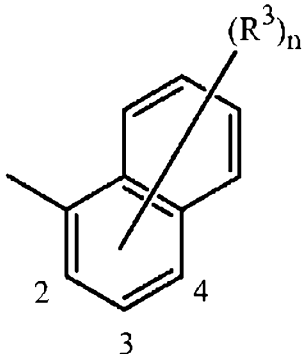
[0148] Modalidade 19f. Um composto da Modalidade 19b ou 19c, sendo que R^4 é H.

[0149] Modalidade 19g. Um composto da Modalidade 19b ou 19c, sendo que R^5 é H; ou alquila C_1-C_3, ciclopropila ou ciclopropilmetila, cada um opcionalmente substituído com halogênio e ainda opcionalmente substituído com 1 ou 2 CH_3.

[0150] Modalidade 20. Um composto de fórmula 2, sendo que Q é Q^b.

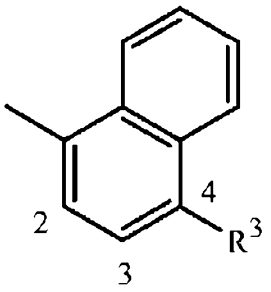
[0151] Modalidade 20a. Um composto da Modalidade 20, sendo

que Q^b é 1-naftalenila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3



(isto é em que n é 1 ou 2).

[0152] Modalidade 20b. Um composto da Modalidade 20, sendo que Q^b é 1-naftalenila substituída com um R^3 ligado na posição 4 do anel naftaleno



(isto é).

[0153] Modalidade 20c. Um composto da Modalidade 20^a ou 20b, sendo que um R^3 é halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, -$N(R^4)R^5$, -$C(=W)N(R^4)R^5$, -$C(=W)OR^5$, -CN, -OR^{11} ou $-NO_2$ e dito R^3 é ligado na posição 4 do anel naftaleno.

[0154] Modalidade 20d. Um composto da Modalidade 20c, sendo que o R^3 ligado na posição 4 do anel naftaleno é $-C(=O)N(R^4)R^5$.

[0155] Modalidade 20e. Um composto da Modalidade 20c ou 16d, sendo que cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7.

[0156] Modalidade 20f. Um composto da Modalidade 20c ou 20d, sendo que cada R^5 é independentemente alquila C_1-C_6, substituída com um substituinte selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila

C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 e Q^2.

[0157] Modalidade 20g. Um composto da Modalidade 20c ou 20d, sendo que cada R^5 é independentemente alquila C_1-C_2 substituída com haloalquilaminocarbonila C_2-C_7.

[0158] Modalidade 20h. Um composto da Modalidade 20f, sendo que Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

[0159] Modalidade 20i. Um composto da Modalidade 20c, sendo que R^{11} é H, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6.

[0160] As modalidades desta invenção, incluindo as modalidades 1 a 20i acima, bem como quaisquer outras modalidades descritas presentemente, podem ser combinadas de qualquer modo, e as descrições de variáveis nas modalidades pertencem não somente aos compostos de fórmula 1 e de fórmula 2, mas também aos compostos de partida e compostos intermediários úteis para preparar os compostos de fórmula 1 ou fórmula2.

[0161] As combinações das modalidades 1 a 20i são ilustradas por:

[0162] Modalidade A. O método descrito no Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, sendo que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2;

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $–NO_2$, e

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

[0163] Modalidade B. O método da Modalidade A, sendo que Q é Q^a.

[0164] Modalidade C. O método da Modalidade A, sendo que Q é Q^b.

[0165] Modalidade D. O método da Modalidade B ou C, sendo que na fórmula 1 e na fórmula 2 R^1 é CF_3.

[0166] Modalidade E. O método da Modalidade D, sendo que

cada R^2 é independentemente halogênio ou cicloalquila C_1-C_6;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -C(W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou OR^{11}; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(W)N(R^4)R^5, -C(=O)OR^5;

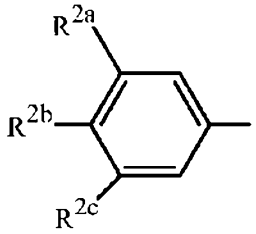
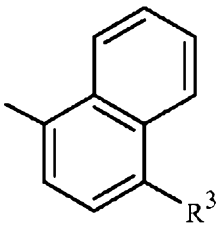
cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 ou –CN; ou Q^2; e

cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um ou quatro halogênios.

[0167] Modalidade E1. O método da Modalidade C ou D, sendo que

Z é  ; Q é .

R^{2a} é halogênio, haloalquila C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2;

R^{2b} é H, halogênio ou ciano;

R^{2c} é H, halogênio ou CF_3;

R^3 é $C(O)N(R^4)R^5$ ou $C(O)OR^{5a}$;

R^4 é H, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7; e

R^5 é alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6, cada um substituído com um substituinte independentemente selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7,dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7 e halodialquilaminocarbonila C_3-C_9; e

R^{5a} é alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6 ou alquinila C_2-C_6, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alcóxi C_1-C_2 e fenila opcionalmente substituída com até 5 substituintes selecionados de halogênio e alquila C_1-C_3.

[0168] Modalidade E2. O método da Modalidade E1, sendo que R^3 é $C(O)N(R^4)R^5$.

[0169] Modalidade E3. O método da Modalidade E1, sendo que R^3 é $C(O)OR^{5a}$.

[0170] Modalidade F. Um composto de fórmula 2, sendo que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2;

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $–NO_2$, e

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

[0171] Modalidade G. Um composto da Modalidade F, sendo que Q é Q^a.

[0172] Modalidade H. Um composto da Modalidade F, sendo que Q é Q^b.

[0173] Modalidade I. Um composto da Modalidade G ou H, sendo que R^1 é CF_3.

[0174] Modalidade J. Um composto da Modalidade 1, sendo que

cada R^2 é independentemente halogênio ou haloalquila C_1-C_6;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquiila C_1-C_6, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado, de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5;

cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 ou –CN; ou Q^2; e

cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

[0175] Modalidade K. Um composto da Modalidade J, sendo que

cada R^3 é independentemente halogênio, -C(=W)N(R^4)R^5,

-C(=W)OR^5, -CN ou –OR^{11}.

[0176] Modalidade AA. O método descrito na Descrição Resumida da Invenção para preparar um composto de fórmula 1 compreendendo contatar um composto de fórmula 2 com hidroxilamina na presença de uma base, em que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2;

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou –NO_2, e

[0177] Modalidade BB. O método da Modalidade AA, sendo que

R^1 é CF_3;

Z é fenila opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2;

Ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 (isto é, meta ou para) do anel fenila; e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_3, haloalquila C_1-C_3, haloalcóxi C_1-C_3, alquiltio ou –CN.

[0178] Modalidade CC. O método da Modalidade BB, sendo que Q é Q^a.

[0179] Modalidade DD. O método da Modalidade CC, sendo que

Q^a é fenila substituída com um Q^1 ligado na posição 4 do anel fenila, dito anel fenila ainda opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel heteroaromático de 5 membros opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e C(=O)OR^5; e

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, ou –CN.

[0180] Modalidade EE. O método da Modalidade DD, sendo que

Q^1 é um anel pirazol ou triazol opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN e $-C(=W)N(R^4)R^5$;

um R^3 é Cl, CH_3 ou –CN e é ligado na posição 3 do anel fenila adjacente a Q^1;

R^4 é H; e

R^5 é H; ou alquila C_1-C_3, ciclopropila ou ciclopropilmetila, cada um opcionalmente substituído com halogênio e ainda opcionalmente substituído com 1 ou 2 CH_3.

[0181] Modalidade FF. O método da Modalidade BB, sendo que Q é Q^b.

[0182] Modalidade GG. O método da Modalidade FF, sendo que

Q^b é 1-naftalenila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3.

[0183] Modalidade HH. O método da Modalidade GG, sendo que

um R^3 é halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-c(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ ou $-NO_2$, e dito R^3 é ligado na posição 4 do anel naftaleno;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

R^5 é alquila C_1-C_6, substituída com um substituinte selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 e Q^2;

Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios; e

R^{11} é H, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6,.

[0184] Modalidade II. O método da Modalidade HH, sendo que

Q^b é 1-naftalenila substituída com um R^3 ligado na posição 4 do anel naftaleno;

R^3 é $-C(=O)N(R^4)R^5$;

R^4 é H; e

R^5 é alquila C_1-C_2 substituída com haloalquilaminocarbonila C_2-C_7.

[0185] Modalidade JJ. Um composto de fórmula 2, sendo que

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2;

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $-NO_2$, e

R^1 e Q são como definidos na Descrição Resumida da Invenção.

[0186] Modalidade KK. Um composto da Modalidade JJ, sendo que

R^1 é CF_3;

Z é fenila opcionalmente substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2;

ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 (isto é, meta ou para) do anel fenila; e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_3, haloalquila C_1-C_3, haloalcóxi C_1-C_3 ou –CN.

[0187] Modalidade LL. Um composto da Modalidade KK, sendo que Q é Q^a.

[0188] Modalidade MM. Um composto da Modalidade LL, sendo que

Q^a é fenila substituída com um Q^1 ligado na posição 4 do anel fenila, dito anel fenila ainda opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel heteroaromático de 5 membros opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, -CN, -(C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5; e

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, ou –CN.

[0189] Modalidade NN. Um composto da Modalidade MM, sendo que

Q^1 é um anel pirazol ou triazol opcionalmente substituído com um ou dois substituintes independentemente selecionados de halogênio, -CN e –C(=W)N(R^4)R^5|;

Um R^3 é Cl, CH_3 ou –CN e é ligado na posição 3 do anel fenila adjacente a Q^1;

R^4 é H; e

R^5 é H; ou alquila C_1-C_3, ciclopropila ou ciclopropilmetila, cada um opcionalmente substituído com halogênio e ainda opcionalmente substituído com 1 ou 2 CH_3.

[0190] Modalidade OO. Um composto da Modalidade KK, sendo que Q é Q^b.

[0191] Modalidade PP. Um composto da Modalidade OO, sendo que

Q^b é 1-naftalenila substituída com um ou dois substituintes independentemente selecionados de R^3.

[0192] Modalidade QQ. Um composto da Modalidade PP, sendo que

um R^3 é halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6,

-$N(R^4)R^5$, -$C(=W)OR^5$, -CN, -OR^{11} ou $–NO_2$, e dito R^3 é ligado na posição 4 do anel naftaleno;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

R^5 é alquila C_1-C_6, substituída com um substituinte selecionado de hidróxi, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 e Q^2;

Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios; e

R^{11} é H, alquenila C_2-H_6, alquinila C_2-H_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6.

[0193] Modalidade RR. Um composto da Modalidade QQ, sendo que

Q^b é 1-naftalenila substituída com um R^3 ligado na posição 4 do anel naftaleno;

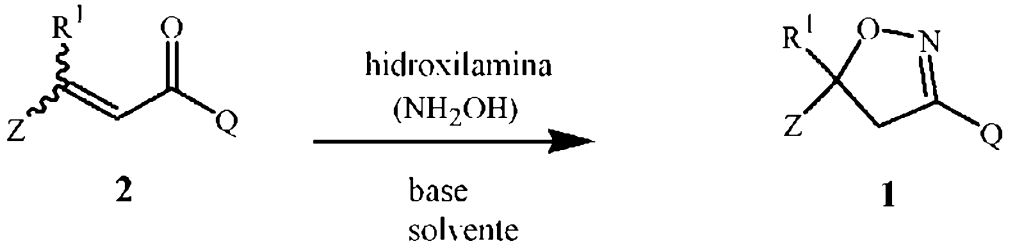
R^3 é $–C(=O)N(R^4)R^5$;

R^4 é H; e

R^5 é alquila C_1-C_2 substituída com haloalquilaminocarbonila C_2-C_7.

[0194] Nos seguintes Esquemas 1 a 8 as definições de R^1, R^2, R^4, R^5, Z e Q nos compostos de fórmula 1 até 9 são como definidas acima no Descrição Resumida da Invenção e descrição das Modalidades, a menos que indicado ao contrário. As fórmulas 1ª, 1b, 1c e 1d são subconjuntos da fórmula 1.

ESQUEMA 1



2 1

[0195] Como mostrado no esquema 1, de acordo com o método desta invenção um composto de fórmula 2 é contatado com hidroxilamina e uma base para formar um composto 5-haloalquil-4,5-diidroisoxazol de fórmula 1.

[0196] A hidroxilamina pode ser gerada a partir de um sal de ácido mineral tal como sulfato de hidroxilamina ou cloreto de hidroxilamina por tratamento com uma base em um solvente apropriado, ou pode ser obtida comercialmente como solução aquosa a 50%. Neste método, antes do contato com uma enona de fórmula 2, hidroxilamina, ou um sal de ácido mineral da mesma, é tipicamente contatada com uma base. Quando um sal de ácido mineral de hidroxilamina é usado, a base é contatada em uma quantidade em excesso da quantidade necessária para converter o sal de ácido mineral de hidroxilamina em hidroxilamina. A base não é consumida na reação do esquema 1, e parece agir como um catalisador para a ciclização desejada. A desprotonação da hidroxilamina com uma base antes do contato com uma enona de fórmula 2 é necessária para obter bons rendimentos, porque na ausência da base de reação de hidroxilamina com enonas pode dar produtos diferentes dos compostos de fórmula 2. Consequentemente, embora frequentemente cerca de um equivalente molar de base (além de qualquer base usada para converter o sal de ácido mineral de hidroxilamina em hidroxilamina) seja usado com relação à hidroxilamina, menos do que um equivalente molar de base pode dar resultados excelentes. Mais do que um equivalente molar (por exemplo, até cerca de 5 equivalentes molares) de base

com relação à hidroxilamina pode ser usado, com a condição de que a base em excesso não reaja com a enona de fórmula 2 ou o isoxazol de fórmula 1.

[0197] Um excesso molar de um a três equivalentes de hidroxilamina com relação à enona de fórmula 2 pode ser usado. Para assegurar o custo efetivo, completo e a conversão eficaz da enona de fórmula 2 no isoxazol de fórmula 1, de um modo apropriado para produção em grande escala, entre cerca de um e cerca de dois equivalentes molares de hidroxilamina com relação à enona de fórmula 2 é tipicamente verificado ser o máximo possível.

[0198] Bases apropriadas podem incluir, mas não estão limitadas a, alcóxidos de metal alcalino tal como metóxido de sódio, carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio, hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, e bases orgânicas. Bases orgânicas preferidas são bases de amina tendo pelo menos um par de elétrons livres disponíveis para protonação tal como piridina, trietilamina ou N,N-diisopropiletilamina. Bases mais fracas tal como piridina podem ser usadas, mas bases mais fortes que desprotonam eficazmente a hidroxilamina, tal como um alcóxido de metal alcalino ou um hidróxido de metal alcalino, tipicamente fornecem resultados melhores. Em razão de a água ser um solvente especialmente útil para desprotonar hidroxilamina, bem como formar hidroxilamina de seus sais, as bases compatíveis com água são de particular atenção. Exemplos de bases fortes que são solúveis e compatíveis com água são hidróxidos de metal alcalino. Hidróxido de sódio é preferido, por é barato e opera bem para desprotonar hidroxilamina, desse modo formando o sal de sódio de hidroxilamina em solução aquosa. Os alcóxidos de metal alcalino são frequentemente usados em solução em um alcanol inferior, frequentemente o alcanol correspondendo ao alcóxido.

[0199] O método do esquema 1 é conduzido na presença de um

solvente apropriado. Para melhores resultados, o solvente deve ser inerte na base e hidroxilamina, e deve ser capaz de dissolver na enona de fórmula 2. Solventes orgânicos apropriados incluem alcoóis, éteres, nitrilas ou hidrocarbonetos aromáticos. Solventes miscíveis com água tais como álcoois (por exemplo, metanol, isopropanol), éteres (por exemplo, tetraidrofurano) ou nitrilas (por exemplo, acetonitrila) operam bem com bases de hidróxido de metal alcalino. Os solventes que são não-nucleofílicos (por exemplo, éteres e nitrilas) frequentemente fornecem os melhores resultados. Particularmente, quando um solvente único é usado, os solventes mais preferidos são tetraidrofurano e acetonitrila.

[0200] Alternativamente, pode ser mais desejável conduzir a reação usando uma mistura de dois solventes formados contatando uma solução da enona de fórmula 2 em um solvente tal como tetraidrofurano ou acetonitrila com uma solução de hidroxilamina e uma base tal como hidróxido de sódio em um segundo solvente, que age como o co-solvente na mistura de solvente. A água é particularmente útil como um co-solvente, em razão dos sais de ácido mineral de hidroxilamina e as bases de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio serem particularmente solúveis em água. A geração rápida de hidroxilamina a partir de seu sal de ácido mineral e subseqüente desprotonação de hidroxilamina facilitada por água, e a solubilidade e estabilidade da espécie desprotonada em água são especialmente desejáveis. Na produção em grande escala, soluções em vez de suspensões são preferidas, porque elas são mais fáceis de manipular e transferir em equipamento de processo. Quando a água é o co-solvente, o outro solvente é tipicamente um solvente miscível com água tal como tetraidrofurano ou acetonitrila.

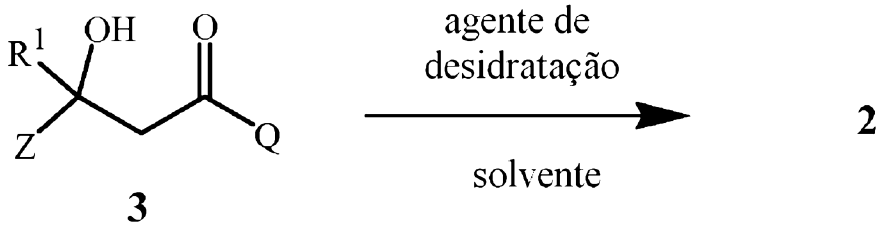
[0201] Outros solventes hidroxílicos altamente polares tais como alcanóis inferiores (por exemplo, metanol, etanol) também são particularmente

úteis como co-solventes, porque, como a água, eles dissolvem prontamente os sais de ácido mineral de hidroxilamina e hidróxidos de metal alcalino. Alcanóis inferiores podem dar melhores resultados do que água como um co-solvente quando o outro solvente não é miscível com água, por exemplo, éter terc-butil metílico. Quando um alcanol inferior é usado como um co-solvente, particularmente com outro solvente que não é miscível com água, a base adicionada é frequentemente um alcóxido de metal alcalino em vez de um hidróxido de metal alcalino.

[0202] Contanto que a base esteja presente para desprotonar hidroxilamina, a hidroxilamina, a base e a enona de fórmula 2 podem ser contatadas em uma variedade de modos no método do esquema 1. Por exemplo, uma mistura formada de hidroxilamina e a base (tipicamente em solvente tal como água) pode ser adicionada à enona de fórmula 2 (tipicamente em um solvente tal como tetraidrofurano ou acetonitrila). Alternativamente, a hidroxilamina e a base podem ser simultaneamente adicionadas separadamente à enona de fórmula 2. Em outra modalidade, a enona de fórmula 2 (tipicamente em um solvente tal como tetraidrofurano ou acetonitrila) pode ser adicionada a uma mistura formada da hidroxilamina e a base (tipicamente em um solvente como água). Nestas modalidades exemplares, outras combinações de solventes podem ser usadas, por exemplo, metanol com éter terc-butil metílico em vez de água com tetraidrofurano ou acetonitrila.

[0203] O método do esquema 1 pode ser conduzido em uma temperatura de reação entre cerca de 0 a 150°C, ou mais, convenientemente entre 20 e 40°C. O produto de fórmula I é isolado pelos métodos usuais conhecidos dos versados na técnica, incluindo extração e cristalização.

ESQUEMA 2



[0204] Os compostos de fórmula 2 podem ser preparados por desidratação dos compostos de fórmula 3 como mostrado no esquema 2 de acordo com o método geral de Sosnovskikh *et al.*, J. Org. Chem. USSR/(Eng. Trans.), 1992, 28, 420.

[0205] Este método envolve a adição em porções de um agente de desidratação tal como cloreto de tionila a uma mistura de um composto de fórmula 3 e uma base em um solvente orgânico tal como tolueno para fornecer um composto de fórmula 2. Cerca de dois equivalentes molares de cloreto de tionila com relação ao composto de fórmula 3 são tipicamente requeridos para níveis altos de conversão ao composto de fórmula 2.

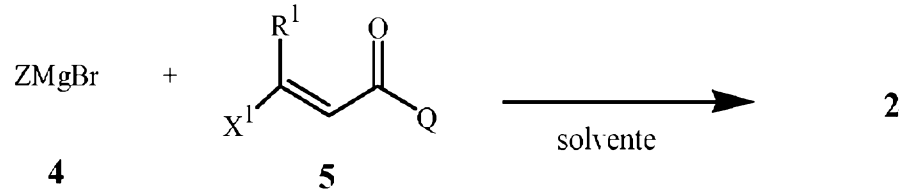
[0206] Bases úteis no método do esquema 2 incluem bases de amina tal como piridina. Cerca de três equivalentes molares de piridina com relação ao composto de fórmula 3 são tipicamente necessários para obter a conversão do composto de fórmula 3 ao composto de fórmula 2.

[0207] O método do esquema 2 é geralmente conduzido usando uma temperatura de reação na faixa de cerca de 50 a cerca de 80°C, mais comumente na faixa de cerca de 60 a cerca de 65°C. Após a mistura de reação ser tratada com água para remover os sais, o produto pode ser isolado pelos métodos usuais conhecidos dos versados na técnica tal como extração e cristalização.

[0208] Como mostrado no esquema 3, os compostos de fórmula 2 também podem ser preparados a partir das reações de adição-eliminação de reagentes organometálicos tal como reagentes de Grignard de fórmula 4 com

β-haloenonas de fórmula 5.

ESQUEMA 3

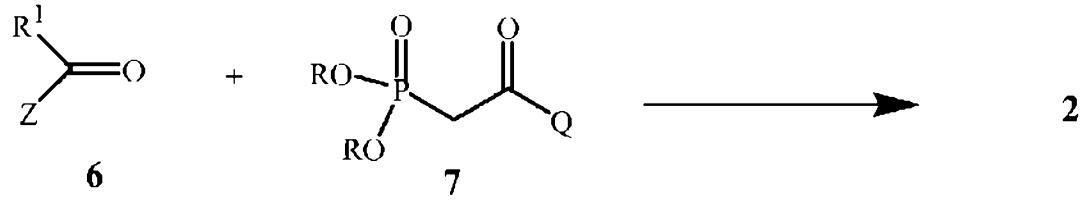


em que X^1 é uma amina secundária ou halogênio

[0209] A reação pode ser realizada em uma variedade de solventes incluindo tetraidrofurano, éter dietílico, dioxano ou cloreto de metileno, e está na faixa de temperatura ótima de cerca de -78°C até a temperatura de refluxo do solvente. Os procedimentos gerais para ad adições de reagentes de Grignard a enaminas e haloenonas estão bem documentados na literatura química; ver, por exemplo, Jeong *et al.*, Journal of Fluorine Chemistry 2004, 125, 1629-1638, bem como referência citadas no mesmo. O método do esquema 3 é ilustrado no exemplo de referência 1, etapa B.

[0210] Alternativamente, como mostrado no esquema 4, um composto de fórmula 2 pode ser formado por condensação de uma cetona de fórmula 6 com um composto fosfonato de fórmula 7 de acordo com a modificação de Wadsworth-Emmons da reação de Wittig.

ESQUEMA 4



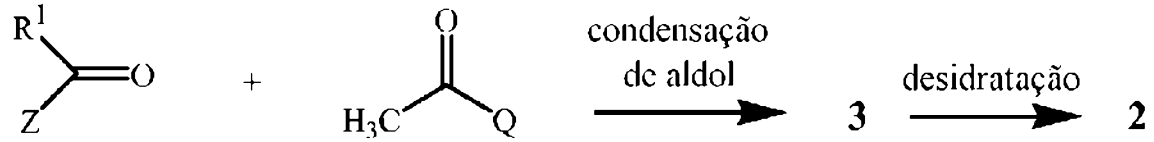
em que R é, por exemplo, metila ou etila

[0211] Neste método, o composto fosfonato de fórmula 7 é desprotonado com uma base tal como piridina, trietilamina, NaH, $NaHCO_3$ ou lítio diisopropilamida (LDA) em um solvente tal como tetraidrofurano, éter dietílico, dioxano ou cloreto de metileno para formar um intermediário de ilida, e

acetona de fórmula 6 é adicionada para fornecer um composto de fórmula 2. As temperaturas ótimas estão na faixa de cerca de 0°C até a temperatura de refluxo. As condições de reação gerais da reação de Wittig estão bem documentadas na literatura química. Por exemplo, ver Dull *et al.*, J. Org. Chem. 1967, 32, 1622-1623.

[0212] Uma ampla variedade de métodos existe para a preparação de compostos β-hidroxicetona de fórmula 3. Por exemplo, as cetonas podem ser combinadas sob condições acídicas, ou mais comumente básicas, para fornecer os compostos de fórmula 3. A condensação de aldol é estudada extensamente (por exemplo, Organic Reactions, 1968, 16, 1), e uma faixa ampla de condições é usada para obter esta transformação. Esta reação é ilustrada no esquema 5.

ESQUEMA 5



6 **8**

[0213] Algumas das condições geralmente empregadas na condensação de aldol podem ser impedidas pela reatividade dos compostos de fórmula 6 (por exemplo, sendo que R^1 é CF_3) e compostos de fórmula 3 (por exemplo, sendo que R^1 é CF_3) com nucleófilos. Um composto de fórmula 3 sendo que R^1 é CF_3 pode ser preparado pela adição de uma base não-nucleofílica tal como hidreto de lítio (Sosnovskikh *et al.*, J. Org. Chem. USSR (Eng. Trans), 1992, 28, 420), ou carbonato de potássio a uma mistura de uma cetona de fórmula 6 e uma cetona de fórmula 8 em um solvente orgânico não-nucleofílico apropriado tal como tetraidrofurano, hexanos, tolueno, ou acetonitrila. Geralmente, mais do que um equivalente molar de base com relação à cetona de fórmula 8 foi usado.

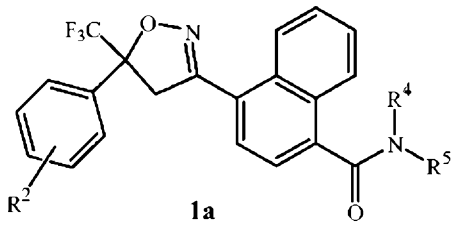
[0214] Alternativamente, pequenas trocas nas condições de reação podem ser usadas para preparar os compostos de fórmula 2 diretamente dos compostos de fórmula 6 e os compostos de fórmula 8. Condições apropriadas, por exemplo, tal como tratamento com uma mistura compreendendo carbonato de potássio e acetonitrila a cerca de 82°C, podem ser usadas para preparar os compostos de fórmula 2. Os compostos de fórmula 2 também podem ser preparados a partir dos compostos de fórmula 6 e dos compostos de fórmula 8 por tratamento com hidróxido de cálcio em N,N-dimetilformamida e éter terc-butil metílico, e então aquecendo a mistura em refluxo com remoção azeotrópica de água. Estas reações são geralmente conduzidas nas faixas de temperatura de cerca de 25°C até o ponto de ebulição do(s) solvente(s).

[0215] Se a reação é conduzida usando uma base tal como lítio diisopropilamida ou lítio bis(trimetilsilil)amida, que pode reagir com os compostos de fórmula 6, sendo que R^1 é CF_3 (Gosselin *et al.*, Organic Letters 2005, 7, 355), a ordem da adição dos componentes da reação torna-se importante. A ordem mais preferida de adição é a adição medida de uma cetona de fórmula 8 a uma base tal como lítio diisopropilamida a cerca de -78°C em um solvente tal como tetraidrofurano. O enolato formado pode então ser contatado com um composto de fórmula 6 a cerca de -78°C para dar o composto desejado de fórmula 3. O produto pode ser isolado por métodos bem conhecidos a um versado na técnica tal como extração, cristalização, etc.

[0216] As cetonas de fórmula 6 e fórmula 8 podem ser preparadas pelos numerosos métodos descritos na literatura geral.

[0217] Em outro aspecto da presente invenção, certos compostos de fórmula I (por exemplo, os compostos de fórmula 1 sendo que Q é Q^b e Q^b é 1-naftalenila substituída na posição 4 com $-C(=O)OR^5$) preparados pelo método do esquema 1, são úteis para preparar os compostos de fórmula 1a,

que são particularmente úteis como inseticidas.

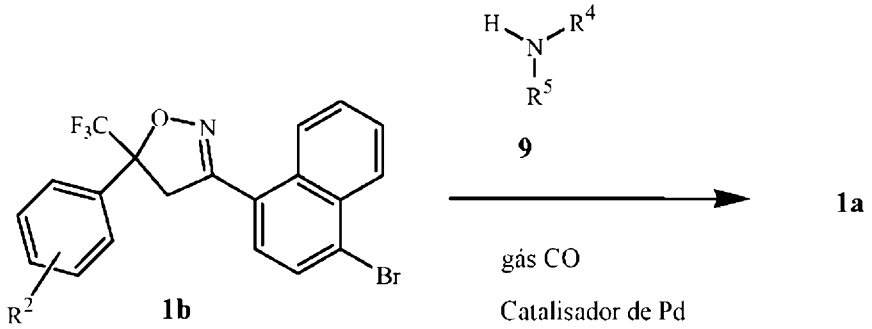


1a

sendo que R^2, R^4 e R^5 são como definidos na Descrição Resumida da Invenção. Uma variedade de vias são possíveis para a preparação dos compostos de fórmula 1a dos compostos de fórmula 1.

[0218] Como salientado no esquema 6, um tal método envolve a aminocarbonilação de um composto de fórmula 1b com um composto amina substituída apropriado, de fórmula 9, sendo que R^2, R^4 e R^5 são definidos no Descrição Resumida da Invenção.

ESQUEMA 6



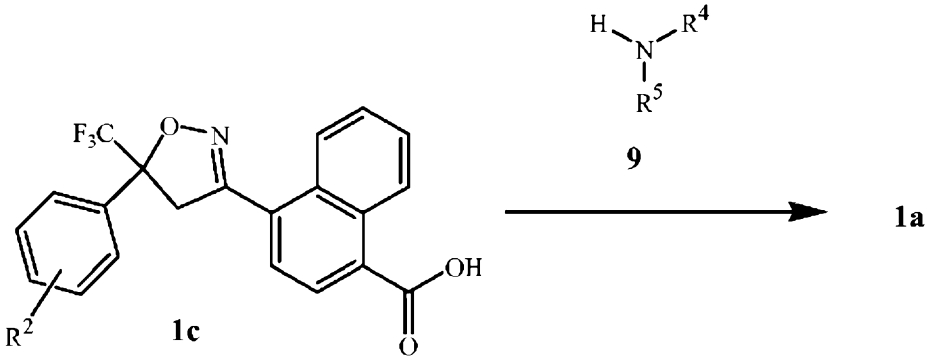
[0219] Esta reação é tipicamente realizada com um brometo de arila de fórmula 1b na presença de um catalisador de paládio sob uma atmosfera de CO. O catalisador de paládio usado para o presente método compreende tipicamente paládio em um estado de oxidação formal tanto de 0 (isto é, Pd(0) como 2 (isto é Pd(II)). Uma ampla variedade de compostos e complexos contendo paládio, úteis como catalisadores no método do esquema 6, inclui $PdCl_2(PPh_3)_2$ (dicloreto de (bis(trifenilfosfino)paládio (II), $Pd(PPh_3)_4$ (tetracis(trifenilfosfino)paládio (0)), Pd(C5H7O2)2 (acetilacetonato de paládio (II)), $Pd_2(dba)_3$ (tris(dibenzilidenoacetona) dipaládio (0)), e [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaládio (II). O método do esquema 6 é

geralmente conduzido em uma fase líquida, e consequentemente para ser mais eficaz o catalisador de paládio tem de preferência boa solubilidade na fase líquida. Solventes úteis incluem, por exemplo, éteres tal como 1,2-dimetoxietano, amidas tal como N,N-dimetilacetamida, e hidrocarbonetos aromáticos não-halogenados tal como tolueno.

[0220] O método do esquema 6 pode ser conduzido em uma ampla faixa de temperaturas, na faixa de cerca de 25 a cerca de 150°C. De nota são as temperaturas de cerca de 60 a cerca de 110°C, que tipicamente fornecem taxas de reação rápidas e altos rendimentos do produto. Os métodos e procedimentos gerais para aminocarbonilação com um brometo de arila e uma amina são bem conhecidos na literatura; ser, por exemplo, H. Horino *et al.*, Synthesis 1989, 715; e J.J. Li, G.W. Gribble, editores, Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist, 2000.

[0221] Outro método de preparar os compostos de fórmula 1a é mostrado no esquema 7. Neste método, um ácido carboxílico de formule 1e é copulado com um composto amina apropriadamente substituído de fórmula 9.

ESQUEMA 7

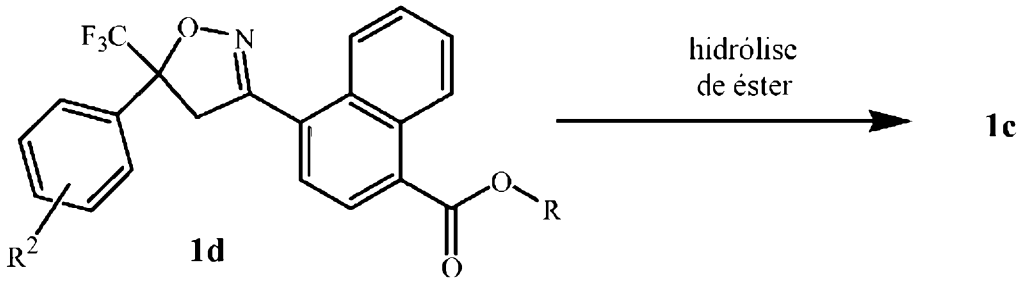


[0222] Esta reação é geralmente realizada na presença de reagente de copulação por desidratação tal como diciclo-hexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico ou carbonil diimidazol na presença de uma base tal como trietilamina, piridina, 4-(dimetilamino)piridina ou N,N-diisopropiletilamina em um

solvente aprótico anidro tal como diclorometano ou tetraidrofurano, em uma temperatura tipicamente entre 25 e 70°C.

[0223] Os compostos de fórmula 1e podem ser preparados por hidrólise de ésteres de fórmula 1d, sendo que R^5 é metila ou etila, como mostrado no esquema 8.

ESQUEMA 8



em que R é metila ou etila

[0224] No método do esquema 8, um éster de fórmula 1d é convertido em um ácido carboxílico correspondente de fórmula 1c pelos procedimentos gerais bem conhecidos na arte. Por exemplo, o tratamento de um éster metílico ou etílico de fórmula 1d com hidróxido de lítio aquoso em tetraidrofurano, seguido por acidulação, dá o ácido carboxílico correspondente de fórmula 1c.

[0225] Reconhece-se que alguns reagentes e condições de reação descritos acima para preparar os compostos de fórmula 1 podem não ser compatíveis com certas funcionalidades presentes nos intermediários. Nestes casos, a incorporação de sequências de proteção/desproteção ou intraconversões de grupos funcionais na síntese ajudará a obter os produtos desejados. O uso e escolha dos grupos de proteção serão evidentes a um versado em síntese química (ver, por exemplo, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: New York, 1991). Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que, em alguns casos, após a introdução de um dado reagente como é descrito em qualquer esquema

individual, pode ser necessário realizar outras etapas sintéticas de rotina não descritas em detalhe para completar a síntese dos compostos de fórmula 1. Uma pessoa versada na técnica também reconhecerá que pode ser necessário realizar uma combinação das etapas ilustradas nos esquemas acima em uma ordem diferente da sugerida pela sequência particular apresentada para preparar os compostos de fórmula 1.

[0226] Um versado na técnica também reconhecerá que os compostos de fórmula 1 e os intermediários descritos aqui podem ser submetidos a várias reações eletrofílicas, nucleofílicas, radicais, organometálicas, de oxidação e de redução para adicionar substituintes ou modificar os substituintes existentes.

[0227] Sem outra elaboração, acredita-se que um versado na técnica usando a descrição precedente pode utilizar a presente invenção em sua mais completa extensão. Os seguintes exemplos de síntese, consequentemente, devem ser elaborados como meramente ilustrativos, e não limitando a descrição em qualquer modo quaisquer que sejam. As etapas nos seguintes Exemplos de Síntese ilustram o procedimento para cada etapa em uma transformação sintética global, e o material de partida para cada etapa não pode ter necessariamente sido preparado por um teste preparativo particular cujo procedimento é descrito em outros exemplos ou etapas. As percentagens estão em peso, exceto para misturas de solventes cromatográficas ou quando de outro modo indicado. As partes e percentagens para as misturas de solventes cromatográficas estão em volume a menos que indicado ao contrário. Os espectros de ^{1}H RMN são descritos em ppm no campo descendente de tetrametilsilano; “s” significa singleto, “d” significa dubleto, “t” significa tripleto, “q” significa quarteto, “ABq” significa quarteto AM, “m” significa multipleto, “dd” significa dubleto de dubletos, “dt” significa dubleto de tripletos e “br” significa amplo. O símbolo “~” significa aproximadamente.

LCMS refere-se à cromatografia líquida-espectrometria de massa.

EXEMPLO DE SÍNTESE 1

PREPARAÇÃO DE 1-(4-BROMO-3-METILFENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 4-BROMO-N-METÓXI-N,3-DIMETILBENZAMIDA

[0228] Uma suspensão agitada de ácido 4-bromo-3-metilbenzóico (15 g, 69,0 mmol) em cloreto de tionila (60 ml) foi usada em refluxo durante 2 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O cloreto de acila residual foi dissolvido em diclorometano (300 ml) e adicionado a uma solução agitada de hidrocloreto de N,O-dimetil-hidroxilamina (7,2 g, 72,0 mmol) e piridina (16,8 ml, 207,0 mmol) em diclorometano (450 ml) a -20°C. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante a noite e então lavada com solução de carbonato de potássio aquosa 1M. A solução aquosa foi extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram concentrados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando 50% de acetato de etila/hexanos como eluente para dar o produto titular como um óleo amarelo pálido (18,71 g, 69,0 mmol, rendimento 100%).

[0229] ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7,55 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 1-(4-BROMO-3-METILFENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

[0230] A uma solução agitada de diisopropilamina (11,1 ml, 83,3 mmol) em tetraidrofurano (100 ml) a -78°C foi adicionado n-BuLi 2,5M em hexanos (33,31 ml, 83,3 mmol). A mistura de reação foi deixada aquecer a 0°C, agitada durante 20 minutos, e então resfriada para -78°C. 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (6,78 g, 38,7 mmol) foi adicionado à mistura de reação, que foi agitada durante 30 minutos. Então, uma solução de 4-bromo-N-metóxi-N,3-

dimetilbenzamida (isto é, o produto titular da etapa A) (5,0 g, 19,4 mmol) em tetraidrofurano (20 ml) foi adicionada à mistura de reação a -78ºC, que foi então aquecida a 0ºC. Água (25 ml) foi adicionada à mistura, que foi então agitada durante 1 hora a 0ºC. A mistura de reação foi extraída com éter e concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo oleoso foi purificado por cromatografia sobre sílica gel para dar uma mistura de 3-[bis-(1-metiletil)amino]-1-(4-bromo-3-metillfenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona e 1-(4-bromo-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-(metoximetilamino)-2-buten-1-ona (relação 2,5:1 por LCMS) (6,55 g, aproximadamente 92% de rendimento) como um óleo laranja brilhante.

[0231] Esta mistura bruta (3 g, aproximadamente 8,5 mmol) foi diluída com tetraidrofurano (40 ml) e resfriada para -78ºC, e brometo de 3,5-diclorofenilmagnésio (0,5 M em tetraidrofurano) (51 ml, 25,5 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas, então resfriada bruscamente com uma solução aquosa de cloreto de amônio saturado, e extraída com éter dietílico. A solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida, e o óleo residual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando 10% de acetato de etila/hexanos como eluente para dar o produto titular como um óleo amarelo (3,24 g, rendimento 87%).

EXEMPLO SÍNTESE 2

PREPARAÇÃO DE 1-(4-BROMO-1-NAFTALENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 1-(4-BROMO-1-NAFTALENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDRÓXI-1-BUTANONA

[0232] Diisopropilamida de lítio (Aldrich Chemical Company, 2M em tetraidrofurano/ etilbenzeno, 4 ml, 7,94 mmol) foi adicionado a tetraidrofurano (4 ml) a -78ºC. Uma solução de 1-(4-bromo-1-naftalenil)etanona

(1,8 g, 7,22 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) foi adicionada em gotas à mistura.

[0233] Quando a adição estava completa, a mistura foi agitada durante 30 minutos a -78°C. Então uma solução de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona (1,75 g, 7,20 mmol) em tetraidrofurano (4 ml) foi adicionada em gotas à mistura a uma taxa tal que a temperatura da mistura de reação não excedeu -55°C. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 120 min. A mistura foi então adicionada em ácido clorídrico 1N (100 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). Os extratos combinados foram secados e evaporados. Cromatografia sobre sílica gel (eluído com acetato de etila/hexanos 1:9) e a cristalização de hexanos deu o produto titular como um sólido branco (1,1 g, rendimento 40%) fundindo a 74,5-75°C (após recristalização de hexanos).

[0234] IR (nujol) 3409, 1684, 1569, 1505, 1407, 1343, 1170, 1141, 1121 cm^{-1}.

[0235] ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,38-8,30 (m, 2H), 7,90 (d, J=7m7 Hz, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 7,36 (t, J=1,8 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,87 (1/2ABq, J= 17,1 Hz, 1H), 3,80 (1/2ABq, J=17,1 Hz, 1H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 1-(4-BROMO-1-NAFTALENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

[0236] Uma solução de cloreto de tionila (9,5 g, 4,46 mmol) em tolueno (2 ml) foi adicionada em gotas ao produto da etapa A (1,1 g, 2,23 mmol) em tolueno (10 ml) a 65°C. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, e então despejada em ácido clorídrico 1N (50 ml). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 25 ml). Os extratos combinados foram secados e evaporados para dar o produto titular como um óleo (1,0 g, rendimento 95%).

[0237] ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,16-9,13 (m, ~0,23 H), 8,51-8,45 (m, ~0,77 H), 8,40-8,39 (d, ~0,23 H), 8,30-8,26 (m, 0,77 H), 7,91-6,99 (m, 8H).

EXEMPLO DE SÍNTESE 3

PREPARAÇÃO DE 1-(3-BROMO-4-FLUOROFENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 1-(3-BROMO-4-FLUOROFENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-3-HIDRÓXI-1-BUTANONA

[0238] Diisopropilamida de lítio (Aldrich Chemical Company, 2M em tetraidrofurano/ etilbenzeno 10,18 ml, 20,36 mmol) foi adicionado a tetraidrofurano (8 ml) a -78°C. Uma solução de 1-(3-bromo-4-fluorofenil)etanona (4,01 g, 18,47 mmol) em tetraidrofurano (8 ml) foi adicionada em gotas à mistura. Quando a adição estava completa, a mistura foi agitada a -78°C durante 30 minutos. Então, uma solução de 1-(3,5-diclorofenil)-2,2,2-trifluoroetano (4,50 g, 18,52 mmol) em tetraidrofurano (8 ml) foi adicionada em gotas à mistura, assim a temperatura da mistura de reação não excedeu -60°C. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada a -78°C durante 60 minutos. A mistura foi deixada aquecer a 0°C e então despejada em ácido clorídrico 1N (100 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x100 ml) e os extratos combinados foram secados e evaporados. Cromatografia do resíduo sobre sílica gel (eluída com acetato de etila/hexanos 1:4) deu o produto titular como um sólido branco (3,32 g, rendimento 39%), fundindo a 134-135°C (após cristalização de acetato de etila/hexanos).

[0239] IR (nujol) 3466, 1679, 1591, 1571, 1346, 1252, 1236, 1213, 1185, 1159, 1142, 1054, 825, 803 cm^{-1}.

[0240] ^1H RMN ($CDCl_3$), δ 8,16 (dd, J=6,5, 2,2 Hz, 1H), 7,94-7,89 (m, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (t, J=8,2 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 3,80 (1/2 ABq, J=17,5 Hz, 1H), 3,65 (1/2 ABq, J=17,5 Hz, 1H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 1-(3-BROMO-4-FLUOROFENIL)-3-(3,5-DICLOROFENIL)-4,4,4-TRIFLUORO-2-BUTEN-1-ONA

[0241] A uma solução de cloreto de tionila (0,618 g, 5,52 mmol)

em tolueno (1 ml) foi adicionada uma mistura do produto da etapa A (1,2 g, 2,60 mmol) e piridina (0,41 g, 5,18 mmol) em tolueno (15 ml) a 60-65°C. Quando a adição estava completa, piridina (0,2 g, 2,53 mmol) foi adicionada incrementalmente à mistura de reação. Quando a adição estava completa, a mistura foi deixada resfriar em temperatura ambiente e então despejada em ácido clorídrico 1N (100 ml). A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 50 ml) e os extratos combinados secados e evaporados para dar o produto titular como um óleo (1,12 g, rendimento 97%).

[0242] IR (simples) 1681, 1588, 1561, 1492, 1399, 1282, 1211, 1185, 1139, 1048, 866, 822, 806, 709 cm^{-1}.

[0243] ^1H RMN ($CDCl_3$), δ 8,21-8,18 (m, ~0,18H), 8,06-8,03 (m, ~0,82H), 7,92-7,88 (m, ~0,18H), 7,80-7,76 (m, ~0,82H), 7,49-6,81 (m, 5H).

EXEMPLO DE SÍNTESE 4

PREPARAÇÃO DE 3-(4-BROMO-1-NAFTALENIL)-5-(3,5-DICLOROFENIL)-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL) ISOXAZOL

[0244] A uma solução de sulfato de hidroxilamina (0,18 g, 1,10 mmol) em água (1 ml) foi adicionada uma solução de carbonato de sódio (0,7 g, 6,6 mmol) em água (2 ml). A mistura resultante foi adicionada a uma solução do produto do exemplo de síntese 2, etapa B (0,7 g, 1,48 mmol) em isopropanol (11 ml). /a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Uma outra porção da mistura de sulfato de hidroxilamina (0,18 g, 1,09 mmol), carbonato de sódio (0,7 g, 6,6 mmol) e água (3 ml) foi preparada como antes e então adicionada à mistura de reação. Após agitar durante mais 24 horas, a mistura foi despejada em água (25 ml), e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2x25 ml). Os extratos combinados foram secados e evaporados sob pressão reduzida. Cromatografia de resíduo sobre sílica gel (eluída com hexanos/éter, 9:1) deu o produto titular como um sólido branco (0,35 g, 48%) fundindo a 131-132°C (após recristalização a partir de

hexanos).

[0245] IR (nujol) 1591, 1569, 1508, 1426, 1329, 1303, 1280, 1261, 1191, 1170, 1127, 1011, 898, 821, 801 cm^{-1}.

[0246] ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 8,92-8,88 (m, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,57 (d, J=1,3 Hz, 2H), 7,46 (d, J=2 Hz, 1H), 7,37 (d, J=7,7 Hz), 4,27 (1/2 ABq, J=17,1 Hz, 1H), 3,90 (1/1 ABq, J=18,1 Hz, 1H).

EXEMPLO DE SÍNTESE 5

PREPARAÇÃO DE 3-(3-BROMO-4-FLUOROFENIL)-5-(3,5-DICLOROFENIL)-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL) ISOXAZOL

[0247] Hidróxido de sódio aquoso (50%, 1,36 g, 17,0 mmol) foi adicionado a uma solução de sulfato de hidroxilamina (0,70 g, 4,26 mmol) em água (8 ml). Quando a mistura resfriou em temperatura ambiente, foi adicionada a uma solução do produto do exemplo de síntese 3, etapa B (1,8 g, 4,07 mmol) em tetraidrofurano (20 ml). Após a adição estar completa, a mistura foi agitada durante 20 minutos. A mistura foi despejada em água (150 ml), e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2x100 ml). Os extratos combinados foram secados e evaporados. A cristalização a partir de hexanos deu o produto titular como um sólido branco indefinido (1,44 g, 77%) fundindo a 132-132,5°C (após recristalização a partir de hexanos).

[0248] IR (nujol) 1570, 1500, 1422, 1407, 1341, 1302, 1274, 1179, 1166, 1118, 1012, 913, 862, 822, 801 cm^{-1}.

[0249] 1H RMN ($CDCl_3$) δ 7,86 (dd, J=6,3, 2,4 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,50 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,44-7,43 (m, 1H), 7,19 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,05 (1/2 ABq, J=17,4 Hz, 1H), 3,67 (1/2 ABq, J=17,1 Hz, 1H).

EXEMPLO DE SÍNTESE 6

PREPARAÇÃO DE 3-(4-BROMO-2-METILFENIL)-5-(3,5-DICLOROFENIL)-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL) ISOXAZOL

[0250] A uma solução agitada de 1-(4-bromo-2-metilfenil)-3-(3,5-

diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-2-buten-1-ona (200 mg, 0,45 mmol) em piridina (3 ml), em temperatura ambiente, foi adicionado hidrocloreto de hidroxilamina (47 mg, 0,68 mmol). A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura resultante foi resfriada em temperatura ambiente e então concentrada, e o óleo residual foi purificado por cromatografia sobre sílica gel usando acetato de etila/ hexanos 20:80 como eluente para dar o produto titular como um óleo amarelo pálido (50 mg, rendimento 24%).

[0251] ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 7,17-7,50 (m, 6H), 4,11 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 2,54 (s, 3H).

EXEMPLO DE SÍNTESE 7

PREPARAÇÃO DE 4-[5-[3-CLORO-5-(TRIFLUROMETIL)FENIL]-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL)-3-ISOXAZOLIL]-N-[2-OXO-2-[(2,2,2-TRIFLUOROETIL)AMINO]ETIL]-1-NAFTALENOCARBOXAMIDA

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE CLORETO DE 4-ACETIL-1-NAFTALENOCARBONILA

[0252] Cloreto de tionila (35,00 g, 0,29 mol) foi adicionado a ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (51,70 g, 0,24 mol) em tolueno (350 ml). A mistura foi aquecida a 90°C durante 8,5 horas. Após resfriar a 25°C, o solvente foi removido sob pressão reduzida para dar o produto titular como um sólido branco indefinido (55,1 g, rendimento 98,7%).

[0253] IR (nujol) 1758, 1681, 1515, 1352, 1282, 1245, 1218, 1190, 1117, 1053, 923, 762 cm^{-1}.

[0254] ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8,72-8,69 (m, 1H), 8,50 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,44-8,41 (m, 1H), 7,82 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,76-7,65 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 4-ACETIL-N-[2-OXO-[(2,2,2-TRIFLUOROETIL)AMINO]ETIL]-1-NAFTALENOCARBOXAMIDA

[0255] Uma solução de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (21,90 g, 0,14 mol) em 1,2-dicloroetano (80 ml) foi adicionada em gotas, durante 15 minutos, ao produto do exemplo de síntese 7, etapa A (32,50 g,

0,14 mol) em 1,2-dicloroetano (160 ml) em uma temperatura de 25 a 30°C. A mistura resultante foi ainda agitada durante 10 minutos a 25°C. Trietilamina (14,20 g, 0,14 mol) em 1,2-dicloroetano (80 ml) foi então adicionada em gotas durante 44 minutos a 25°C, e a mistura foi agitada ainda durante 20 min a 25°C. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em acetonitrila quente (50 ml). A mistura foi então resfriada para 25°C, e água (40 ml) foi adicionada em gotas. A mistura foi ainda resfriada para 0°C e filtrada. O sólido isolado foi lavado com água (100 ml) e secado durante a noite em um forno a vácuo (aproximadamente 16-33 kPa a 50°C) para fornecer o produto titular como um sólido branco indefinido (37, g, rendimento 75%), fundindo a 169-169°C.

[0256] IR (nujol) 3303, 3233, 3072, 1698, 1683, 1636, 1572, 1548, 1447, 1279, 1241, 1186, 1159 cm^{-1}.

[0257] ^1H RMN ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,95 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=6,5, 2 Hz, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

ETAPA C: PREPARAÇÃO DE 4-[3-[3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4,4,4-TRIFLURO-1-OXO-2-BUTEN-1-IL]-N-[2-OXO-2-[(2,2,2-TRIFLUOROMETIL) AMINO] ETIL]-1-NAFTALENOCARBOXAMIDA

[0258] Uma mistura do produto do exemplo de síntese 7, etapa B (10,00 g, 28,38 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (9,00 g, 32,5 mmol), hidróxido de cálcio (1,05 g, 14,2 mmol), N,N'-dimetilformamida (20 ml) e éter terc-butil metílico (32 ml) foi colocada em um vaso de reação equipado com termômetro. O vaso de reação foi conectado a uma coluna Oldershaw de dez placas, a saída da qual foi condensada e alimentada em um decantador inicialmente carregado com éter terc-butil metílico. Uma atmosfera de nitrogênio foi mantida no aparelho. A parte superior do decantador foi conectada para retornar o condensado da primeira placa da

coluna Oldershaw. Esta disposição assegurou que o éter terc-butil metílico úmido (contendo água dissolvida) não retornou do decantador para o vaso de reação. Uma válvula de drenagem no fundo do decantador permitiu a remoção do éter terc-butil metílico além da água do decantador. A mistura de reação foi aquecida para destilar o azeótropo de éter terc-butil metílico/água. Como o coletor do decantador continha uma quantidade de éter terc-butil metílico suficiente para dissolver toda a água formada pela reação, o condensado no coletor não separou em camadas contendo predominantemente água e predominantemente éter terc-butil metílico. Devido à mistura de reação conter inicialmente a maior parte de éter terc-butil metílico, a mistura ferveu a uma temperatura não excedendo muito o ponto de ebulição normal de éter terc-butil metílico (por exemplo, cerca de 65-70°C). A reação prosseguiu relativamente lentamente nesta temperatura, assim o condensado foi gradualmente drenado do coletor do decantador para remover éter terc-butil metílico. Como a concentração de éter terc-butil metílico diminuiu na mistura de reação, a temperatura da mistura em ebulição aumentou. O éter terc-butil metílico foi removido drenando o decantador até a temperatura da mistura de reação em ebulição alcançar cerca de 85°C. Para manter esta temperatura, o éter terc-butil metílico foi adicionado como necessário para compensar a perda de solvente a partir do aparelho. O tempo total a partir do início do aquecimento da mistura de reação até a destilação ser interrompida, não incluindo um período de paralisação durante a noite, foi cerca de 6 horas.

[0259] Para isolar o produto, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e adicionada a uma mistura de éter terc-butil metílico (50 ml) e ácido clorídrico 1N (100 ml). A fase orgânica foi separada, e heptano (60 ml) foi adicionado em gotas. A mistura foi filtrada para fornecer o produto titular como uma mistura de isômeros sólida branco indefinido (24 g, rendimento 81%), fundindo a 174,5-177°C.

[0260] IR (nujol) 3294, 1697, 1674, 1641, 1541, 1441, 1364, 1313, 1275, 1246, 1163, 1194 cm^{-1}.

[0261] ^1H RMN ($CD_3S(=O)CD_3$): (isômero maior) 8,91 (t, J=6,2 Hz, 1H), 8,73)t, J=6,4 Hz, 1H), 8,44-8,30 (m, 2H), 8,18 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,97-7,61 (m, 7H), 4,06-3,95 (m, 4H).

ETAPA D. PREPARAÇÃO DE 4-[5-[3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL)-3-ISOXAZOLIL]-N-[2-OXO-2-[(2,2,2-TRIFLUOROETIL)AMINO]ETIL]-1-NAFTALENOCARBOXAMIDA

[0262] Hidróxido de sódio aquoso (50%, 3,04 g, 38,0 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução agitada de sulfato de hidroxilamina (1,48 g, 9,02 mmol) em água (28 ml) a 25ºC. Após esta adição estar completa, o produto do exemplo de síntese 7, etapa C (10,00 g, 16,33 mmol) em tetraidrofurano (60 ml) foi adicionado em gotas durante 40 minutos. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada por mais 30 min. O solvente foi removido sob pressão reduzida e ácido clorídrico 1N (100 ml) foi adicionado. A mistura foi extraída com éter (2x100 ml) e os extratos combinados foram secados e evaporados. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (30 ml), resfriado a 0ºC, e filtrado para dar o produto titular como um sólido branco (7,84 g, rendimento 77%), fundindo a 107-108,5ºC (após recristalização a partir de acetonitrila).

[0263] IR (nujol) 3312, 1681, 1642, 1536, 1328, 1304, 1271, 1237, 1173, 1116 cm^{-1}.

[0264] ^1H RMN ($CD_3S(=O)CD_3$): 8,98 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J=7,4 Hz, 1H), 8,74 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,40 (d, J=9,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J=15,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,75-7,04 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,07-3,96 (4JH, m).

EXEMPLO DE SÍNTESE 8

PREPARAÇÃO DE 4-[5-[3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL)-3-ISOXAZOLIL]-1-NAFTALENOCARBOXILATO DE METILA

ETAPA A: PREPARAÇÃO DE 4-[3-[3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4,4,4-TRIFLUORO-1-OXO-2-BUTEN-1-IL]-1-NAFTALENOCARBOXILATO DE METILA

[0265] Uma mistura de 4-acetil-1-naftalenocarboxilato de metila (7,83 g, 34,3 mmol), 1-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-2,2,2-trifluoroetanona (10,43 g, 37,71 mmol), hidróxido de cálcio (1,25 g, 16,9 mmol), N,N-dimetilformamida (27 ml) e éter terc-butil metílico (44 ml) foi aquecida em refluxo. O azeótropo de éter terc-butil metílico/água foi removido como descrito no exemplo de síntese 7, etapa C. Como o coletor do decantador continha uma quantidade de éter terc-butil metílico suficiente para dissolver toda a água formada pela reação, o condensado no coletor não separou em camadas contendo predominantemente água e predominantemente éter terc-butil metílico. O éter terc-butil metílico foi removido drenando gradualmente o coletor do decantador até a temperatura de reação ser 85°C. Para manter esta temperatura o éter terc-butil metílico foi adicionado como necessário para compensar a perda de solvente a partir do aparelho. O tempo total do início do aquecimento da mistura de reação até a destilação ser interrompida foi cerca de 4,5 horas.

[0266] A mistura foi resfriada para 25°C e então despejada em uma mistura de ácido clorídrico 0,5 N (100 ml) e éter terc-butil metílico (50 ml). A mistura foi acidulada com ácido clorídrico concentrado e evaporada, e o resíduo foi cristalizado a partir de hexanos (40 ml) para dar o produto titular como um sólido amarelo (13,24 g, rendimento 79%), fundindo a 90-90,5°C (após recristalização a partir de hexanos).

[0267] IR (nujol) 3071, 1721, 1710, 1671, 1516, 1439, 1316, 1280, 1252, 1178, 1129, 1103, 1026, 888, 861 cm^{-1}.

[0268] ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 8,77-8,73 (m, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 8,0 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 3H), 7,40 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,02 (s, 3H).

ETAPA B: PREPARAÇÃO DE 4-[5-[3-CLORO-5-(TRIFLUOROMETIL)FENIL]-4,5-DIIDRO-5-(TRIFLUOROMETIL)-3-ISOXAZOLIL]-1-NAFTALENOCARBOXILATO DE METILA

[0269] Hidróxido de sódio aquoso (50%, 2,08 g, 25,5 mmol) foi adicionado em gotas a uma solução agitada de sulfato de hidroxilamina (1,07 g, 6,52 mmol) em água (20 ml), a 25°C. Após esta adição estar completa, o produto do exemplo de síntese 8, etapa A (5 g, 10,27 mmol) em tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionado em gotas durante 40 minutos. Após a adição estar completa, a mistura foi agitada por mais 30 minutos. A fase orgânica foi separada e adicionada a ácido clorídrico (100 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila (2x20 ml). O solvente orgânico foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em ácido acético (16 ml) e então aquecido a 100°C. Água (2 ml) foi adicionada em gotas e a mistura foi resfriada para 50°C. A mistura foi semeada com uma pequena quantidade de 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-diidro-5-(trifluorometil)-3-isoxazolil]-1-naftalenocarboxilato de metila previamente preparado e então resfriada para 25°C. Água (2 ml) foi adicionada e a mistura foi resfriada para 0°C. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com ácido acético:água (8 ml: 2 ml). O sólido foi secado em um forno a vácuo para dar o produto titular como um sólido branco (3,91 g, rendimento 76%), fundindo a 111,5-112°C (após recristalização a partir de acetonitrila).

[0270] IR (nujol) 1716, 1328, 1306, 1287, 1253, 1242, 1197, 1173, 1137, 1114, 1028, 771 cm^{-1}.

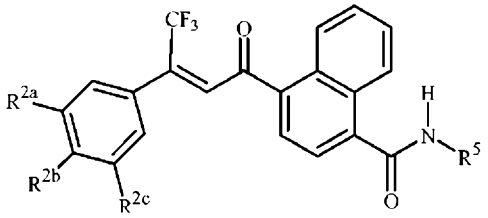
[0271] ^{1}H RMN: ($CDCl_3$): 8,90-8,87 (m, 1H), 8,82-8,79 (m, 1H), 8,10 (d, J=7,7 Hz), 7,87 (s, 1H)m 7,81 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 3H), 7,55 (d, J=7,6 Hz, 1H), 4,34 (1/2 ABq, J=18,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (1/2 ABq, J=17,3 Hz, 1H).

[0272] Os seguintes compostos de fórmula 2, como definido nas

tabelas 1 a 14, são preparados a partir de compostos hidróxi cetona correspondentes de fórmula 3, como mostrado no esquema 2 pelos procedimentos descritos juntos com os métodos conhecidos na técnica. Os compostos listados nas tabelas 1 a 14 ainda ilustram o método do esquema 1, como cada um destes compostos especificamente identificados contatados com hidroxilamina e na presença de base é convertido de acordo com o método para compostos 4,5-diidroisoxazol correspondentes específicos de fórmula 1. Nas tabelas 1 a 14: Et: significa etila, Me significa metila, CN significa ciano, Ph significa fenila, Py significa piridinila, c-Pr significa ciclopropila, i-Pr significa isopropila, t-Bu significa butila terciária, SMe significa metiltio, SO_2 significa sulfonila e Thz significa tiazol.

[0273] O encadeamento dos grupos são abreviados similarmente, por exemplo, "SO_2Me" significa metilsulfonila.

TABELA 1

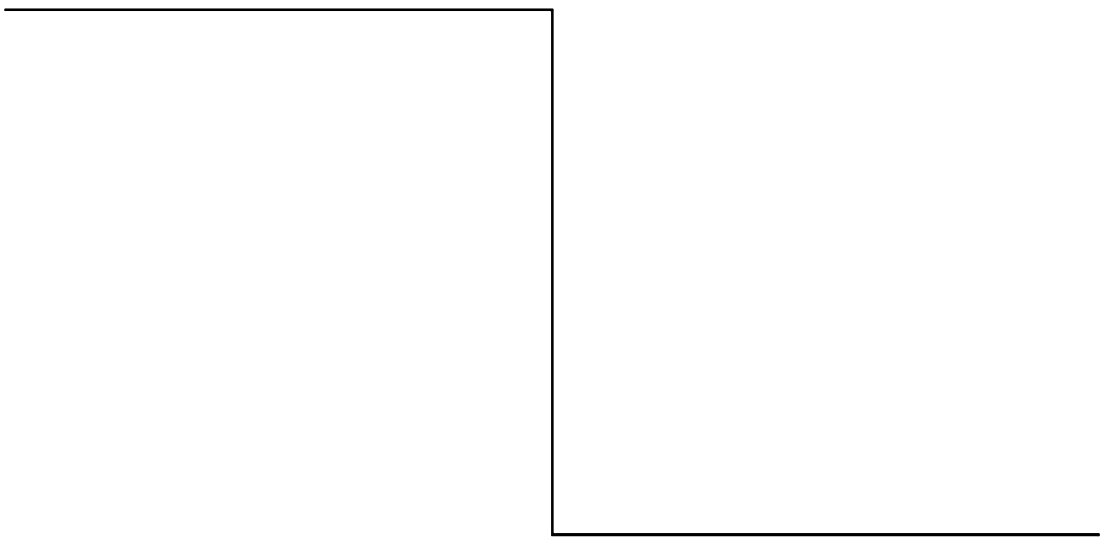


R^{2a} é Cl, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Cl, R^{2b} é Cl, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$



R^5	R^5	R^5
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Cl, R^{2b} é F, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$

R^5	R^5	R^5
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-Pr})$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-Pr})$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Br, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-Pr})$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-Pr})$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-Bu})$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-Pr})$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-Pr})$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-Bu})$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-Pr})$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-Pr})$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é H

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-Pr})$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é F

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Mc)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Mc$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Mc)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Mc$	$CH_2C(O)NMc_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Mc)_2CH_2OH$	$CH(Mc)CH_2SO_2Mc$	$CH(Mc)C(O)NH(Mc)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Mc)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMc$	$CH(Mc)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$

R^5	R^5	R^5
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é CF_3

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$

R^5	R^5	R^5
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é F

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Mc)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Mc$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

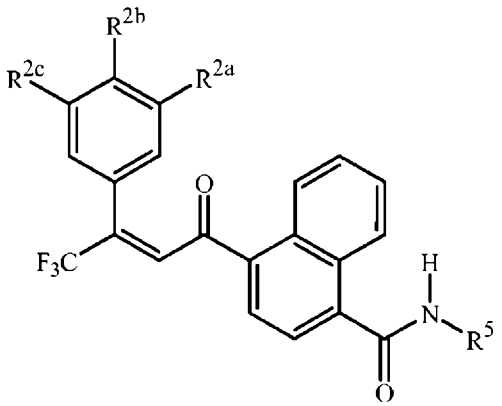
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Mc)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$

R^5	R^5	R^5
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABELA 2



R^{2a} é Cl, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Mc)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Mc)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Cl, R^{2b} é Cl, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)

R^5	R^5	R^5
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH_2-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Cl, R^{2b} é F, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
CH(Me)C(O)N(H)CH_2-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é Br, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$

R^5	R^5	R^5
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é H

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$

R^5	R^5	R^5
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é F

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$

V

R^5	R^5	R^5
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é CF_3

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Mc)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Mc)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Mc)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é F

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$

R^5	R^5	R^5
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Cl

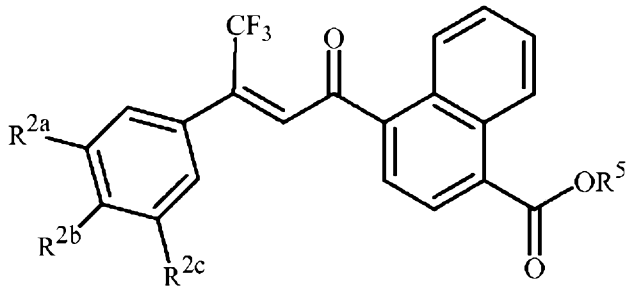
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^{2a} é OCH_2CF_3, R^{2b} é H, R^{2c} é Br

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABELA 3

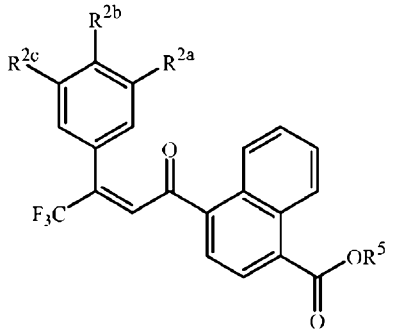


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	F	CH_3	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_3
OCH_2CF_3	H	F	CH_2CH_3	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
OCH_2CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*n*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*i*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*s*-Bu	OCH_2CF_3	H	Cl	*s*-Bu
OCH_2CF_3	H	F	*t*-Bu	OCH_2CF_3	H	Cl	*t*-Bu
OCH_2CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	OCH_2CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Ph	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	Br	CH_3	OCH_2CF_3	H	Br	*s*-Bu
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCH_2CF_3	H	Br	*t*-Bu
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$
OCH_2CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	Br	*i*-Pr				

TABELA 4

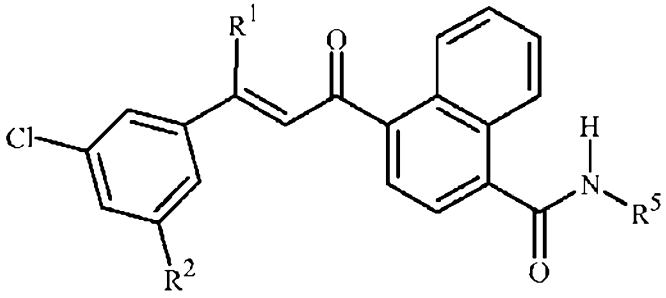


R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	CH_3	CF_3	H	Cl	CH_3
Cl	H	Cl	CH_2CH_3	CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
Cl	H	Cl	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Cl	H	Cl	*i*-Pr	CF_3	H	Cl	*i*-Pr
Cl	H	Cl	*s*-Bu	CF_3	H	Cl	*s*-Bu

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
Cl	H	Cl	*t*-Bu	CF_3	H	Cl	*t*-Bu
Cl	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
Cl	H	Cl	CH_2Ph	CF_3	H	Cl	CH_2Ph
Br	H	Br	CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_3
Br	H	Br	CH_2CH_3	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3
Br	H	Br	CH_2-*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	CH_2-*i*-Pr
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Br	H	Br	*i*-Pr	CF_3	H	CF_3	*i*-Pr
Br	H	Br	*s*-Bu	CF_3	H	CF_3	*s*-Bu
Br	H	Br	*t*-Bu	CF_3	H	CF_3	*t*-Bu
Br	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	CF_3	H	CF_3	$(CH_2)_5CH_3$
Br	H	Br	CH_2Ph	CF_3	H	CF_3	CH_2Ph
CF_3	H	H	CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_3
CF_3	H	H	CH_2CH_3	Cl	Cl	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	H	CH_2-*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	H	*i*-Pr	Cl	Cl	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	H	*s*-Bu	Cl	Cl	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	H	*t*-Bu	Cl	Cl	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	H	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	Cl	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	H	CH_2Ph	Cl	Cl	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	F	CH_3	Cl	F	Cl	CH_3
CF_3	H	F	CH_2CH_3	Cl	F	Cl	CH_2CH_3
CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	Cl	F	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	*i*-Pr	Cl	F	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	F	*s*-Bu	Cl	F	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	F	*t*-Bu	Cl	F	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	Cl	F	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	F	CH_2Ph	Cl	F	Cl	CH_2Ph
CF_3	H	Br	CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_3
CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCF_3	H	Cl	CH_2CH_3

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^5
CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	*i*-Pr	OCF_3	H	Cl	*i*-Pr
CF_3	H	Br	*s*-Bu	OCF_3	H	Cl	*s*-Bu
CF_3	H	Br	*t*-Bu	OCF_3	H	Cl	*t*-Bu
CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$	OCF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
CF_3	H	Br	CH_2Ph	OCF_3	H	Cl	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	F	CH_3	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_3
OCH_2CF_3	H	F	CH_2CH_3	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2CH_3
OCH_2CF_3	H	F	CH_2-*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2-*i*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*n*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*i*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	*s*-Bu	OCH_2CF_3	H	Cl	*s*-Bu
OCH_2CF_3	H	F	*t*-Bu	OCH_2CF_3	H	Cl	*t*-Bu
OCH_2CF_3	H	F	$(CH_2)_5CH_3$	OCH_2CF_3	H	Cl	$(CH_2)_5CH_3$
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Ph	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	Br	CH_3	OCH_2CF_3	H	Br	*s*-Bu
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2CH_3	OCH_2CF_3	H	Br	*t*-Bu
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2-*i*-Pr	OCH_2CF_3	H	Br	$(CH_2)_5CH_3$
OCH_2CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Ph
OCH_2CF_3	H	Br	*i*-Pr				

TABELA 5



R^1 é CF_2Cl, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CF_2CF_2H, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$

R^5	R^5	R^5
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CCl_2F, R^2 é Cl

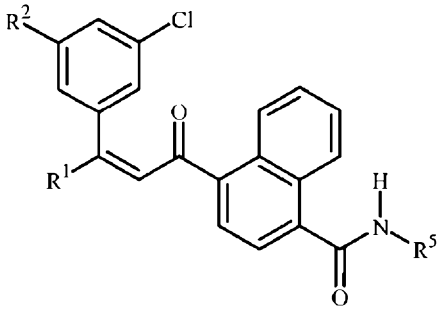
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CF_2CF_3, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$

R^5	R^5	R^5
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

TABELA 6



R^1 é CF_2Cl, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH_2\text{-}(2\text{-}Py)$	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2\text{-}(4\text{-}Thz)$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CF_2CF_2H, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	$CH_2\text{-}c\text{-}Pr$	$CH_2CH_2SO_2Et$
$CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2(n\text{-}Pr)$
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(n\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)\text{-}i\text{-}Pr$	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH(i\text{-}Pr)$
$CH_2C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH(s\text{-}Bu)$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2\text{-}i\text{-}Pr$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH_2\text{-}(2\text{-}Py)$	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$

R^5	R^5	R^5
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CCl_2F, R^2 é Cl

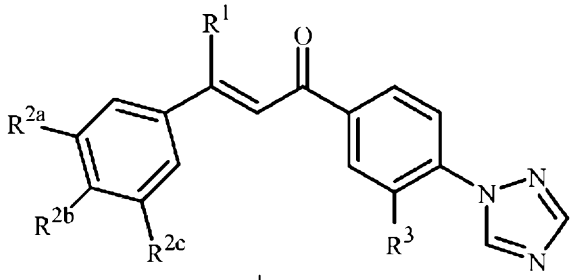
R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Et)$
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	$CH(Me)C(O)NH$(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	$CH(Me)C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Mc)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	CH_2CH_2S(*n*-Pr)	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)$(*n*-Pr)	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

R^1 é CF_2CF_3, R^2 é Cl

R^5	R^5	R^5
CH_2CH_3	CH_2-*c*-Pr	$CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2-*i*-Pr	CH_2CH_2SMe	$CH_2CH_2SO_2$(*n*-Pr)
CH_2CH_2Cl	$CH(Me)CH_2SMe$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Et$
CH_2CH_2OH	$CH_2CH_2CH_2SMe$	$CH_2C(O)NH(Me)$
$CH(Me)CH_2OH$	$CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*n*-Pr)
$CH_2CH(Me)OH$	$CH(Me)CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NH$(*s*-Bu)
$CH_2C(Me)_2OH$	$CH_2CH_2CH_2S(O)Me$	$CH_2C(O)NMe_2$
$CH_2CH_2CH_2OH$	$CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NMe(Et)$
$CH_2C(Me)_2CH_2OH$	$CH(Me)CH_2SO_2Me$	$CH(Me)C(O)NH(Me)$

R^5	R^5	R^5
$CH_2CH_2CH(Me)OH$	$CH_2CH_2CH_2SO_2Me$	CH(Me)C(O)NH(Et)
$CH_2C(O)N(H)Et$	$CH_2C(O)N(H)CH_2CF_3$	CH(Me)C(O)NH(*n*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)$-*i*-Pr	$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CF_3$	CH(Me)C(O)NH(*i*-Pr)
$CH_2C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SMe$	CH(Me)C(O)NH(*s*-Bu)
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2$-*i*-Pr	$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2SO_2Me$	$CH_2C(O)NHCH_2CHF_2$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$		$CH_2C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2Cl$	CH_2CH_2SEt	$CH_2C(O)NHCH(Me)CF_3$
$CH_2C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2S(n\text{-}Pr)$	$CH_2C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$
$CH(Me)C(O)N(H)CH_2CH_2F$	$CH_2CH_2CH_2SEt$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CHF_2$
CH_2CF_3	$CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH_2CF_3$
CH_2-(2-Py)	$CH_2CH_2S(O)(n\text{-}Pr)$	$CH(Me)C(O)NHCH(Me)CF_3$
CH_2-(4-Thz)	$CH_2CH_2CH_2S(O)Et$	$CH(Me)C(O)NHCH_2CH(Me)CF_3$

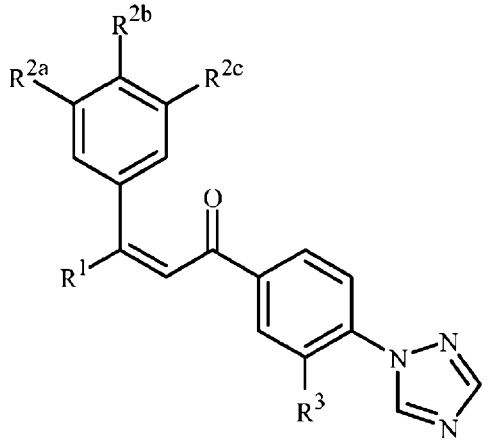
TABELA 7



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Cl	Cl	Cl	CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_3	CN	Cl	Cl	Cl	CF_3	CN
Cl	F	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H
Cl	F	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	F	Cl	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	H	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	Br	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	Br	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	H	Cl	H	Cl	CCl_2F	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
CF_3	H	CF_3	CF_3	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	Me

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CF_2Cl	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	Me
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	Me					

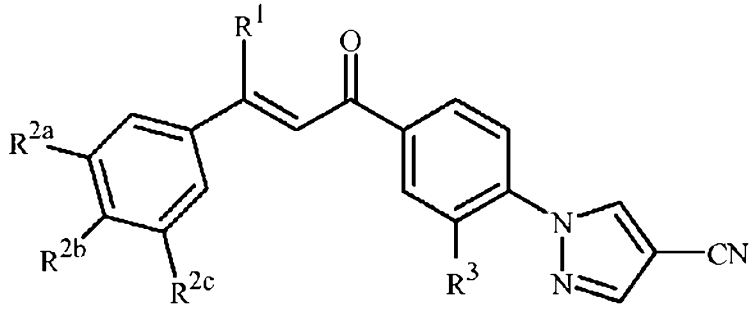
TABELA 8



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Cl	Cl	Cl	CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_3	CN	Cl	Cl	Cl	CF_3	CN
Cl	F	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H
Cl	F	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	F	Cl	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	H	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	Br	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	Br	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	H	Cl	H	Cl	CCl_2F	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
CF_3	H	CF_3	CF_3	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CF_2Cl	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	Me

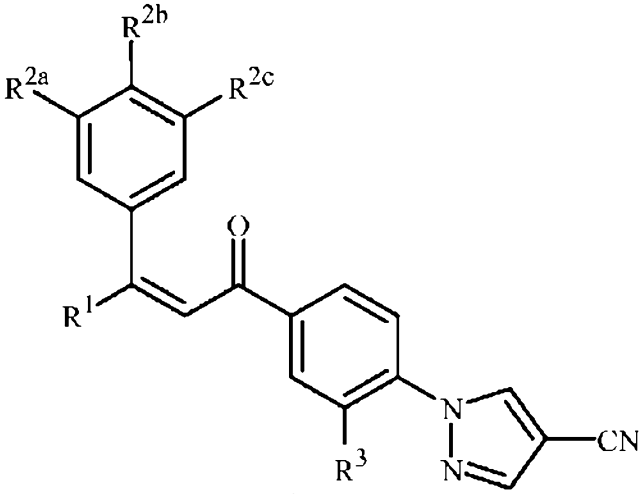
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	Me					

TABELA 9



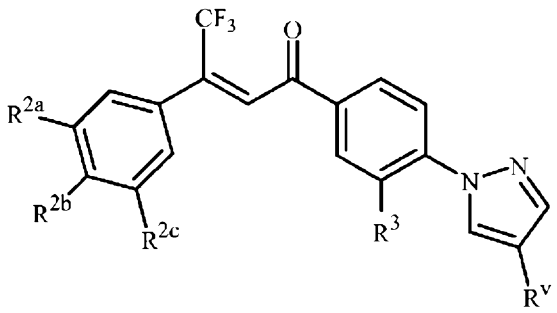
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Cl	Cl	Cl	CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_3	CN	Cl	Cl	Cl	CF_3	CN
Cl	F	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H
Cl	F	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	F	Cl	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	H	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	Br	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	Br	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	H	Cl	H	Cl	CCl_2F	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
CF_3	H	CF_3	CF_3	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CF_2Cl	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	Me
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	Me					

TABELA 10



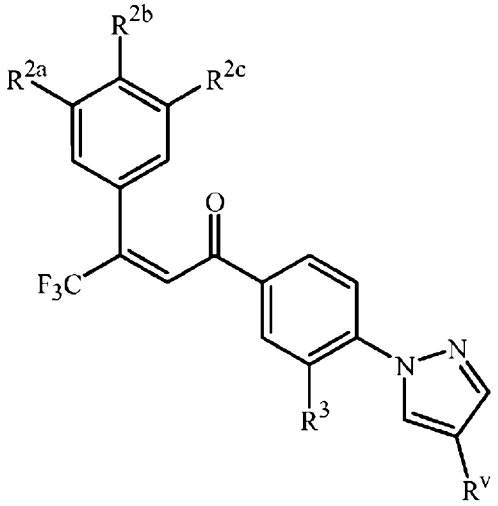
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^1	R^3
Cl	H	Cl	CF_3	H	Cl	Cl	Cl	CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_3	Me	Cl	Cl	Cl	CF_3	Me
Cl	H	Cl	CF_3	CN	Cl	Cl	Cl	CF_3	CN
Cl	F	Cl	CF_3	H	Br	H	Br	CF_3	H
Cl	F	Cl	CF_3	Me	Br	H	Br	CF_3	Me
Cl	F	Cl	CF_3	CN	Br	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	H	CF_3	H	CF_3	H	F	CF_3	H
CF_3	H	H	CF_3	Me	CF_3	H	F	CF_3	Me
CF_3	H	H	CF_3	CN	CF_3	H	F	CF_3	CN
CF_3	H	Cl	CF_3	H	CF_3	H	Br	CF_3	H
CF_3	H	Cl	CF_3	Me	CF_3	H	Br	CF_3	Me
CF_3	H	Cl	CF_3	CN	CF_3	H	Br	CF_3	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	H	Cl	H	Cl	CCl_2F	CN
CF_3	H	CF_3	CF_3	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	H
CF_3	H	CF_3	CF_3	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	Me
Cl	H	Cl	CF_2Cl	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_2H	CN
Cl	H	Cl	CF_2Cl	Me	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	H
Cl	H	Cl	CF_2Cl	CN	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	Me
Cl	H	Cl	CCl_2F	H	Cl	H	Cl	CF_2CF_3	CN
Cl	H	Cl	CCl_2F	Me					

TABELA 11



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^v	R^3
Cl	H	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	H	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	CN
CF_3	H	H	Br	H	CF_3	H	F	Br	H
CF_3	H	H	Br	Me	CF_3	H	F	Br	Me
CF_3	H	H	Br	CN	CF_3	H	F	Br	CN
CF_3	H	Cl	Br	H	CF_3	H	Br	Br	H
CF_3	H	Cl	Br	Me	CF_3	H	Br	Br	Me
CF_3	H	Cl	Br	CN	CF_3	H	Br	Br	CN
CF_3	H	CF_3	Br	H	Cl	H	Cl	CN	H
CF_3	H	CF_3	Br	Me	Cl	H	Cl	CN	Me
CF_3	H	CF_3	Br	CN	Cl	H	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	H	Cl	F	Cl	CN	H
Cl	Cl	Cl	CN	CN	Cl	F	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	Me	Cl	F	Cl	CN	Me
CF_3	H	H	CN	H	Br	H	Br	CN	H
CF_3	H	H	CN	Me	Br	H	Br	CN	Me
CF_3	H	H	CN	CN	Br	H	Br	CN	CN
CF_3	H	Cl	CN	H	CF_3	H	F	CN	H
CF_3	H	Cl	CN	Me	CF_3	H	F	CN	Me
CF_3	H	Cl	CN	CN	CF_3	H	F	CN	CN
CF_3	H	CF_3	CN	H	CF_3	H	Br	CN	H
CF_3	H	CF_3	CN	Me	CF_3	H	Br	CN	Me
CF_3	H	CF_3	CN	CN	CF_3	H	Br	CN	CN

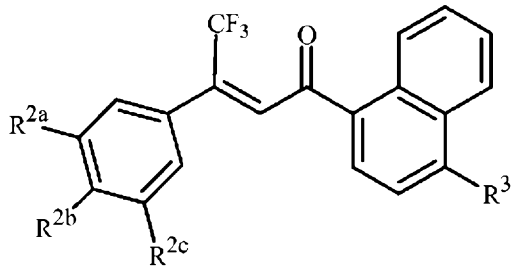
TABELA 12



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}
Cl	H	Cl	Br	H	Cl	F	Cl	Br	H
Cl	H	Cl	Br	Me	Cl	F	Cl	Br	CN
Cl	H	Cl	Br	CN	Cl	F	Cl	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	H	Br	H	Br	Br	H
Cl	Cl	Cl	Br	CN	Br	H	Br	Br	Me
Cl	Cl	Cl	Br	Me	Br	H	Br	Br	CN
CF_3	H	H	Br	H	CF_3	H	F	Br	H
CF_3	H	H	Br	Me	CF_3	H	F	Br	Me
CF_3	H	H	Br	CN	CF_3	H	F	Br	CN
CF_3	H	Cl	Br	H	CF_3	H	Br	Br	H
CF_3	H	Cl	Br	Me	CF_3	H	Br	Br	Me
CF_3	H	Cl	Br	CN	CF_3	H	Br	Br	CN
CF_3	H	CF_3	Br	H	Cl	H	Cl	CN	H
CF_3	H	CF_3	Br	Me	Cl	H	Cl	CN	Me
CF_3	H	CF_3	Br	CN	Cl	H	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	H	Cl	F	Cl	CN	H
Cl	Cl	Cl	CN	CN	Cl	F	Cl	CN	CN
Cl	Cl	Cl	CN	Me	Cl	F	Cl	CN	Me
CF_3	H	H	CN	H	Br	H	Br	CN	H
CF_3	H	H	CN	Me	Br	H	Br	CN	Me
CF_3	H	H	CN	CN	Br	H	Br	CN	CN
CF_3	H	Cl	CN	H	CF_3	H	F	CN	H
CF_3	H	Cl	CN	Me	CF_3	H	F	CN	Me
CF_3	H	Cl	CN	CN	CF_3	H	F	CN	CN
CF_3	H	CF_3	CN	H	CF_3	H	Br	CN	H

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{v}	R^{3}
CF_3	H	CF_3	CN	Me	CF_3	H	Br	CN	Me
CF_3	H	CF_3	CN	CN	CF_3	H	Br	CN	CN

TABELA 13



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{3}	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^{3}
Cl	H	Cl	Cl	CF_3	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br	CF_3	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I	CF_3	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH	CF_3	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe	CF_3	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	nitro	CF_3	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH_2	CF_3	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	ciano	CF_3	H	Cl	ciano
Cl	H	Cl	Me	CF_3	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl	CF_3	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br	CF_3	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH	CF_3	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H	CF_3	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr	CF_3	H	Cl	*n*-Pr
Br	H	Br	Cl	CF_3	H	CF_3	Cl
Br	H	Br	Br	CF_3	H	CF_3	Br
Br	H	Br	I	CF_3	H	CF_3	I
Br	H	Br	OH	CF_3	H	CF_3	OH
Br	H	Br	OMe	CF_3	H	CF_3	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	nitro	CF_3	H	CF_3	nitro

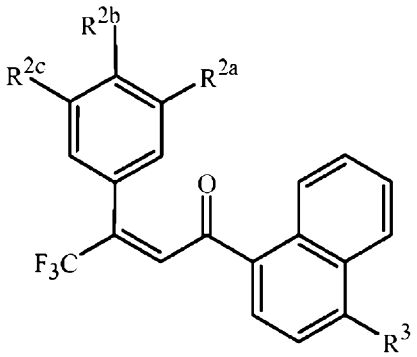
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	NH_2	CF_3	H	CF_3	NH_2
Br	H	Br	ciano	CF_3	H	CF_3	ciano
Br	H	Br	Me	CF_3	H	CF_3	Me
Br	H	Br	CH_2Cl	CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br	CF_3	H	CF_3	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH	CF_3	H	CF_3	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H	CF_3	H	CF_3	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr	CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
CF_3	H	H	Br	Cl	Cl	Cl	Br
CF_3	H	H	I	Cl	Cl	Cl	I
CF_3	H	H	OH	Cl	Cl	Cl	OH
CF_3	H	H	OMe	Cl	Cl	Cl	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$	Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	nitro	Cl	Cl	Cl	nitro
CF_3	H	H	NH_2	Cl	Cl	Cl	NH_2
CF_3	H	H	**ciano**	Cl	Cl	Cl	ciano
CF_3	H	H	Me	Cl	Cl	Cl	Me
CF_3	H	H	CH_2Cl	Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br	Cl	Cl	Cl	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH	Cl	Cl	Cl	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$	Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H	Cl	Cl	Cl	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr	Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl	Cl	F	Cl	Cl
CF_3	H	F	Br	Cl	F	Cl	Br
CF_3	H	F	I	Cl	F	Cl	I
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	ciano	Cl	F	Cl	ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	nitro	OCF_3	H	Cl	nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	ciano	OCF_3	H	Cl	ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	Cl	OCH_2CF_3	H	Cl	Cl
OCH_2CF_3	H	F	Br	OCH_2CF_3	H	Cl	Br
OCH_2CF_3	H	F	I	OCH_2CF_3	H	Cl	I
OCH_2CF_3	H	F	OH	OCH_2CF_3	H	Cl	OH
OCH_2CF_3	H	F	OMe	OCH_2CF_3	H	Cl	OMe
OCH_2CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	OCH_2CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
OCH_2CF_3	H	F	nitro	OCH_2CF_3	H	Cl	nitro
OCH_2CF_3	H	F	NH_2	OCH_2CF_3	H	Cl	NH_2
OCH_2CF_3	H	F	ciano	OCH_2CF_3	H	Cl	ciano
OCH_2CF_3	H	F	Me	OCH_2CF_3	H	Cl	Me
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Cl	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Cl
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Br	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Br
OCH_2CF_3	H	F	CH_2OH	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2OH
OCH_2CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	OCH_2CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
OCH_2CF_3	H	F	CO_2H	OCH_2CF_3	H	Cl	CO_2H
OCH_2CF_3	H	F	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*n*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
OCH_2CF_3	H	Br	Cl
OCH_2CF_3	H	Br	Br
OCH_2CF_3	H	Br	I
OCH_2CF_3	H	Br	OH
OCH_2CF_3	H	Br	OMe
OCH_2CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
OCH_2CF_3	H	Br	nitro
OCH_2CF_3	H	Br	NH_2

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
OCH_2CF_3	H	Br	ciano
OCH_2CF_3	H	Br	Me
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Cl
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Br
OCH_2CF_3	H	Br	CH_2OH
OCH_2CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
OCH_2CF_3	H	Br	CO_2H
OCH_2CF_3	H	Br	*n*-Pr

TABELA 14



R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Cl	H	Cl	Cl
Cl	H	Cl	Br
Cl	H	Cl	I
Cl	H	Cl	OH
Cl	H	Cl	OMe
Cl	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	H	Cl	nitro
Cl	H	Cl	NH_2
Cl	H	Cl	ciano
Cl	H	Cl	Me
Cl	H	Cl	CH_2Cl
Cl	H	Cl	CH_2Br
Cl	H	Cl	CH_2OH
Cl	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	H	Cl	CO_2H
Cl	H	Cl	*n*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	Cl	Cl
CF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Cl	nitro
CF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Cl	ciano
CF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Cl	*n*-Pr

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
Br	H	Br	Cl
Br	H	Br	Br
Br	H	Br	I
Br	H	Br	OH
Br	H	Br	OMe
Br	H	Br	$OS(O)_2CF_3$
Br	H	Br	nitro
Br	H	Br	NH_2
Br	H	Br	**ciano**
Br	H	Br	Me
Br	H	Br	CH_2Cl
Br	H	Br	CH_2Br
Br	H	Br	CH_2OH
Br	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
Br	H	Br	CO_2H
Br	H	Br	*n*-Pr
CF_3	H	H	Cl
CF_3	H	H	Br
CF_3	H	H	I
CF_3	H	H	OH
CF_3	H	H	OMe
CF_3	H	H	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	H	nitro
CF_3	H	H	NH_2
CF_3	H	H	ciano
CF_3	H	H	Me
CF_3	H	H	CH_2Cl
CF_3	H	H	CH_2Br
CF_3	H	H	CH_2OH
CF_3	H	H	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	H	CO_2H
CF_3	H	H	*n*-Pr
CF_3	H	F	Cl
CF_3	H	F	Br
CF_3	H	F	I

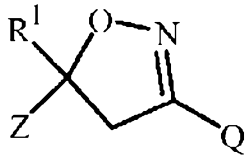
R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	CF_3	Cl
CF_3	H	CF_3	Br
CF_3	H	CF_3	I
CF_3	H	CF_3	OH
CF_3	H	CF_3	OMe
CF_3	H	CF_3	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	CF_3	nitro
CF_3	H	CF_3	NH_2
CF_3	H	CF_3	ciano
CF_3	H	CF_3	Me
CF_3	H	CF_3	CH_2Cl
CF_3	H	CF_3	CH_2Br
CF_3	H	CF_3	CH_2OH
CF_3	H	CF_3	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	CF_3	CO_2H
CF_3	H	CF_3	*n*-Pr
Cl	Cl	Cl	Cl
Cl	Cl	Cl	Br
Cl	Cl	Cl	I
Cl	Cl	Cl	OH
Cl	Cl	Cl	OMe
Cl	Cl	Cl	$OS(O)_2CF_3$
Cl	Cl	Cl	nitro
Cl	Cl	Cl	NH_2
Cl	Cl	Cl	ciano
Cl	Cl	Cl	Me
Cl	Cl	Cl	CH_2Cl
Cl	Cl	Cl	CH_2Br
Cl	Cl	Cl	CH_2OH
Cl	Cl	Cl	$CH_2OC(O)Me$
Cl	Cl	Cl	CO_2H
Cl	Cl	Cl	*n*-Pr
Cl	F	Cl	Cl
Cl	F	Cl	Br
Cl	F	Cl	I

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
CF_3	H	F	OH	Cl	F	Cl	OH
CF_3	H	F	OMe	Cl	F	Cl	OMe
CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	Cl	F	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	F	nitro	Cl	F	Cl	nitro
CF_3	H	F	NH_2	Cl	F	Cl	NH_2
CF_3	H	F	ciano	Cl	F	Cl	ciano
CF_3	H	F	Me	Cl	F	Cl	Me
CF_3	H	F	CH_2Cl	Cl	F	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	F	CH_2Br	Cl	F	Cl	CH_2Br
CF_3	H	F	CH_2OH	Cl	F	Cl	CH_2OH
CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	Cl	F	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	F	CO_2H	Cl	F	Cl	CO_2H
CF_3	H	F	*n*-Pr	Cl	F	Cl	*n*-Pr
CF_3	H	Br	Cl	OCF_3	H	Cl	Cl
CF_3	H	Br	Br	OCF_3	H	Cl	Br
CF_3	H	Br	I	OCF_3	H	Cl	I
CF_3	H	Br	OH	OCF_3	H	Cl	OH
CF_3	H	Br	OMe	OCF_3	H	Cl	OMe
CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
CF_3	H	Br	nitro	OCF_3	H	Cl	nitro
CF_3	H	Br	NH_2	OCF_3	H	Cl	NH_2
CF_3	H	Br	ciano	OCF_3	H	Cl	ciano
CF_3	H	Br	Me	OCF_3	H	Cl	Me
CF_3	H	Br	CH_2Cl	OCF_3	H	Cl	CH_2Cl
CF_3	H	Br	CH_2Br	OCF_3	H	Cl	CH_2Br
CF_3	H	Br	CH_2OH	OCF_3	H	Cl	CH_2OH
CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$	OCF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
CF_3	H	Br	CO_2H	OCF_3	H	Cl	CO_2H
CF_3	H	Br	*n*-Pr	OCF_3	H	Cl	*n*-Pr
OCH_2CF_3	H	F	Cl	OCH_2CF_3	H	Cl	Cl
OCH_2CF_3	H	F	Br	OCH_2CF_3	H	Cl	Br
OCH_2CF_3	H	F	I	OCH_2CF_3	H	Cl	I
OCH_2CF_3	H	F	OH	OCH_2CF_3	H	Cl	OH
OCH_2CF_3	H	F	OMe	OCH_2CF_3	H	Cl	OMe
OCH_2CF_3	H	F	$OS(O)_2CF_3$	OCH_2CF_3	H	Cl	$OS(O)_2CF_3$
OCH_2CF_3	H	F	nitro	OCH_2CF_3	H	Cl	nitro
OCH_2CF_3	H	F	NH_2	OCH_2CF_3	H	Cl	NH_2

R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3	R^{2a}	R^{2b}	R^{2c}	R^3
OCH_2CF_3	H	F	ciano	OCH_2CF_3	H	Cl	ciano
OCH_2CF_3	H	F	Me	OCH_2CF_3	H	Cl	Me
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Cl	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Cl
OCH_2CF_3	H	F	CH_2Br	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2Br
OCH_2CF_3	H	F	CH_2OH	OCH_2CF_3	H	Cl	CH_2OH
OCH_2CF_3	H	F	$CH_2OC(O)Me$	OCH_2CF_3	H	Cl	$CH_2OC(O)Me$
OCH_2CF_3	H	F	CO_2H	OCH_2CF_3	H	Cl	CO_2H
OCH_2CF_3	H	F	*n*-Pr	OCH_2CF_3	H	Cl	*n*-Pr
OCH_2CF_3	H	Br	Cl	OCH_2CF_3	H	Br	ciano
OCH_2CF_3	H	Br	Br	OCH_2CF_3	H	Br	Me
OCH_2CF_3	H	Br	I	OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Cl
OCH_2CF_3	H	Br	OH	OCH_2CF_3	H	Br	CH_2Br
OCH_2CF_3	H	Br	OMe	OCH_2CF_3	H	Br	CH_2OH
OCH_2CF_3	H	Br	$OS(O)_2CF_3$	OCH_2CF_3	H	Br	$CH_2OC(O)Me$
OCH_2CF_3	H	Br	nitro	OCH_2CF_3	H	Br	CO_2H
OCH_2CF_3	H	Br	NH_2	OCH_2CF_3	H	Br	*n*-Pr

REIVINDICAÇÕES

1. MÉTODO PARA PREPARAR UM COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que é de fórmula 1:



1

em que:

R^1 é CHX_2, CX_3, CX_2CHX_2 ou CX_2CX_3;

cada X é independentemente Cl ou F;

Z é fenila opcionalmente substituída;

Q é Q^a ou Q^b;

Q^a é fenila substituída com um Q^1 e opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquinila C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, -

C(=W)OR^5, -CN, -OR^{11} ou –NO$_2$; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C$_1$-C$_6$, haloalquila C$_1$-C$_6$, cicloalquila C$_3$-C$_6$, halocicloalquila C$_3$-C$_6$, alcóxi C$_1$-C$_6$, haloalcóxi C$_1$-C$_6$, alquiltio C$_1$-C$_6$, haloalquiltio C$_1$-C$_6$, alquilsulfinila C$_1$-C$_6$, haloalquilsulfinila C$_1$-C$_6$, alquilsulfonila C$_1$-C$_6$, haloalquilsulfonila C$_1$-C$_6$, -CN, -NO$_2$, -N(R^4)R^5, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=O)OR^5 e R^7;

cada R^4 é independentemente H, alquila C$_1$-C$_6$, alquenila C$_2$-C$_6$, alquinila C$_2$-C$_6$, cicloalquila C$_3$-C$_6$, alquilcicloalquila C$_4$-C$_7$, cicloalquilalquila C$_4$-C$_7$, alquilcarbonila C$_2$-C$_7$ ou alcoxicarbonila C$_2$-C$_7$;

cada R^5 é independentemente H, ou alquila C$_1$-C$_6$, alquenila C$_2$-C$_6$, alquinila C$_2$-C$_6$, cicloalquila C$_3$-C$_6$, alquilcicloalquila C$_4$-C$_7$ ou cicloalquilalquila C$_4$-C$_7$, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C$_1$-C$_6$, alcóxi C$_1$-C$_6$, alquiltio C$_1$-C$_6$, alquilsulfinila C$_1$-C$_6$, alquilsulfonila C$_1$-C$_6$, alquilamino C$_1$-C$_6$, dialquilamino C$_2$-C$_8$, cicloalquilamino C$_3$-C$_6$, alquilcarbonila C$_2$-C$_7$, alcoxicarbonila C$_2$-C$_7$, alquilaminocarbonila C$_2$-C$_7$, dialquilaminocarbonila C$_3$-C$_9$, haloalquilcarbonila C$_2$-C$_7$, haloalcoxicarbonila C$_2$-C$_7$, haloalquilaminocarbonila C$_2$-C$_7$, halodialquilaminocarbonila C$_3$-C$_9$, -OH, -NH$_2$, -CN ou –NO$_2$; ou Q^2;

cada R^7 é independentemente um anel fenila ou um anel piridinila, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^8;

cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C$_1$-C$_6$, haloalquila C$_1$-C$_6$, alcóxi C$_1$-C$_6$, haloalcóxi C$_1$-C$_6$, alquiltio C$_1$-C$_6$, haloalquiltio C$_1$-C$_6$, alquilsulfinila C$_1$-C$_6$, haloalquilsulfinila C$_1$-C$_6$, alquilsulfonila C$_1$-C$_6$, haloalquilsulfonila C$_1$-C$_6$, alquilamino C$_1$-C$_6$, dialquilamino C$_2$-C$_6$, alquilcarbonila C$_2$-C$_4$, alcoxicarbonila C$_2$-C$_4$, alquilaminocarbonila C$_2$-C$_7$, dialquilaminocarbonila

C_3-C_7, -OH, -NH_2, -C(=O)OH, -CN ou –NO_2;

cada Q^2 é independentemente um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, -NO_2, -C(=W)N(R^9)R^{10} e –C(=O)OR^{10};

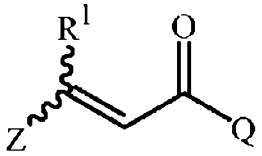
cada R^9 é independentemente H, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^{10} é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7;

cada R^{11} é independentemente H; ou alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6; e

cada W é independentemente O ou S;

compreendendo colocar em contato um composto de fórmula 2:



2

em que R^1, Q e Z são como previamente definidos para a fórmula 1, com hidroxilamina na presença de uma base.

2. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

pelo fato de que:

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2;

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, ou $-NO_2$

Q é Q^b; e

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

3. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é CF_3.

4. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 do anel fenila; e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6 ou –CN.

5. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

cada R^2 é independentemente halogênio ou haloalquila C_1-C_6;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou -OR^{11}; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado com 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5;

cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9, ou -CN; ou Q^2; e

cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

6. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

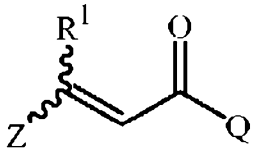
cada R^2 é independentemente F, Cl ou CF_3; e

cada R^3 é independentemente halogênio, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou -OR^{11}.

7. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a hidroxilamina é derivada de um sal de hidroxilamina.

8. MÉTODO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a base compreende um ou mais compostos selecionados de bases orgânicas, bases de hidróxido, bases de alcóxido e bases de carbonato.

9. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que é selecionado da fórmula 2, N-óxidos e sais dos mesmos:



2

em que:

R^1 é CHX_2, CX_3, CX_2CHX_2 ou CX_2CX_3;

cada X é independentemente Cl ou F;

Z é fenila opcionalmente substituída;

Q é Q^a ou Q^b;

Q^a é fenila substituída com um Q^1 e opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3;

Q^1 é um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, haloalquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, haloalquinila C_3-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=W)OR^5$, -CN, $-OR^{11}$ ou $-NO_2$; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, -CN, $-NO_2$, $-N(R^4)R^5$, $-C(=W)N(R^4)R^5$, $-C(=O)OR^5$ e R^7;

cada R^4 é independentemente H, alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7,

alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7, cada um opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_8, cicloalquilamino C_3-C_6, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilcarbonila C_2-C_7, haloalcoxicarbonila C_2-C_7, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9, -OH, -NH_2, -CN ou –NO_2; ou Q^2;

cada R^7 é independentemente um anel fenila ou um anel piridinila, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^8;

cada R^8 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, alquilcarbonila C_2-C_4, alcoxicarbonila C_2-C_4, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_7, -OH, -NH_2, -C(=O)OH, -CN ou –NO_2;

cada Q^2 é independentemente um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado de 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_6, halocicloalquila C_3-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilsulfinila C_1-C_6, haloalquilsulfinila C_1-C_6, alquilsulfonila C_1-C_6, haloalquilsulfonila C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN, -NO_2, -C(=W)N(R^9)R^{10} e –C(=O)OR^{10};

cada R^9 é independentemente H, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6,

alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7 ou alcoxicarbonila C_2-C_7;

cada R^{10} é independentemente H; ou alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7 ou cicloalquilalquila C_4-C_7;

cada R^{11} é independentemente H; ou alquenila C_2-C_6, alquinila C_2-C_6, cicloalquila C_3-C_6, alquilcicloalquila C_4-C_7, cicloalquilalquila C_4-C_7, alquilcarbonila C_2-C_7, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilsulfonila C_1-C_6, ou haloalquilsulfonila C_1-C_6; e

cada W é independentemente O ou S.

10. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que:

Z é fenila opcionalmente substituída com um a cinco substituintes independentemente selecionados de R^2; e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, haloalcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, haloalquiltio C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, dialquilamino C_2-C_6, -CN ou $-NO_2$;

Q é Q^b; e

Q^b é 1-naftalenila opcionalmente substituída com um a quatro substituintes independentemente selecionados de R^3.

11. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que:

R^1 é CF_3.

12. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que:

Z é fenila substituída com um a três substituintes independentemente selecionados de R^2, ditos substituintes ligados nas posições 3, 4 ou 5 do anel fenila; e

cada R^2 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila

C_1-C_6, ou –CN.

13. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que:

cada R^2 é independentemente halogênio ou haloalquila C_1-C_6;

cada R^3 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN ou -OR^{11}; ou um anel fenila ou um anel heterocíclico saturado ou insaturado com 5 ou 6 membros, cada anel opcionalmente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, haloalquila C_1-C_6, -CN, -C(=W)N(R^4)R^5 e –C(=O)OR^5;

cada R^4 é independentemente H ou alquila C_1-C_6;

cada R^5 é independentemente H; ou alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados de R^6;

cada R^6 é independentemente halogênio, alquila C_1-C_6, alcóxi C_1-C_6, alquiltio C_1-C_6, alcoxicarbonila C_2-C_7, alquilaminocarbonila C_2-C_7, dialquilaminocarbonila C_3-C_9, haloalquilaminocarbonila C_2-C_7, halodialquilaminocarbonila C_3-C_9 ou -CN; ou Q^2; e

cada Q^2 é um anel piridinila opcionalmente substituído com um a quatro halogênios.

14. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que:

cada R^2 é independentemente F, Cl ou CF_3; e

cada R^3 é independentemente halogênio, -C(=W)N(R^4)R^5, -C(=W)OR^5, -CN, ou -OR^{11}.

15. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que é cloreto de 4-acetil-1-naftalenocarbonila.