República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0910922-6 B1

(22) Data do Depósito: 16/03/2009

(45) Data de Concessão: 09/03/2021

(54) Título: COMPOSTO HERBICIDA, SAL AGRONOMICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, MÉTODO DE CONTROLE SELETIVO DE ERVAS DANINHAS E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

(51) Int.Cl.: A01N 43/90; A01P 13/00; C07D 471/04.

(30) Prioridade Unionista: 20/03/2008 GB 08 05318.3.

(73) Titular(es): SYNGENTA LIMITED.

(72) Inventor(es): GLYNN MITCHELL; ROGER SALMON; DAVID PHILIP BACON; IAN HENRY ASPINALL; EMMA BRIGGS; ALARIC JAMES AVERY; JAMES ALAN MORRIS; CLAIRE JANET RUSSELL.

(86) Pedido PCT: PCT GB2009000713 de 16/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/115788 de 24/09/2009

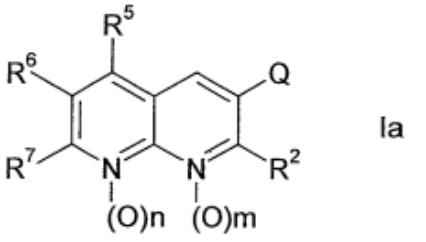
(85) Data do Início da Fase Nacional: 17/09/2010

(57) Resumo: COMPOSTOS HERBICIDAS. A presente invenção refere-se a novas [1,8]-naftiridinas herbicidas de fórmula (la) ou (lb) ou um sal agronomicamente aceitável do referido composto em que R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, n, m, X e Q são como definidos aqui. A invenção também se refere a processos e intermediários pra a preparação das [1,8]- naftiridinas, a composições que compreendem os compostos herbicidas, e a seu uso para o controle de ervas daninhas, em particulas em colheitas de plantas úteis.

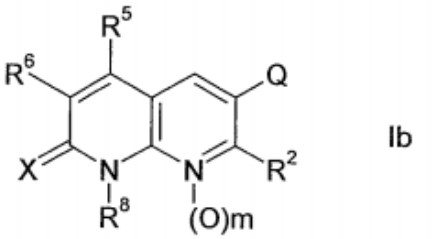
COMPOSTO HERBICIDA, SAL AGRONOMICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, MÉTODO DE CONTROLE SELETIVO DE ERVAS DANINHAS E MÉTODO DE PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS

A presente invenção refere-se a novos herbicidas [1,8]-naftiridinas, aos processos para a sua preparação, às composições que compreendem os compostos herbicidas, e ao seu uso para controlar ervas daninhas, em particular em colheitas de plantas úteis, ou para inibir crescimento de planta.

De acordo com a presente invenção, é fornecido um composto herbicida de Fórmula (Ia) ou Fórmula (Ib)



Ia



Ib

ou um sal agronomicamente aceitável do referido composto

em que: -

R^2 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi-C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 alcóxi-C_2-C_3 alcóxi-C_1-C_3-alquila, C_1-C_3 alcóxi-C_1-3-haloalquila, C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-haloalquila; cicloalcóxi-C_1-C_3-alquila C_4-C_6-oxassubstituído, cicloalquil-C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-alquila C_4-C_6-oxassubstituído, cicloalcóxi-C_1-C_3-haloalquila C_4-C_6-oxassubstituído, cicloalquil-C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-haloalquila C_4-C_6-oxassubstituído, (C_1-C_3 alcanossulfonil-C_1-C_3 alquilamino)-C_1-C_3 alquila e (C_1-C_3 alcanossulfonil-C_3-C_4cicloalquilamino)-C_1-C_3 alquila;

R^5 é hidrogênio ou metila;

R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, hidroxila e metila;

R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, hidroxila, sulfidrila, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, C_1-C_6 haloalquila, C_2-C_6 haloalquenila, C_2-C_6 alquenila, aril-C_2-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, C_1-C_6 alcóxi, C_4-C_7 cicloalcóxi, C_1-C_6 haloalcóxi, C_1-C_6 alquiltio, C_1-C_6 alquilsulfinila, C_1-C_6 alquilsulfonila, C_1-C_6 haloalquiltio, amino, C_1-C_6 alquilamino, C_2-C_6 dialquilamino, C_2-C_6 alquenilamino, C_1-C_6 alcóxi-C_1-C_6-alquilamino, (C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_4-alquil)-C_1-C_6-alquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 cicloaloalquilamino, C_1-C_3 alcóxi-C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 alquinilamino, dialquilamino, em que os substituintes unem-se para formar um anel de 4-6 membros (por exemplo pirrolidinila, piperidinila) opcionalmente contendo oxigênio (por exemplo morfolinila) e/ou opcionalmente substituído por C_1-C_3-alcóxi e/ou halogênio especialmente flúor, C_2-C_6 dialquilaminossulfonila, C_1-C_6 alquilaminossulfonila, C_1-C_6 alcóxi-C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_6 alcóxi-C_1-C_6-alquila, C_3-C_6 alquenil-C_2-C_6 alcóxi, C_3-C_6 alquinil-C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alcoxicarbonila, C_1-C_6 alquilcarbonila, C_1-C_4 alquilenil-$S(O)_p$-R', C_1-C_4 alquilenil-CO_2-R', C_1-C_4 alquilenil-(CO)N-R'R', arila (por exemplo fenila), feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila, arilóxi (por exemplo fenóxi) e heteroarila ou heteroarilóxi de 5 ou 6 membros, a heteroarila contendo um a três heteroátomos, cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o componente de arila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, halo, ciano e nitro;

X = O ou S;

n = 0 ou 1;

m = 0 ou 1 com a condição que se m = 1 então n = 0 e se n = 1 então m = 0;

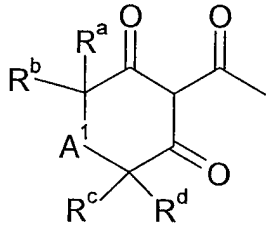
p = 0, 1 ou 2;

R' é independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio e C_1-C_6 alquila.

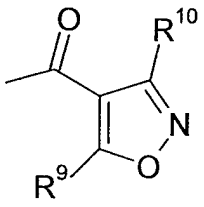
R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alquilcarbonil-C_1-C_3 alquila, C_3-C_6 cicloalquilalquenila por exemplo ciclo-hexilmetilenila, C_3-C_6 alquinilalquilenila por exemplo, propargila, C_2-C_6-alquenilalquilenila por exemplo, alila, C_1-C_6 alcóxiC_1-C_6 alquila, ciano-C_1-C_6-alquila, arilcarbonil-C_1-C_3-alquila (em que a arila pode ser opcionalmente substituída por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1-C_3-alcóxi, C_1-C_3-alquila, C_1-C_3 haloalquila), aril-C_1-C_6 alquila (em que a arila pode ser opcionalmente substituída por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1-C_3-alcóxi, C_1-C_3-alquila, C_1-C_3 haloalquila), C_1-C_6 alcóxiC_1-C_6 alcóxiC_1-C_6 alquila, arila, heteroarila de 5 ou 6 membros, heteroaril-C_1-C_3-alquila ou heterociclil-C_1-C_3-alquila de 5 ou 6 membros, a heteroarila ou heterociclila contendo um a três heteroátomos cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o componente de arila, heterociclila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halo, C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila e C_1-C_3 alcóxi;

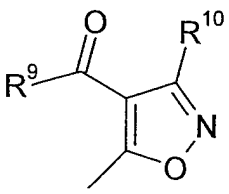
Q é selecionado a partir do grupo que consiste em: -



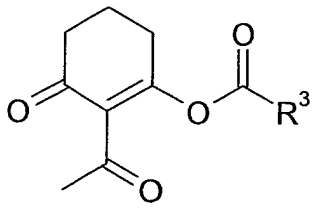
(Q1)



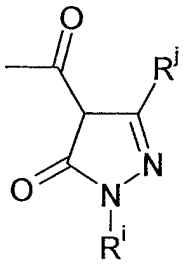
(Q2)



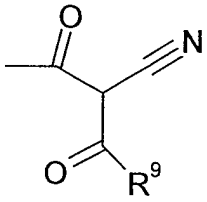
(Q3)



(Q4)

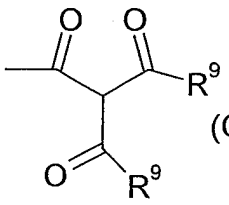


(Q5)



(Q6)

e



(Q7)

em que

A^1 é selecionado a partir do grupo que consiste em O, C(O), S, SO, SO_2 e $(CR^eR^f)_q$;

q = 0, 1 ou 2;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alquila, que pode ser mono-, di- ou trissubstituído por substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4 alcoxicarbonila, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 alquilcarbonila, fenila e heteroarila, sendo possível para os grupos fenila e heteroarila por sua vez ser mono-, di- ou trissubstituídos por substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alcóxi, halogênio, hi-

dróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4 alcoxicarbonila, C_1-C_4 alquilsulfonila e C_1-C_4 haloalquila, os substituintes no nitrogênio no anel heterocíclico sendo diferentes de halogênio; ou

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4 alcoxicarbonila, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 alquilcarbonila, fenila ou heteroarila, sendo possível para os grupos fenila e heteroarila por sua vez ser mono-, di- ou trissubstituídos por substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em C_1-C_4 alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4 alcoxicarbonila, C_1-C_4 alquilsulfonila e C_1-C_4 haloalquila, os substituintes no nitrogênio no anel heterocíclico sendo diferentes de halogênio; ou

R^a e R^b juntos formam um anel carbocíclico de 3 a 5 membros que pode ser substituído por C_1-C_4 alquila e pode ser interrompido por oxigênio, enxofre, S(O), SO_2, OC(O), NR^g ou por C(O); ou

R^a e R^c juntos formam uma cadeia de C_1-C_3 alquileno que pode ser interrompida por oxigênio, enxofre, SO, SO_2, OC(O), NR^h ou por C(O); sendo possível para aquela cadeia de C_1-C_3 alquileno por sua vez ser substituída por C_1-C_4 alquila;

R^g e R^h são cada qual independentemente do outro C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 alquilcarbonila ou C_1-C_4 alcoxicarbonila;

R^i é C_1-C_4 alquila;

R^j é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_4 alquila e C_3-C_6 cicloalquila. Em uma modalidade preferida, R^j é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila e ciclopropila.

R^3 é selecionado a partir do grupo que consiste em C_1-C_6 alquila, opcionalmente substituído por halogênio e/ou C_1-C_3 alcóxi; e C_3-C_6 cicloalquila opcionalmente substituída por halogênio e/ou C_1-C_3 alcóxi.

R^9 é selecionado a partir do grupo que consiste em ciclopropila, CF_3 e i.-Pr,

R^{10} é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio,

I, Br, SR^{11}, $S(O)R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$ e CO_2R^{11}.

R^{11} é C_{1-4} alquila.

Geralmente, halogênio é flúor, cloro, bromo ou iodo. O mesmo correspondentemente aplica-se ao halogênio no contexto de outras definições, tal como haloalquila ou halofenila.

Grupos haloalquila tendo um comprimento de cadeia a partir de 1 a 6 átomos de carbono são, por exemplo, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoroetila, 2-fluoroetila, 2-cloroetila, pentafluoroetila, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoroetila e 2,2,2-tricloroetila, heptafluoro-n-propila e perfluoro-n-hexila.

Radicais de alquilenila adequados incluem, por exemplo, CH_2, $CHCH_3$, $C(CH_3)_2$, CH_2CHCH_3, $CH_2CH(C_2H_5)$.

Radicais de haloalquenila adequados incluem grupos alquenila substituídos uma ou mais vezes por halogênio, halogênio sendo flúor, cloro, bromo ou iodo e especialmente flúor ou cloro, por exemplo, 2,2-difluoro-1-metilvinila, 3-fluoropropenila, 3-cloropropenila, 3 bromopropenila, 2,3,3-trifluoropropenila, 2,3,3-tricloropropenila e 4,4,4-trifluorobut-2-en-1-ila. Radicais de C_2-C_6 alquenila preferidos substituídos uma, duas ou três vezes por halogênio, são aqueles tendo um comprimento de cadeia a partir de 2 a 5 átomos de carbono. Por exemplo, radicais de haloalquilalquinila adequados incluem grupos alquilalquinila substituídos uma ou mais vezes por halogênio, halogênio sendo bromo ou iodo e, especialmente, flúor ou cloro, por exemplo, 3-fluoropropinila, 5 cloropent-2-in-1-ila, 5-bromopent-2-in-1-ila, 3,3,3-trifluoropropinila e 4,4,4-trifluoro-but-2-in-1-ila. Grupos alquilalquinila preferidos substituídos uma ou mais vezes por halogênio são aqueles tendo um comprimento de cadeia a partir de 3 a 5 átomos de carbono.

Grupos alcóxi preferivelmente têm um comprimento de cadeia a partir de 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, alcóxi é metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi ou terc-butóxi ou um isômero de pentilóxi ou hexilóxi, preferivelmente metóxi e etóxi. Alquilcarbonila é preferivelmente acetila ou propionila. Por exemplo, alcoxicarbonila é metoxicar-

bonila, etoxicarbonila, propoxicarbonila, isopropoxicarbonila, n-butoxicarbonila, isobutoxicarbonila, sec-butoxicarbonila ou terc-butoxicarbonila, preferivelmente metoxicarbonila, etoxicarbonila ou terc-butoxicarbonila.

Por exemplo, haloalcóxi é fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi, 2,2,2-trifluoroetóxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxi, 2-fluoroetóxi, 2-cloroetóxi, 2,2-difluoroetóxi ou 2,2,2-tricloroetóxi, preferivelmente difluorometóxi, 2-cloroetóxi ou trifluorometóxi.

Grupos alquiltio preferivelmente têm um comprimento de cadeia a partir de 1 a 6 átomos de carbono.

Por exemplo, alquiltio é metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, sec-butiltio ou terc-butiltio, preferivelmente metiltio ou etiltio. Por exemplo, alquilsulfinila é metilsulfinila, etilsulfinila, propilsulfinila, isopropilsulfinila, n-butilsulfinila, isobutilsulfinila, sec-butilsulfinila ou terc-butilsulfinila, preferivelmente metilsulfinila ou etilsulfinila.

Por exemplo, alquilsulfonila é metilsulfonila, etilsulfonila, propilsulfonila, isopropilsulfonila, n-butilsulfonila, isobutilsulfonila, sec-butilsulfonila ou terc-butilsulfonila, preferivelmente metilsulfonila ou etilsulfonila.

Por exemplo, alquilamino é metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino ou um isômero de butilamino. Por exemplo, dialquilamino é dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, n-propilmetilamino, dibutilamino ou di-isopropilamino. Preferência é dada aos grupos alquilamino tendo um comprimento de cadeia a partir de 1 a 4 átomos de carbono.

Cicloalquilamino ou dicicloalquilamino é, por exemplo, ciclohexila ou diciclopropilamino.

Grupos alcoxialquila têm preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, alcoxialquila é metoximetila, metoxietila, etoximetila, etoxietila, n-propoximetila, n-propoxietila, isopropoximetila ou isopropoxietila.

Grupos alquiltioalquila têm preferivelmente de 1 a 6 átomos de carbono. Por exemplo, alquiltioalquila é metiltiometila, metiltioetila, etiltiometila, etiltioetila, n-propiltiometila, n-propiltioetila, isopropiltiometila, isopropiltioetila, butiltiometila, butiltioetila ou butiltiobutila.

Grupos cicloalquila têm preferivelmente de 3 a 6 átomos de car-

bono de anel e podem ser substituídos por um ou mais grupos metila; eles são preferivelmente não substituídos, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila.

Fenila, inclusive fenila como parte de um substituinte tal como fenóxi, benzila, benzilóxi, benzoíla, feniltio, fenilalquila, fenoxialquila ou tosila, pode estar na forma mono- ou polissubstituída, em cujo caso os substituintes podem, quando desejado, estar na(s) posição(ões) orto-, meta- e/ou para.

Por exemplo, heterociclila inclui morfolinila, tetra-hidrofurila.

Heteroarila, inclusive heteroarila como parte de um substituinte tal como heteroarilóxi, significa uma heteroarila de cinco ou seis membros que contêm um a três heteroátomos, cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em oxigênio, nitrogênio e enxofre. Deveria ser entendido que o componente de heteroarila pode ser opcionalmente mono ou polissubstituído. O termo heteroarila desse modo inclui, por exemplo, furanila, tiofenoíla, tiazolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, pirazolila, isotiazolila, piridila, piridazinila, pirazinila, pirimidinila, triazolila.

Compostos de Fórmula Ia ou Ib podem conter centros assimétricos e podem estar presentes como um enantiômero simples, pares de enantiômeros em qualquer proporção ou, onde mais que um centro assimétrico está presente, contém diastereoisômeros em todas as possíveis relações. Tipicamente um dos enantiômeros tem atividade biológica realçada comparada às outras possibilidades.

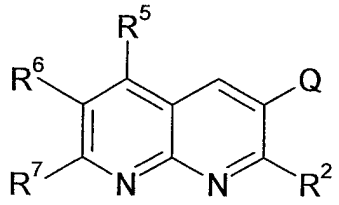
Similarmente, onde há alcenos dissubstituídos, estes podem estar presentes na forma E ou Z ou como misturas de ambas em qualquer proporção.

Compostos de Fórmula Ia, onde R^7 é hidroxila, pode estar em equilíbrio com uma forma tautomérica alternativa, por exemplo, em compostos de Fórmula 1b, onde R^8 é hidrogênio. Similarmente, Q1, Q5, Q6 ou Q7 podem estar em equilíbrio com formas tautoméricas de hidroxila alternativas. Deveria ser apreciado que todas as forma tautoméricas (tautômero simples ou misturas dos mesmos), misturas racêmicas e isômeros simples estão in-

cluídos dentro do escopo da presente invenção.

A pessoa versada também apreciará que se n e/ou m for 1 com respeito a Fórmula Ia ou Ib para formar o N-óxido, então o nitrogênio e oxigênio será carregado consequentemente (N^+ O^-).

Em uma modalidade preferida, o composto herbicida é de Fórmula Iaa.



Iaa

Em uma modalidade mais preferida da presente invenção, Q é Q1, em particular em que A^1 é CR^eR^f e em que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são hidrogênio, e em que q = 1.

Em outra modalidade preferida da presente invenção, Q é Q1, em que A^1 é CR^eR^f e em que, R^b, R^d, R^e e R^f são juntos hidrogênio, R^a e R^c formam uma cadeia de etileno e em que q = 1

Em outra modalidade preferida, R^2 é (i) haloalquila, em particular fluoroalquila, e preferivelmente difluorometila ou trifluorometila, ou (ii) C_{1-3} alcóxi-C_{1-3}-haloalquila, em particular C_{1-3} alcóxi-C_1-3-fluoroalquila, preferivelmente metoxidifluorometila ou 2-metóxi-1,1,-difluoroetila.

Em outra modalidade preferida, R^5 é hidrogênio.

Em outra modalidade preferida, R^6 é hidrogênio ou flúor.

Em outra modalidade preferida, R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alcóxi, C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_6-alcóxi, C_1-C_6-alcóxi-C_1-C_6 alquila, C_1-C_6-alcóxi-C_2-C_6-alcóxi-C_1-C_6 alquila, C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, C_2-C_6 alquenilamino, C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_3-alquilamino, (C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_3-alquil)-C_1-C_3-alquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 cicloaloalquilamino, C_1-C_3 alcóxi-C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 alquinilamino e um grupo dialquilamino, em que os substituintes unem-se para formar um anel de 4-6 membros, opcionalmente contendo oxigênio, ou opcionalmente substituído por C_1-C_3-alcóxi ou halogênio, especialmente flú-

or. Em uma modalidade ainda mais preferida, R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, 1-metiletila, ciclopropila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 1-fluoro-1-metiletila, 2,2,2-trifluoroetila, difluoroclorometila, metóxi, etóxi, metoximetila, metoxietila, etoxietóxi, etoxietoximetila, metoxietóxi, metoxietoximetila, (2-metoxietil)amino e (2-metoxietil)metilamino.

Em outra modalidade preferida, R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_3 alcóxiC_1-C_3 alquilenila e C_1-C_6 haloalquila.

A presente invenção também inclui sais agronomicamente aceitáveis, cujo os compostos de Fórmula I podem formar com aminas (por exemplo, amônia, dimetilamina e trietilamina), bases de metal de álcali e metal alcalino terroso ou bases de amônio quaternário. Entre os hidróxidos de metal de álcali e metal alcalino terroso, óxidos, alcóxidos e hidrogenocarbonatos e carbonatos usados como formadores de sal, ênfase deve ser dada aos hidróxidos, alcóxidos, óxidos e carbonato de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, porém especialmente aqueles de sódio, magnésio e cálcio. O sal de trimetilsulfônio correspondente também pode ser usado.

Os compostos de Fórmula (Ia) ou (Ib) de acordo com a invenção podem ser usados como herbicidas por si próprios, porém eles geralmente são formulados em composições herbicidas usando adjuvantes de formulação, tais como veículos, solventes e agentes tensoativos (SFAs). Desse modo, a presente invenção também fornece uma composição herbicida que compreende um composto herbicida de acordo com qualquer uma das reivindicações prévias e um adjuvante de formulação agricolamente aceitável. A composição pode estar na forma de concentrados que são diluídos antes do uso, embora as composições pronto-para-uso também podem ser feitas. A diluição final normalmente é feita com água, porém pode ser feita em vez de, ou além de, água, com, por exemplo, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, óleo ou solventes.

Para a evitação de dúvida, referência aos compostos de Fórmula I abaixo inclui referência aos compostos de qualquer Fórmula (Ia) e (Ib).

As composições herbicidas geralmente compreendem de 0,1 a 99 % em peso, especialmente de 0,1 a 95 % em peso, compostos de Fórmula I e de 1 a 99,9 % em peso de um adjuvante de formulação, que preferivelmente inclui de 0 a 25 % em peso de uma substância tensoativa.

As composições podem ser selecionadas a partir de vários tipos de formulação, muitas das quais são conhecidas pelo Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5ª Edição, 1999. Estes incluem pós pulverizáveis (DP), pós solúveis (SP), grânulos solúveis em água (SG), grânulos dispersíveis em água (WG), pós umectáveis (WP), grânulos (GR) (liberação lenta ou rápida), concentrados solúveis (SL), líquidos miscíveis em óleo (OL), líquidos de volume ultra baixo (UL), concentrados emulsificáveis (EC), concentrados dispersíveis (DC), emulsões (igualmente óleo em água (EW) e água em óleo (EO)), microemulsões (ME), concentrados em suspensão (SC), aerossóis, suspensões em cápsula (CS) e formulações de tratamento de semente. O tipo de formulação escolhido em qualquer exemplo dependerá do propósito particular considerado e das propriedades físicas, químicas e biológicas do composto da fórmula (I).

Pós pulverizáveis (DP) podem ser preparados misturando-se um composto da fórmula (I) com um ou mais diluentes sólidos (por exemplo argilas naturais, caulim, pirofilita, bentonita, alumina, montmorilonita, diatomito, giz, terras diatomáceas, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio e magnésio, enxofre, cal, farinhas, talco e outros veículos sólidos orgânicos e inorgânicos) e mecanicamente moendo-se a mistura até um pó fino.

Pós solúveis (SP) podem ser preparados misturando-se um composto da fórmula (I) com um ou mais sais inorgânicos solúveis em água (tal como bicarbonato de sódio, carbonato de sódio ou sulfato de magnésio) ou um ou mais sólidos orgânicos solúveis em água (tal como um polissacarídeo) e, opcionalmente, um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes de dispersão ou uma mistura dos referidos agentes para melhorar dispersibilidade/solubilidade em água. A mistura é em seguida moída até um pó fino. Composições similares podem da mesma forma ser granuladas para formar grânulos solúveis em água (SG).

Pós umectáveis (WP) podem ser preparados misturando-se um composto da fórmula (I) com um ou mais veículos ou diluentes sólidos, um ou mais agentes umectantes e, preferivelmente, um ou mais agentes de dispersão e, opcionalmente, um ou mais agentes de suspensão para facilitar a dispersão em líquidos. A mistura é em seguida moída até um pó fino. Composições similares podem da mesma forma ser granuladas para formar grânulos dispersíveis em água (WG).

Grânulos (GR) podem ser formados granulando-se uma mistura de um composto da Fórmula (I) e um ou mais veículos ou diluentes sólidos pulverizados, ou a partir de grânulos brancos pré-formados absorvendo-se um composto da fórmula (I) (ou uma solução dos mesmos, em um agente adequado) em um material granular poroso (tal como pedra pomes, argilas atapulgita, greda de pisoeiro, diatomito, terras diatomáceas ou espigas de milho moídas) ou absorvendo-se um composto da fórmula (I) (ou uma solução do mesmo, em um agente adequado) em um material de núcleo duro (tal como areias, silicatos, carbonatos minerais, sulfatos ou fosfatos) e secagem se necessário. Agentes que são geralmente usados para ajudar a absorção ou absorção incluem solventes (tais como solventes de petróleo alifáticos e aromáticos, álcoois, éteres, cetonas e ésteres) e agentes de aderência (tais como acetato de polivinila, álcoois polivinílicos, dextrinas, açúcares e óleos vegetais). Um ou mais outros aditivos podem da mesma forma ser incluídos em grânulos (por exemplo um agente emulsificante, agente umectante ou agente dispersante).

Concentrados dispersíveis (DC) podem ser preparados dissolvendo-se um composto da fórmula (I) em água ou um solvente orgânico, tal como uma cetona, álcool ou éter glicólico. Estas soluções podem conter uma agente tensoativo (por exemplo para melhorar diluição em água ou prevenir cristalização em um tanque de pulverização).

Concentrados emulsificáveis (EC) ou emulsões de óleo-em-água (EW) podem ser preparados dissolvendo-se um composto da Fórmula (I) em um solvente orgânico (opcionalmente contendo um ou mais agentes umectantes, um ou mais agentes emulsificantes ou uma mistura dos referidos a-

gentes). Solventes orgânicos adequados para uso em ECs incluem hidrocarbonetos aromáticos (tais como alquilbenzenos ou alquilnaftalenos, exemplificados por SOLVESSO 100, SOLVESSO 150 e SOLVESSO 200; SOLVESSO é uma Marca Registrada), cetonas (tal como ciclo-hexanona ou metilciclo-hexanona), álcoois (tal como álcool benzílico, álcool furfurílico ou butanol), N-alquilpirrolidonas (tais como N-metilpirrolidona ou N-octilpirrolidona), dimetil amidas de ácidos graxos (tal como C_8-C_{10} dimetilamida de ácido graxo) e hidrocarboneto clorado. Um produto de EC pode espontaneamente emulsificar em adição à água, para produzir uma emulsão com estabilidade suficiente para permitir aplicação de pulverização através de equipamento apropriado.

Preparação de um EW envolve obter um composto da Fórmula (I) como um líquido (se não for um líquido em temperatura ambiente, pode ser fundido em uma temperatura razoável, tipicamente abaixo de 70°C) ou em solução (dissolvendo-se em um solvente apropriado) e em seguida emulsificar o líquido resultante ou solução em água contendo um ou mais SFAs, sob alto cisalhamento, para produzir uma emulsão. Solventes adequados para uso em EWs incluem óleos vegetais, hidrocarbonetos clorados (tais como clorobenzenos), solventes aromáticos (tais como alquilbenzenos ou alquilnaftalenos) e outros solventes orgânicos apropriados que têm uma baixa solubilidade em água.

Microemulsões (ME) podem ser preparadas misturando-se água com uma mistura de um ou mais solventes com um ou mais SFAs, para produzir espontaneamente uma formulação líquida isotrópica termodinamicamente estável. Um composto da Fórmula (I) está presente inicialmente na água ou na mistura de solvente/SFA. Solventes adequados para uso em MEs incluem aqueles descritos aqui acima para uso em ECs ou em EWs. Um ME pode ser um sistema de óleo-em-água ou um de água-em-óleo (cujo sistema que está presente pode ser determinado por medidas de condutividade) e pode ser adequado para misturar pesticidas solúveis em água e solúveis em óleo na mesma formulação. Um ME é adequado para diluição em água, permanecendo como uma microemulsão ou formando uma emulsão

de óleo-em-água convencional.

Concentrados em suspensão (SC) podem compreender suspensões aquosas ou não aquosas de partículas sólidas insolúveis finamente divididas de um composto da Fórmula (I). SCs podem ser preparados por moagem de bola ou conta do composto sólido da Fórmula (I) em um meio adequado, opcionalmente com um ou mais agentes dispersantes, para produzir uma suspensão de partícula fina do composto. Um ou mais agentes umectantes podem ser incluídos na composição e um agente de suspensão pode ser incluído para reduzir a taxa em que as partículas assentam. Alternativamente, um composto da Fórmula (I) pode ser moído seco e adicionado à água, contendo agentes aqui acima descritos, para produzir o produto final desejado.

Formulações em aerossol compreendem um composto da Fórmula (I) e um propelente adequado (por exemplo *n*-butano). Um composto da Fórmula (I) pode da mesma forma ser dissolvido ou disperso em um meio adequado (por exemplo água ou um líquido miscível em água, tal como *n*-propanol) para fornecer composições para uso em bombas de pulverização acionadas manualmente não pressurizadas.

Suspensões em cápsula (CS) podem ser preparadas de uma maneira similar à preparação de formulações de EW, porém com um estágio de polimerização adicional tal que uma dispersão aquosa de gotículas de óleo é obtida, em que cada gotícula de óleo é encapsulada por uma casca polimérica e contém um composto da Fórmula (I) e, opcionalmente, um veículo ou diluente para isto. A casca polimérica pode ser produzida por uma reação de policondensação interfacial ou por um procedimento de coacervação. As composições podem fornecer liberação controlada do composto da Fórmula (I) e elas podem ser usadas para tratamento de semente. Um composto da Fórmula (I) pode da mesma forma ser formulado em uma matriz polimérica biodegradável para fornecer uma liberação lenta, controlada do composto.

Uma composição pode incluir um ou mais aditivos para melhorar o desempenho biológico da composição, por exemplo melhorando-se a u-

mectação, retenção ou distribuição em superfícies; resistência a chuva em superfícies tratadas; ou captação ou mobilidade de um composto da Fórmula (I). Tais aditivos incluem agentes tensoativos (SFAs), aditivos de pulverização com base em óleos, por exemplo certos óleos minerais ou óleos de planta naturais (tal como óleo de semente de colza e soja), e misturas destes com outros adjuvantes de biorrealce (ingredientes que podem ajudar ou modificar a ação de um composto da Fórmula (I)).

Agentes umectantes, agentes dispersantes e agentes emulsificantes podem ser SFAs do tipo catiônico, aniônico, anfotérico ou não iônico.

SFAs adequados do tipo catiônico incluem compostos de amônio quaternário (por exemplo brometo de cetiltrimetil amônio), imidazolinas e sais de amina.

SFAs aniônicos adequados incluem sais de metais de álcali de ácidos graxos, sais de monoésteres alifáticos de ácido sulfúrico (por exemplo lauril sulfato de sódio), sais de compostos aromáticos sulfonados (por exemplo dodecilbenzenossulfonato de sódio, dodecilbenzenossulfonato de cálcio, sulfonato de butilnaftaleno e misturas de sulfonatos de di-*iso*propil- e tri-*iso*propil-naftaleno de sódio), sulfatos de éter, sulfatos de éter de álcool (por exemplo, lauret-3-sulfato de sódio), carboxilatos de éter (por exemplo lauret-3-carboxilato de sódio), ésteres de fosfato (produtos da reação entre um ou mais álcoois graxos e ácido fosfórico (predominantemente monoésteres) ou pentóxido de fósforo (predominantemente diésteres), por exemplo a reação entre álcool laurílico e ácido tetrafosfórico; adicionalmente estes produtos podem ser etoxilados), sulfossucinamatos, parafina ou sulfonatos de olefina, tauratos e lignossulfonatos.

SFAs adequados do tipo anfotérico incluem betaínas, propionatos e glicinatos.

SFAs adequados do tipo não iônico incluem produtos de condensação de óxidos de alquileno, tal como óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos, com álcoois graxos (tal como álcool oleílico ou álcool cetílico) ou com alquilfenóis (tal como octilfenol, nonilfenol ou octilcresol); ésteres parciais derivados de ácidos graxos de

cadeia longa ou anidridos de hexitol; produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno; polímeros de bloco (compreendendo óxido de etileno e óxido de propileno); alcanolamidas; ésteres simples (por exemplo ésteres de polietileno glicol de ácido graxo); óxidos de amina (por exemplo óxido de lauril dimetil amina); e lecitinas.

Agentes de suspensão adequados incluem colóides hidrofílicos (tais como polissacarídeos, polivinilpirrolidona ou carboximetilcelulose sódica) e argilas dilatáveis (tal como bentonita ou atapulgita).

A composição do presente também pode compreender pelo menos um pesticida adicional. Por exemplo, os compostos de acordo com a invenção também podem ser usados em combinação com outros herbicidas ou reguladores de crescimento de planta. Em uma modalidade preferida, o pesticida adicional é um herbicida e/ou protetor de herbicida. Exemplos de tais misturas são (em qual 'I' representa um composto de Fórmula I). I + acetoclor, I + acifluorfeno, I + acifluorfeno sódico, I + aclonifeno, I + acroleína, I + alaclor, I + aloxidim, I + ametrina, I + amicarbazona, I + amidossulfurona, I + aminopiralide, I + amitrol, I + anilofos, I + assulam, I + atrazina, I + azafenidina, I + azinsulfurona, I + BCPC, I + beflubutamida, I + benazolina, I + bencarbazona, I + benfluralina, I + benfuresato, I + bensulfurona, I + bensulfuron-metila, I + bensulida, I + bentazona, I + benzfendizona, I + benzobiciclona, I + benzofenape, I + bifenox, I + bilanafos, I + bispiribaco, I + bispiribaco sódico, I + borax, I + bromacila, I + bromobutida, I + bromoxinila, I + butaclor, I + butamifos, I + butralina, I + butroxidim, I + butilato, I + ácido cacodílico, I + clorato de cálcio, I + cafenstrol, I + carbetamida, I + carfentrazona, I + carfentrazona-etila, I + clorflurenol, I + clorflurenol-metila, I + cloridazona, I + clorimurona, I + clorimurona-etila, I + ácido cloroacético, I + clorotolurona, I + clorprofam, I + clorsulfurona, I + clortal, I + clortal-dimetila, I + cinidona-etila, I + cinmetilina, I + cinossulfurona, I + cisanilida, I + cletodim, I + clodinafope, I + clodinafope-propargila, I + clomazona, I + clomeprope, I + clopiralida, I + cloransulam, I + cloransulam-metila, I + cianazina, I + cicloato, I + ciclossulfamurona, I + cicloxidim, I + cialofope, I + cialofope-butila, I + 2,4-D, I + daimurona, I + dalapona, I + dazomete, I + 2,4-DB, I + desmedifam, I + dicam-

ba, I + diclobenila, I + diclorprope, I + diclorprope-P, I + diclofope, I + diclofope-metila, I + diclossulam, I + difenzoquate, I + metilsulfato de difenzoquate, I + diflufenicam, I + diflufenzopir, I + dimefurona, I + dimepiperato, I + dimetaclor, I + dimetametrina, I + dimetenamida, I + dimetenamida-P, I + dimetipina, I + ácido dimetilarsínico, I + dinitramina, I + dinoterbe, I + difenamida, I + dipropetrina, I + diquate, I + dibrometo de diquate, I + ditiopir, I + diurona, I + endotal, I + EPTC, I + esprocarbe, I + etalfluralina, I + etametsulfurona, I + etametsulfurona-metila, I + etofona, I + etofumesato, I + etoxifeno, I + etoxisulfurona, I + etobenzanida, I + fenoxaprope-P, I + fenoxaprope-P-etila, I + fentrazamida, I + sulfato ferroso, I + flamprope-M, I + flazassulfurona, I + florasulam, I + fluazifope, I + fluazifope-butila, I + fluazifope-P, I + fluazifope-P-butila, I + fluazolato, I + flucarbazona, I + flucarbazona sódica, I + flucetossulfurona, I + flucloralina, I + flufenacete, I + flufenpir, I + flufenpir-etila, I + flumetsulam, I + flumicloraco, I + flumicloraco-pentila, I + flumioxazina, I + flumipropina, I + fluometurona, I + fluoroglicofeno, I + fluoroglicofeno-etila, I + fluoxaprope, I + flupoxam, I + flupropacila, I + flupropanato, I + flupirsulfurona, I + flupirsulfurona-metila sódica, I + flurenol, I + fluridona, I + flurocloridona, I + fluroxipir, I + flurtamona, I + flutiacete, I + flutiacete-metila, I + fomessafeno, I + foransulfurona, I + fosamina, I + glifosinato, I + glifosinato-amônio, I + glifosato, I + halossulfurona, I + halossulfurona-metila, I + haloxifope, I + haloxifope-P, I + hexazinona, I + imazametabenz, I + imazametabenz-metila, I + imazamox, I + imazapic, I + imazapir, I + imazaquina, I + imazetapir, I + imazossulfurona, I + indanofan, I + iodometano, I + iodossulfurona, I + iodossulfurona-metila sódica, I + ioxinila, I + isoproturona, I + isourona, I + isoxabeno, I + isoxaclortol, I + isoxaflutol, I + isoxapirifope, I + carbutilato, I + lactofeno, I + lenacila, I + linurona, I + mecoprope, I + mecoprope-P, I + mefenacete, I + mefluidida, I + mesossulfurona, I + mesossulfurona-metila, I + mesotriona, I + metam, I + metamifope, I + metamitrona, I + metazaclor, I + metabenztiazurona, I + metazolona, I + ácido metilarsônico, I + metildinrona, I + isotiocianato de metila, I + metobenzurona, I + metolaclor, I + S-metolaclor, I + metossulam, I + metoxurona, I + metribuzina, I + metsulfurona, I + metsulfurona-metila, I + molinato, I + monolinurona, I + naproanilida, I + napropa-

mida, I + naptalam, I + neburona, I + nicossulfurona, I + glifosato de n-metila, I + ácido nonanoico, I + norflurazona, I + ácido oleico (ácidos graxos), I + orbencarbe, I + ortossulfamurona, I + orizalina, I + oxadiargila, I + oxadiazona, I + oxassulfurona, I + oxaziclomefona, I + oxifluorfeno, I + paraquate, I + dicloreto de paraquate, I + pebulato, I + pendimetalina, I + penoxsulam, I + pentaclorofenol, I + pentanoclor, I + pentoxazona, I + petoxamida, I + fenmedifam, I + picloram, I + picolinafeno, I + pinoxadeno, I + piperofos, I + pretilaclor, I + primisulfurona, I + primisulfurona-metila, I + prodiamina, I + profoxidim, I + proexadiona de cálcio, I + prometona, I + prometrina, I + propaclor, I + propanila, I + propaquizafope, I + propazina, I + profam, I + propisoclor, I + propoxicarbazona, I + propoxicarbazona sódica, I + propizamida, I + prossulfocarbe, I + prossulfurona, I + piraclonila, I + piraflufeno, I + piraflufen-etila, I + pirasulfotol, I + pirazolinato, I + pirazossulfurona, I + pirazossulfurona-etila, I + pirazoxifeno, I + piribenzoxim, I + piributicarbe, I + piridafol, I + piridato, I + piriftalida, I + piriminobaco, I + piriminobaco-metila, I + pirimisulfam, I + piritiobaco, I + piritiobaco sódico, I + piroxasulfona, I + piroxsulam, I + quinclorac, I + quinmeraco, I + quinoclamina, I + quizalofope, I + quizalofope-P, I + rinsulfurona, I + setoxidim, I + sidurona, I + simazina, I + simetrina, I + clorato de sódio, I + sulcotriona, I + sulfentrazona, I + sulfometurona, I + sulfometurona-metila, I + sulfosato, I + sulfossulfurona, I + ácido sulfúrico, I + tebutiurona, I + tefuriltriona, I + tembotriona, I + tepraloxidim, I + terbacila, I + terbumetona, I + terbutilazina, I + terbutrina, I + tenilclor, I + tiazopir, I + tifensulfurona, I + tiencarbazona, I + tifensulfurona-metila, I + tiobencarbe, I + topramezona, I + tralcoxidim, I + tri-alato, I + triassulfurona, I + triaziflam, I + tribenurona, I + tribenurona-metila, I + triclopir, I + trietazina, I + trifloxisulfurona, I + trifloxisulfurona sódica, I + trifluralina, I + triflusulfurona, I + triflusulfurona-metila, I + triidroxitriazina, I + trinexapaco-etila, I + tritossulfurona, I + éster etílico de ácido [3-[2-cloro-4-fluoro-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-3-il)fenóxi]-2-piridilóxi]acético (CAS RN 353292-31-6), I + 4-hidróxi-3-[[2-[(2-metoxietóxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3,22,1]oct-3-en-2-ona (CAS RN 352010-68-5) e I + 4-hidróxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-

biciclo[3,22,1]oct-3-en-2-ona. Os compostos da presente invenção também podem ser combinados com compostos herbicidas descritos em WO06/024820 e/ou WO07/096576.

Os pares de mistura do composto de Fórmula I podem da mesma forma estar na forma de ésteres ou sais, como mencionado por exemplo, em The Pesticide Manual, Décima quarta Edição, British Crop Protection Council, 2006.

O composto de Fórmula I também pode ser usado em misturas com outros produtos agroquímicos tais como, fungicidas, nematicidas ou inseticidas, exemplos dos quais são determinados em The Pesticide Manual.

A relação de mistura do composto de Fórmula I para o par de mistura é preferivelmente de 1:100 a 1000:1.

As misturas podem ser usadas vantajosamente nas formulações supracitadas (em cujo caso "ingrediente ativo" refere-se à respectiva mistura de composto de Fórmula I com o par de mistura).

Os compostos de Fórmula I de acordo com a invenção também podem ser usados em combinação com um ou mais protetores. Igualmente, misturas de um composto de Fórmula I de acordo com a invenção com um ou mais outros herbicidas, também podem ser usadas em combinação com um ou mais protetores. Os protetores podem ser AD 67 (MON 4660), benoxacor, cloquintocete-mexila, ciprossulfamida (CAS RN 221667-31-8), diclormide, fenclorazol-etila, fenclorim, fluxofenim, furilazol e o isômero R correspondente, isoxadifeno-etila, mefenpir-dietila, oxabetrinila e N-isopropil-4-(2-metóxi-benzoilsulfamoil)-benzamida (CAS RN 221668-34-4). Particularmente preferido é misturas de um composto de Fórmula I com ciprossulfamida, isoxadifen-etila e/ou cloquintocet-mexila.

Os protetores do composto de Fórmula I podem da mesma forma estar na forma de ésteres ou sais, como mencionado por exemplo, em The Pesticide Manual, 14ª Edição (BCPC), 2006. A referência para cloquintocet-mexila da mesma forma aplica-se a um lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, ferro, amônia, amônio quaternário, sal de sulfônio ou fosfônio dos mesmos como descrito em WO 02/34048, e a referência para

fenclorazole-etila da mesma forma aplica-se à fenclorazol, etc.

Preferivelmente, a relação de mistura do composto de Fórmula I para protetor é de 100:1 a 1:10, especialmente de 20:1 a 1:1.

As misturas podem ser usadas vantajosamente nas formulações supracitadas (caso em que "ingrediente ativo" refere-se à mistura respectiva do composto de Fórmula I com o protetor).

A presente invenção ainda fornece também um método de seletivamente controlar ervas daninhas em um local compreendendo planta de colheita e ervas daninhas, em que o método compreende aplicar ao local de uma erva daninha uma quantidade de controle de uma composição de acordo com a presente invenção. 'Controlar ' significa matar, reduzir ou retardar o crescimento ou prevenir ou reduzir a germinação. Geralmente as plantas a ser controladas são plantas indesejadas (ervas daninhas). "Local" significa a área na qual as plantas estão crescendo ou crescerão.

As taxas de aplicação de compostos de Fórmula I podem variar dentro de amplos limites e dependem da natureza do solo, o método de aplicação (pré ou pós-surgimento; adubo de semente; aplicação ao sulco da semente; nenhuma aplicação em lavoura etc.), à planta de colheita, à(s) erva daninha(s) a ser controlada(s), às condições climáticas prevalecentes, e outros fatores governados pelo método de aplicação, o tempo de aplicação e a colheita alvo. Os compostos de Fórmula I de acordo com a invenção são geralmente aplicados em uma taxa a partir de 10 a 2000 g/ha, especialmente de 50 a 1000 g/ha.

A aplicação é geralmente feita pulverizando-se a composição, tipicamente por pulverizadores montados em trator para áreas grandes, porém outros métodos tal como polvilhamento (para pós), gotejamento ou encharcamento podem da mesma forma ser usados.

Plantas úteis nas quais a composição de acordo com a invenção pode ser usada incluem cultivos tais como cereais, por exemplo, cevada e trigo, algodão, óleo de semente de colza, girassol, milho, arroz, sojas, beterraba açucareira, cana-de-açúcar e gramados. Milho é particularmente preferido.

Plantas de cultivo podem da mesma forma incluir árvores, tais como frutíferas, árvores de palma, coqueiros ou outras nogueiras. Da mesma forma incluídos são videiras tais como uvas, arbustos de fruta, plantas frutíferas e legumes.

Cultivos devem ser entendidos como da mesma forma incluindo aqueles cultivos que foram tornados tolerantes a herbicidas ou classes de herbicidas (por exemplo, inibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCase e HPPD) por métodos convencionais de reprodução ou por engenharia genética. Um exemplo de um cultivo que foi tornado tolerante às imidazolinonas, por exemplo, imazamox, por métodos convencionais de reprodução está colza de verão Clearfield® (canola). Exemplos de cultivos que foram tornados tolerantes a herbicidas por métodos de engenharia genética incluem por exemplo, variedades de milho resistentes a glifosato e glifosinato comercialmente disponíveis sob o nome comercial RoundupReady® e LibertyLink®.

Em uma modalidade preferida, a planta de cultivo é tornada tolerante a inibidores de HPPD por meio de engenharia genética. Métodos de tornar as plantas de cultivo tolerantes a inibidores de HPPD são conhecidos, por exemplo, de WO0246387. Desse modo em ainda uma modalidade mais preferida, a planta de cultivo é transgênica em relação a um polinucleotídeo que compreende uma sequência de DNA que codifica uma enzima de HPPD resistente ao inibidor de HPPD derivada de uma bactéria, mais particularmente de *Pseudomonas fluorescens* ou *Shewanella colwelliana*, ou de uma planta, mais particularmente, derivada de uma planta monocotiledônia ou, ainda mais particularmente, de uma espécie de cevada, milho, trigo, arroz, *Brachiaria*, *Chenchrus*, *Lolium*, *Festuca*, *Setaria*, *Eleusine*, *Sorghum* ou *Avena*.

Os cultivos devem também ser entendidos como sendo aqueles que foram tornados resistentes aos insetos nocivos por métodos de engenharia genética, por exemplo milho Bt (resistente à broca do milho Europeu), algodão Bt (resistente a gorgulho do algodão) e também batatas Bt (resistentes a besouro do Colorado). Exemplos de milho Bt são os híbridos de milho Bt-176 de NK® (Syngenta Seeds). A toxina Bt é uma proteína que é formada

naturalmente por bactérias do solo *Bacillus thuringiensis*. Exemplos de toxinas e plantas transgênicas capazes de sintetizar tais toxinas são descritos em EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 e EP-A-427 529. Exemplos de plantas transgênicas que compreendem um ou mais genes que codificam para uma resistência inseticida e expressam uma ou mais toxinas são KnockOut® (milho), Yield Gard® (milho), NuCOTIN33B® (algodão), Bollgard® (algodão), NewLeaf® (batatas), NatureGard® e Protexcta®. Cultivos de planta e material de semente podem ser resistentes a herbicidas e ao mesmo tempo, resistentes à alimentação de inseto (eventos transgênicos "sobrepostos"). Por exemplo, a semente pode ter a capacidade de expressar uma proteína de Cry3 inseticida enquanto sendo ao mesmo tempo tolerante a glifosato.

Cultivos também devem ser entendidos incluir aqueles que são obtidos por métodos convencionais de reprodução ou engenharia genética e contém as assim chamadas características de produção (por exemplo, estabilidade de armazenamento melhorada, valor nutricional mais alto e sabor melhorado).

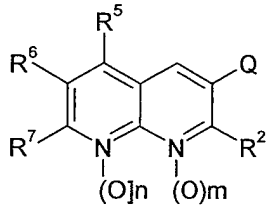
Outras plantas úteis incluem grama de relva por exemplo, em campos de golfe, gramados, parques e beiras de estrada, ou crescidas comercialmente para gramado, e plantas ornamentais tais como flores ou arbustos.

As composições podem ser usadas para controlar plantas indesejadas (coletivamente, 'ervas daninhas'). As ervas daninhas a ser controladas podem ser ambas espécies monocotiledôneas, por exemplo, *Agrostis, Alopecurus, Avena, Bromus, Cyperus, Digitaria, Echinochloa, Lolium, Monochoria, Rottboellia, Sagittaria, Scirpus, Setaria, Sida* e *Sorghum*, e espécies de dicotiledôneas, por exemplo, *Abutilon, Amaranthus, Chenopodium, Chrysanthemum, Galium, Ipomoea, Nasturtium, Sinapis, Solanum, Stellaria, Veronica, Viola* e *Xanthium*. Ervas daninhas também podem incluir plantas que podem ser consideradas plantas de cultivo, porém, que estão crescendo fora de uma área de cultivo ('escapes'), ou que crescem de semente deixada em cima de uma plantação anterior de um cultivo diferente ('voluntário'). Tais

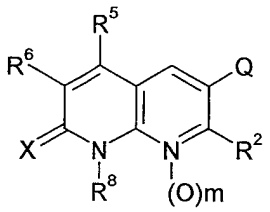
voluntários ou escapes podem ser tolerantes a certos outros herbicidas.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados usando os seguintes métodos.

A preparação de compostos de Fórmula I(a) ou I(b)

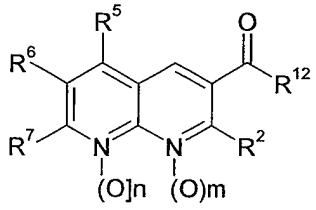


(1a)

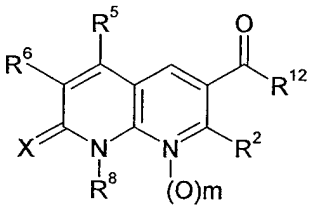


(1b)

onde Q é selecionado a partir de Q1 e Q5 é realizada analogamente a processos conhecidos (por exemplo, aqueles descritos em WO97/46530, EP0353187 e US 6.498.125) e compreende reagir um composto da Fórmula 2a ou 2b

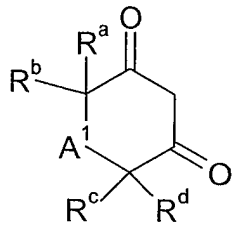


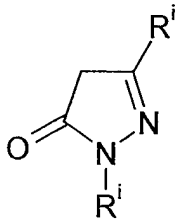
(2a)



(2b)

onde Fórmula 2a e Fórmula 2b mantêm as definições R^2, R^5, R^6, R^7, R^8, X, n e m de Fórmulas 1a e 1b e R^{12} é um grupo de saída adequado, por exemplo, um átomo de halogênio, tal como cloro, ou um grupo alcóxi ou arilóxi, tal como 4-nitrofenóxi, em um solvente orgânico inerte, tal como diclorometano ou acetonitrila, na presença de uma base, tal como trietilamina, com compostos,

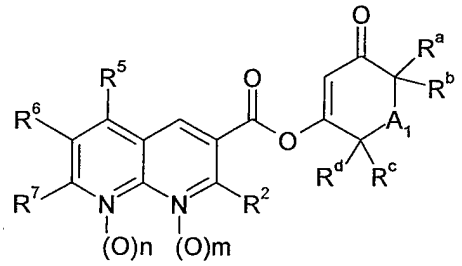




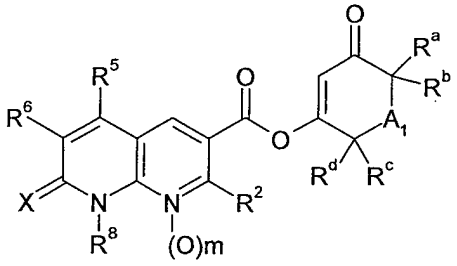
em que

A^1 e R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f e R^i são como previamente definido;

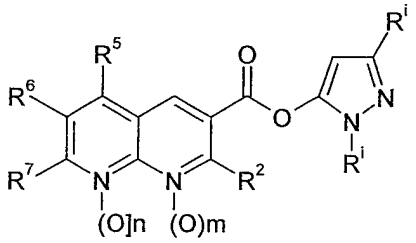
para produzir compostos da Fórmula 3a ,3b, 4a, 4b,



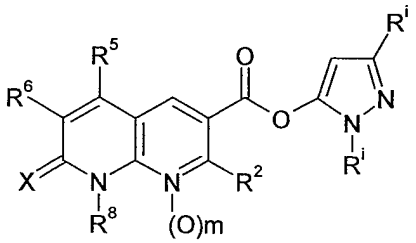
(3a)



(3b)



(4a)



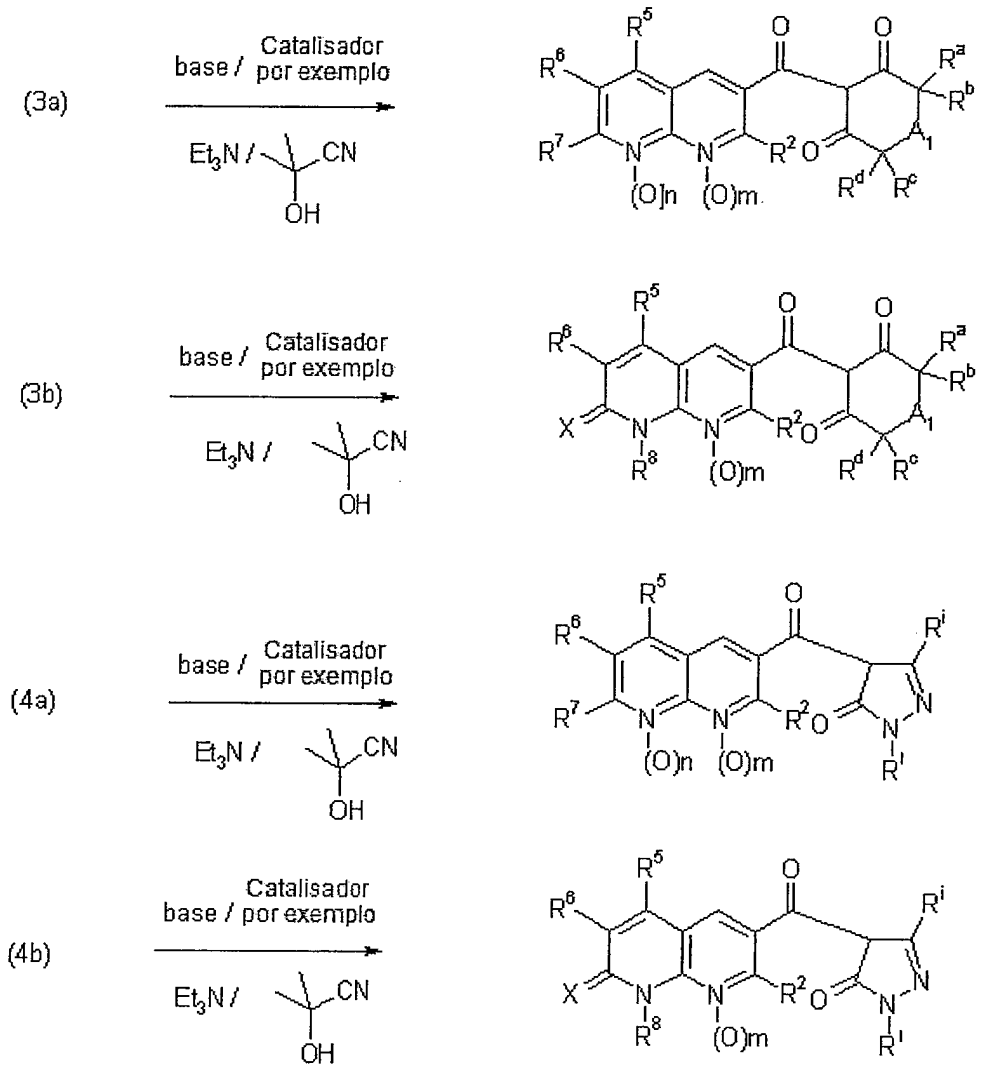
(4b)

onde Fórmulas 3a,3b,4a,4b mantêm as definições de Fórmula 2a e 2b.

Alternativamente, ésteres 3a, 3b, 4a, 4b podem ser produzidos de compostos de Fórmula 2a, 2b onde R^{12} é um grupo de saída produzido reagindo-se um ácido carboxílico de Fórmula 2a, 2b onde R^{12} é hidróxi com um reagente de ativação, tal como N,N'-diciclo-hexilcarbodiimida, em um solvente adequado, tal como acetonitrila.

Ésteres 3a,3b,4a,4b podem ser rearranjados usando catalisadores, tal como 4-dimetilaminopiridina, ou acetona cianidrina, ou um sal de cianeto de metal, tal como cianeto de sódio, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina, para produzir compostos de Fórmula 1a ou 1b. É vantajoso ter um agente de desidratação, tais como peneiras moleculares, presentes no meio de reação para garantir que qualquer água inicialmente presente no solvente ou associada com os outros componentes da mistura reacional está impedida de causar qualquer hidrólise indesejada de intermediários.

Esquema 1

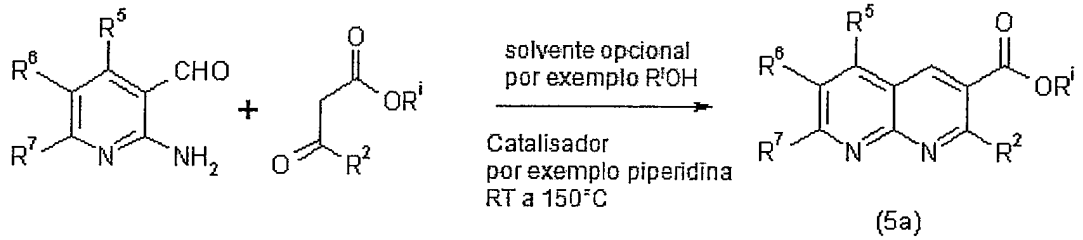


Derivados de ácido [1,8]Naftiridina-3-carboxílico de Fórmula 2a ou 2b podem ser preparados a partir de ácidos carboxílico, por exemplo, por reação com agente de halogenação adequado, tal como cloreto de oxalila, em um solvente inerte adequado, tal como diclorometano, para gerar os cloretos de ácido carboxílico correspondentes. Estes derivados podem ser reagidos por sua vez com, por exemplo, 4-nitrofenol e uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente inerte, tal como diclorometano, para gerar os ésteres de 4-nitrofenila correspondentes.

Por meio de ilustração como mostrado no Esquema 2, ésteres de ácido [1,8]naftiridina-3-carboxílico de Fórmula 5a podem ser obtidos de 2-amino-3-formilpiridinas, análogos aos métodos descritos na literatura [*J. Org.*

Chem. **1990**, 55, 4744-4750; *Indian Journal of Chemistry, Section B;Organic Chemistry including Medicinal Chemistry* (2006), 45B(4), 1051-1053; *Indian Journal of Chemistry , Section B;Organic Chemistry including Medicinal Chemistry* (2004), 43B(4), 897-900; *J.Org. Chem.* (1993), 58(24), 6625-6628; *J. Chem. Soc.,Org.* (1966), (3), 315-321].

Esquema 2



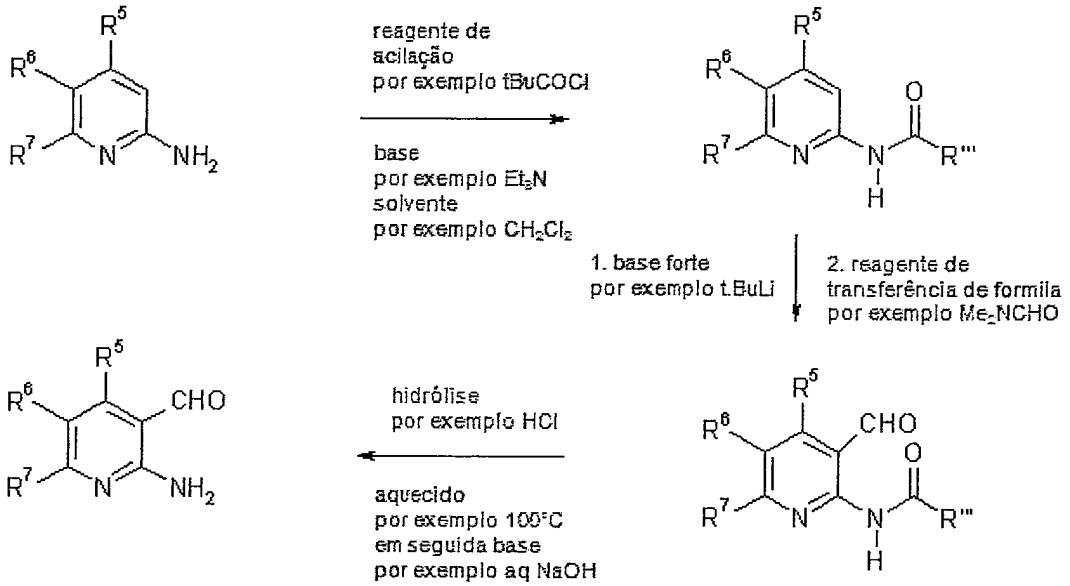
(5a)

Os β-cetoésteres requeridos são comercialmente disponíveis ou podem ser preparados analogamente a métodos descritos na literatura.

As 2-amino-3-formil piridinas requerido ou estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por métodos descritos na literatura [por exemplo, J. *Org. Chem. .* ***1983,*** 48, 3401-3408 *e J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4744-4750]

Por meio de ilustração como mostrado no Esquema 3, 2-aminopiridinas opcionalmente substituídas podem ser N-aciladas, por exemplo, com um reagente de acilação adequado, tal como cloreto de acetila ou cloreto de pivaloíla, e uma base adequada, tal como trietilamina, opcionalmente com um catalisador de acilação adequado tal como 4-dimetilaminopiridina, em um solvente inerte, tal como diclorometano, para produzir as N-(piridin-2-il)amidas correspondentes. Análogas a métodos descritos na literatura, estas amidas podem ser reagidas por sua vez com uma base forte, tal como t.butil lítio e em seguida um agente de transferência de formila, tal como N,N-dimetilformamida ou N-formil-N-metilanilina, para produzir as N-(3-formilpiridin-2-il)amidas correspondentes. As 2-amino-3-formilpiridinas requeridas podem ser obtidas por hidrólise destas amidas usando, por exemplo, ácido clorídrico aquoso aquecido sob refluxo durante 1 a 24 horas.

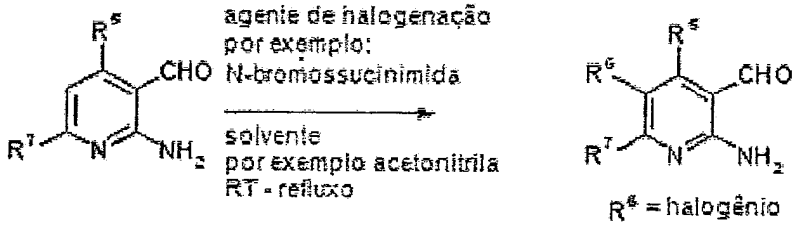
Esquema 3



Com respeito ao esquema 3, R''' é por exemplo, C_1-C_6 alquila.

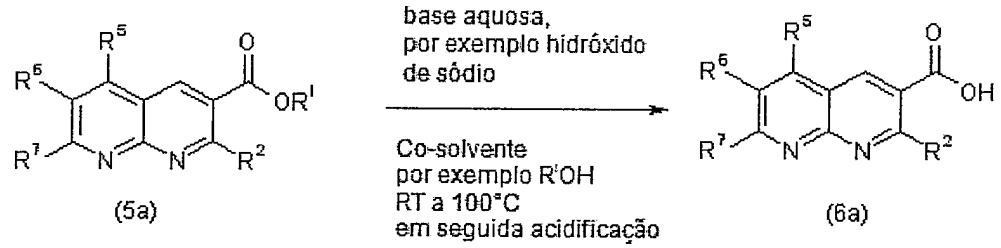
Em outro aspecto, como mostrado no Esquema 4, 2-amino-3-formilpiridinas também pode ser transformadas em 2-amino-3-formil-5-halopiridinas usando um agente de halogenação, tal como N-bromossucinimida, em um solvente adequado, tal como acetonitrila. Tais 2-amino-3-formil-5-halopiridinas podem ser usadas para preparar naftiridinas (como mostrado no Esquema 2).

Esquema 4



Como mostrado no Esquema 5, ésteres de ácido [1,8]naftiridina-3-carboxílico de Fórmula 5a podem ser convenientemente hidrolisados aos ácidos carboxílicos correspondentes usando procedimentos padrões, por exemplo usando hidróxido de sódio aquoso e um co-solvente inerte, tal como etanol, ou hidróxido de lítio em tetra-hidrofurano aquoso.

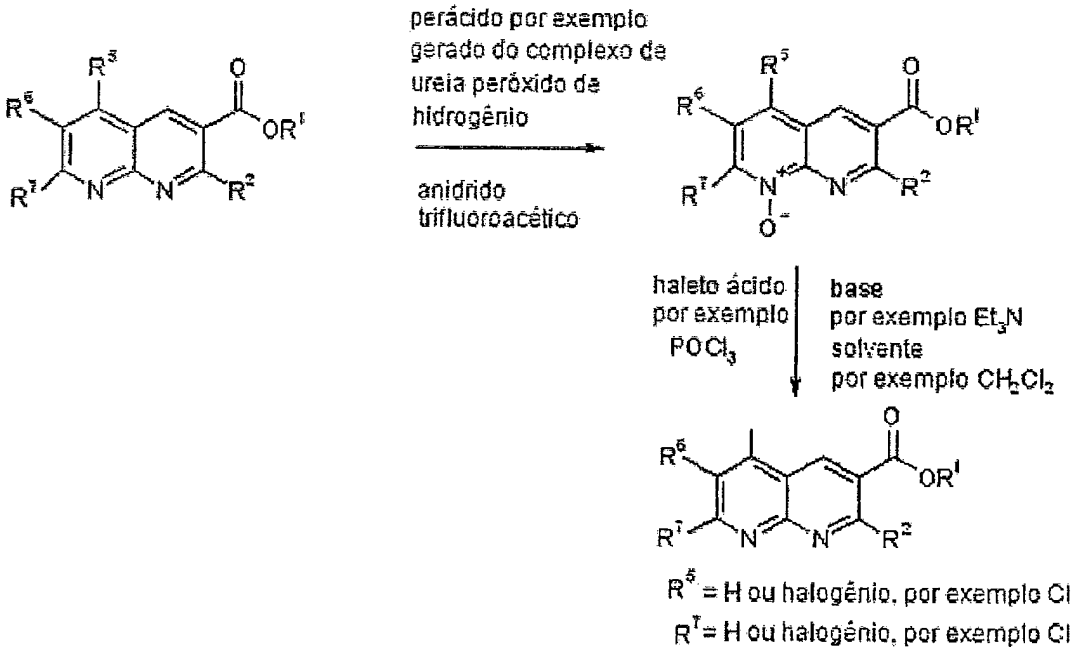
Esquema 5



Como mostrado no Esquema 6, ésteres de ácido [1,8]naftiridina-3-carboxílico de Fórmula 5a podem ser convertidos convenientemente aos 8-óxidos correspondentes usando um oxidante adequado tal como um perácido, por exemplo, ácido per-trifluoroacético gerado do complexo de ureia peróxido de hidrogênio e anidrido de ácido trifluoroacético.

Os 8-óxidos gerados podem também ser reagidos com um reagente de haleto ácido adequado, tal como cloreto de fosforila, opcionalmente com uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente adequado, tal como diclorometano ou 1,2-dicloroetano, a 20°C a 100°C para produzir os derivados de 7-halo ou 5-halo ou uma mistura de ambos os regioisômeros de halogênio que dependem das condições reacionais.

Esquema 6



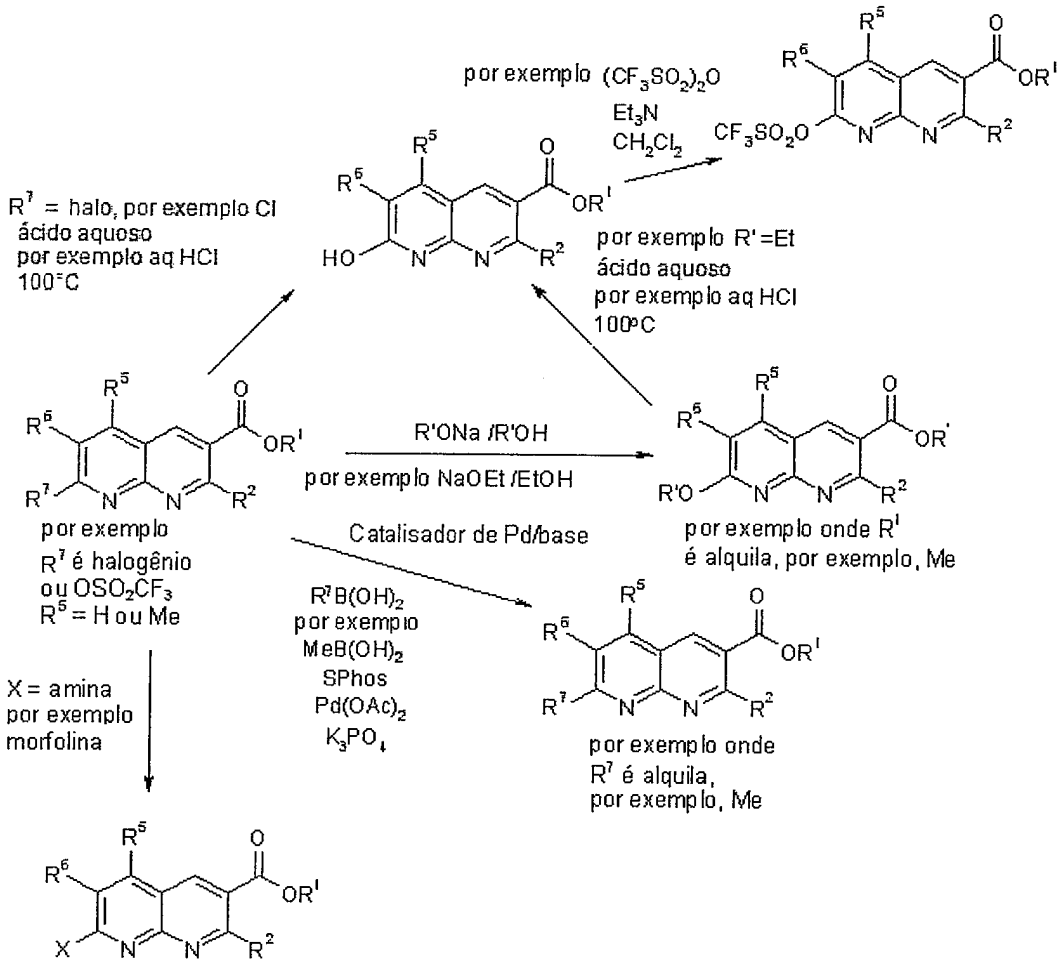
Com respeito ao esquema 6, R^i é, por exemplo, C_1-C_4 alquila.

Como mostrado no Esquema 7, 5-halo-[1,8]naftiridinas e 7-halo[1,8]naftiridinas podem ser transformadas também em naftiridinas adicionais úteis para preparar os compostos de Fórmula 1a ou 1b. Por exemplo, quando R^5 é hidrogênio ou metila e R^7 é um átomo de cloro, o cloro pode ser deslocado por um reagente de alcóxido, tal como etóxido de sódio, em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano ou *N,N*-dimetilformamida ou um álcool, tal como etanol, para gerar a 7-alcóxi[1,8]naftiridina correspondente. Similarmente, 7-halo[1,8]naftiridinas podem ser reagidas com uma amina, tal como morfolina, em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, para gerar a 7-alquilamino[1,8]naftiridina ou 7-dialquilamino[1,8]naftiridina correspondente. Adicionalmente, 5-halo- ou 7-halo- [1,8]naftiridinas, tais como 7-cloro[1,8]naftiridinas, e 5-alcóxi- ou 7-alcóxi-[1,8]naftiridinas, tal como 7-etóxi[1,8]naftiridinas, podem ser convertidas em 5-hidróxi- ou 7-hidróxi-[1,8]naftiridinas, por exemplo, por hidrólise sob condições ácidas, tal como aquecimento com ácido clorídrico aquoso. Tais reações podem ser conduzidas em temperaturas de 20°C a 150°C, por exemplo, em um forno de microondas.

Adicionalmente, 5-hidróxi ou 7-hidróxi[1,8]naftiridinas podem ser transformadas aos ésteres de haloalcanossulfonato correspondentes de [1,8]naftiridinas, tais como 7-trifluorometanossulfoniloxi[1,8]naftiridinas, com agente de acilação adequado, tal como anidrido trifluorometano sulfônico, e uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente adequado, tal como diclorometano.

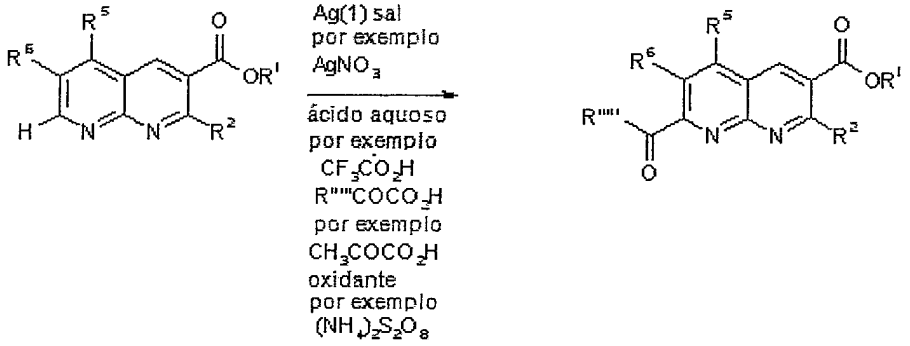
Em outro aspecto, 5-halo ou 7-halo [1,8]naftiridinas, tais como 7-cloro[1,8]naftiridinas, ou ésteres de 5- ou 7-haloalcanossulfonato de [1,8]naftiridinas, tais como 7-trifluorometanossulfoniloxi[1,8]naftiridinas, podem ser reagidos com um reagente de ácido borônico, tal como ácido metil borônico, na presença de um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio, e uma base adequada tal como fosfato de potássio e um ligante de paládio adequado, tal como diciclo-hexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfano, para gerar derivados de 5-alquil ou 7-alquil[1,8]naftiridina.

Esquema 7



Em outro aspecto como mostrado no Esquema 8, ésteres de [1,8]naftiridina em que R^7 é hidrogênio podem ser reagidos com um α-cetoácido de alquila, tal como ácido pirúvico, sob catálise por sais de prata (I), tal como nitrato de prata, na presença de um oxidante, tal como persulfato de amônia, e um ácido, tal como ácido trifluoroacético ou ácido sulfúrico, em água e um co-solvente inerte, tal como diclorometano, para gerar ésteres de 7-alquilcarbonil[1,8]naftiridina.

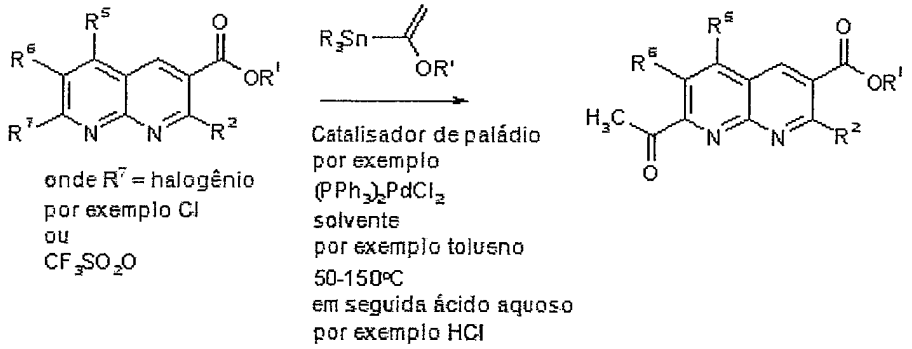
Esquema 8



Com respeito ao Esquema 8, R"" é, por exemplo, C_1-C_5alquila ou C_1-C_3 alcóxi-C_1-C_5-alquila.

Alternativamente como mostrado no Esquema 9, 7-acetil[1,8]naftiridinas podem ser produzidas reagindo-se 7-halo[1,8]naftiridinas ou 7-trifluorometanossulfonilóxi[1,8] naftiridinas com um reagente de organotina adequado, tal como (1-etoxivinil)tributilestanano, na presença de um catalisador de paládio, tal como dicloreto de bis-(trifenilfosfina)paládio, aquecido em um solvente adequado, tal como tolueno, para gerar as 7-(1-alcóxivinil)-[1,8]naftiridinas correspondentes. 7-(1-Alcóxivinil)-[1,8]naftiridinas quando tratadas com um ácido adequado, tal como ácido clorídrico aquoso, fornecem as 7-acetil[1,8]naftiridinas correspondentes.

Esquema 9



Com respeito ao Esquema 9, R^i é, por exemplo, C_1-C_4 alquila e R' é, por exemplo, C_1-C_6 alquila.

Como mostrado no Esquema 10, 7-alquilcarbonil[1,8]naftiridinas

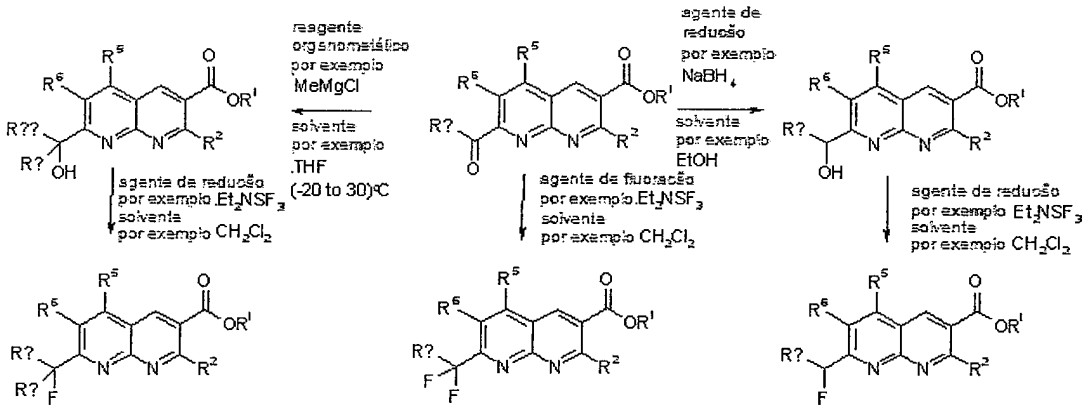
podem ser tratadas com agente de fluoração adequado, tal como trifluoreto de dietilaminossúlfur, em um solvente inerte adequado, tal como diclorometano, para fornecer 7(1,1-difluoroalquil)[1,8]naftiridinas.

Alternativamente, 7-alquilcarbonil-[1,8]naftiridinas podem ser reagidos com um reagente organometálico, tal como cloreto de metil magnésio, em um solvente inerte, tal como tetra-hidrofurano, para gerar 7(1-alquil-1-hidroxialquil)-[1,8]naftiridinas.

Em outro aspecto, 7-alquilcarbonil-[1,8]naftiridinas podem ser reduzidos com agente de redução adequado, tal como boroidreto de sódio, em um solvente adequado, tal como etanol, para fornecer 7-(1-hidroxialquil)[1,8]naftiridinas.

Ambos 7(1-hidroxialquil)[1,8]naftiridinas e 7(1-alquil-1-hidroxialquil)[1,8]naftiridinas podem ser tratados com agente de fluoração adequado, tal como trifluoreto de dietilaminossúlfur, para fornecer 7-(1-fluoroalquil)[1,8]naftiridinas e 7-(1-alquil-1-fluoroalquil)[1,8]naftiridinas respectivamente.

Esquema 10

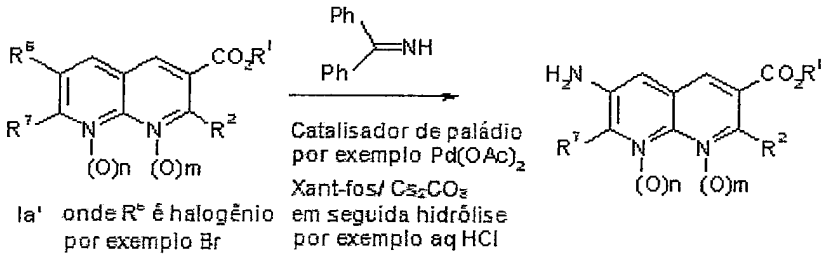


Com respeito ao Esquema 10, R? e R?? são, por exemplo, independentemente hidrogênio ou C_1-C_4 alquila.

Usando processos conhecidos por aqueles versados na técnica como mostrado no Esquema 11, um composto onde R^6 é halogênio, tal como bromo, pode ser transformado em um composto onde R^6 é amino, usando um reagente de transferência amino, tal como dibenzofenona imina, e um catalisador de paládio adequado, tal como acetato de paládio, e um ligante

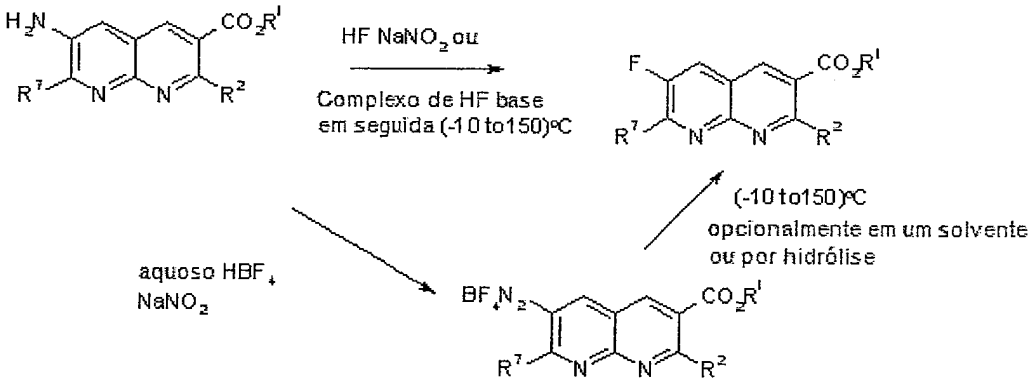
de paládio adequado, tal como 4,5-bis-(difenilfosforanil)-9,9-dimetil-9H-xanteno, com uma base adequada, tal como carbonato de césio.

Esquema 11



Como mostrado no Esquema 12, 6-amino-[1,8]naftiridinas podem ser transformadas em uma 6-fluoro-1,8]naftiridina por meio de sais de diazônio que são decompostos subsequentemente para gerar as fluoronaftiridinas requeridas depois do isolamento do sal ou *in situ* usando procedimentos conhecidos por aqueles versado na técnica.

Esquema 12



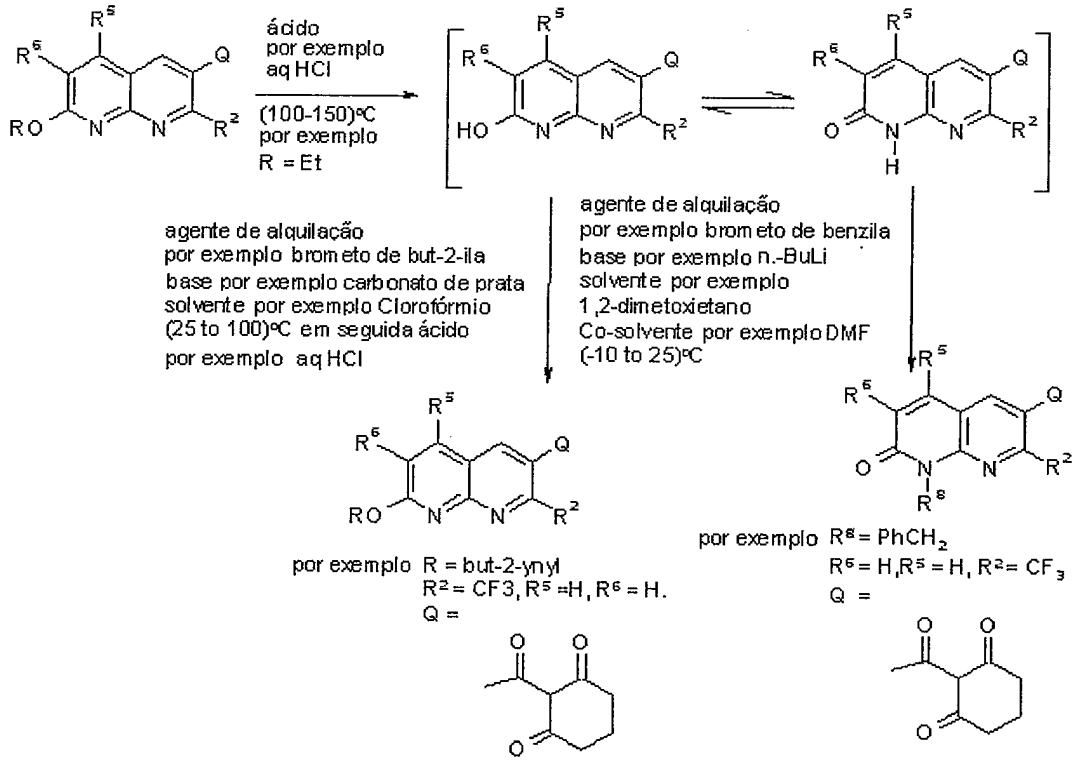
Sais de naftiridina diazônio podem ser preparados de aminonaftiridinas com nitrito de sódio ou um éster de alquil nitrito, tal como nitrito de t.-butila, em hidrogenofluoreto anidro ou aquoso ou complexo de hidrogenofluoreto ou piridina ou complexo ou hidrogenofluoreto-trietilamina complexo e convertendo o sal de diazônio intermediário ou diazoéter ao derivado de fluoro usando procedimentos conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, aquecendo o intermediário de diazo em sua temperatura de decomposição. Alternativamente, o sal de diazônio pode ser fluoro-dediazotisado em um reator adequado usando uma fonte de radiação ultra-violeta para produzir

a 7-fluoro[1,8]naftiridina correspondente. Adicionalmente, o composto III em ácido tetrafluorobórico aquoso pode ser tratado com uma solução aquosa de um sal de nitrito de metal alcalino, tal como nitrito de sódio, para gerar um sal de tetrafluoroborato de diazônio que pode ser isolado, por exemplo, por filtração. O sal de diazônio seco pode ser aquecido diretamente ou em um solvente inerte adequado, tal como n-octano, tolueno ou 1,2-diclorobenzeno para decompor o sal à 7-fluoro[1,8]naftiridina correspondente.

Em outro aspecto da invenção como mostrado no Esquema 13, compostos de Fórmula 1a onde R^7 é que um grupo alcóxi, tal como etóxi, podem ser aquecidos, usando um forno de micro-ondas por exemplo, com um ácido, tal como ácido clorídrico, e um solvente adequado tal como etanol, a 80-130°C para gerar compostos de Fórmula 1b onde R^8 é hidrogênio.

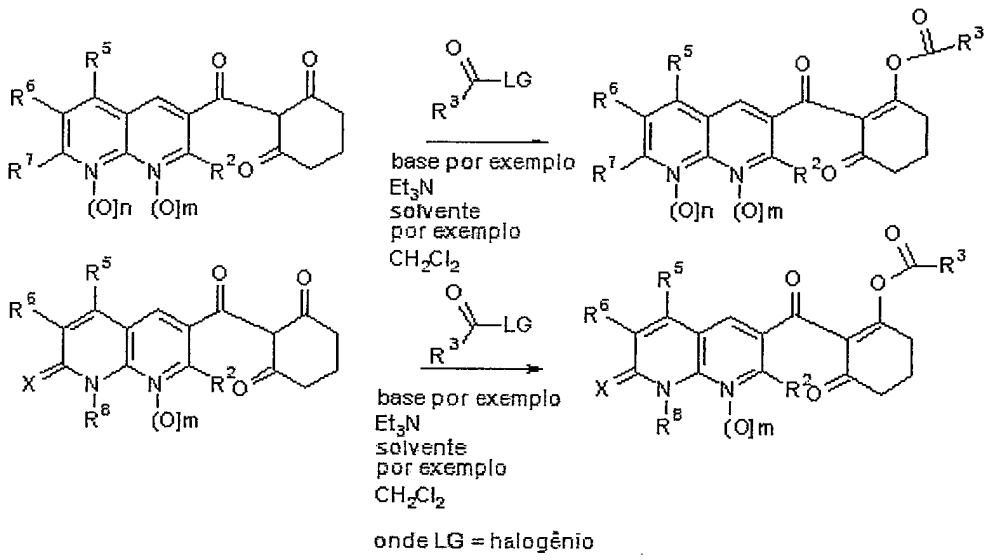
Em solução, 7-hidróxi-[1,8]naftiridinas estão em equilíbrio com seus tautômeros de 7-oxo-7,8-di-hidro[1,8]naftiridina correspondentes. Dependendo das condições reacionais empregadas, estes tautômeros podem ser alquilados para produzir principalmente produtos de 7-O-alquila ou 8-N-alquila ou misturas de ambos.

Esquema 13



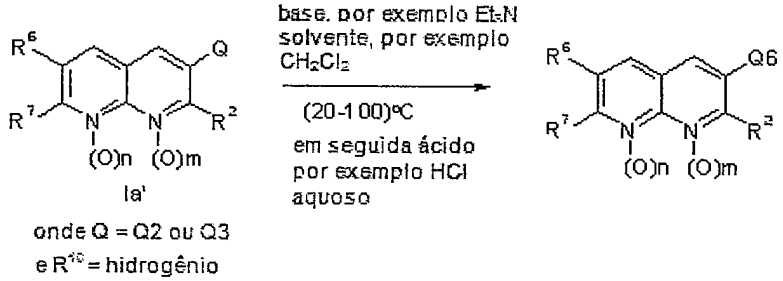
Além disso, os compostos descritos no Esquema 14 podem ser obtidos como mostrado. Contanto que R^8 não seja hidrogênio, os compostos de partida podem ser reagidos com agente de acilação adequado, tal como cloreto de isobutirila, na presença de uma base adequada, tal como trietilamina ou carbonato de potássio, em um solvente inerte adequado, tal como tetra-hidrofurano ou diclorometano, em temperaturas de 0°C a 150°C.

Esquema 14



Em outro aspecto da invenção como mostrado no Esquema 15, compostos de Fórmula Ia onde Q é Q6 podem ser obtidos tratando-se os compostos de Fórmula Ia onde Q é Q2 ou Q3 com uma base adequada, tal como trietilamina, em um solvente inerte, tal como diclorometano ou tolueno, a 20°C a 100°C. O sal do produto requerido obtido é tratado subsequentemente com um ácido adequado, tal como ácido clorídrico, para fornecer a [1,8]naftiridina cianodicetona correspondente.

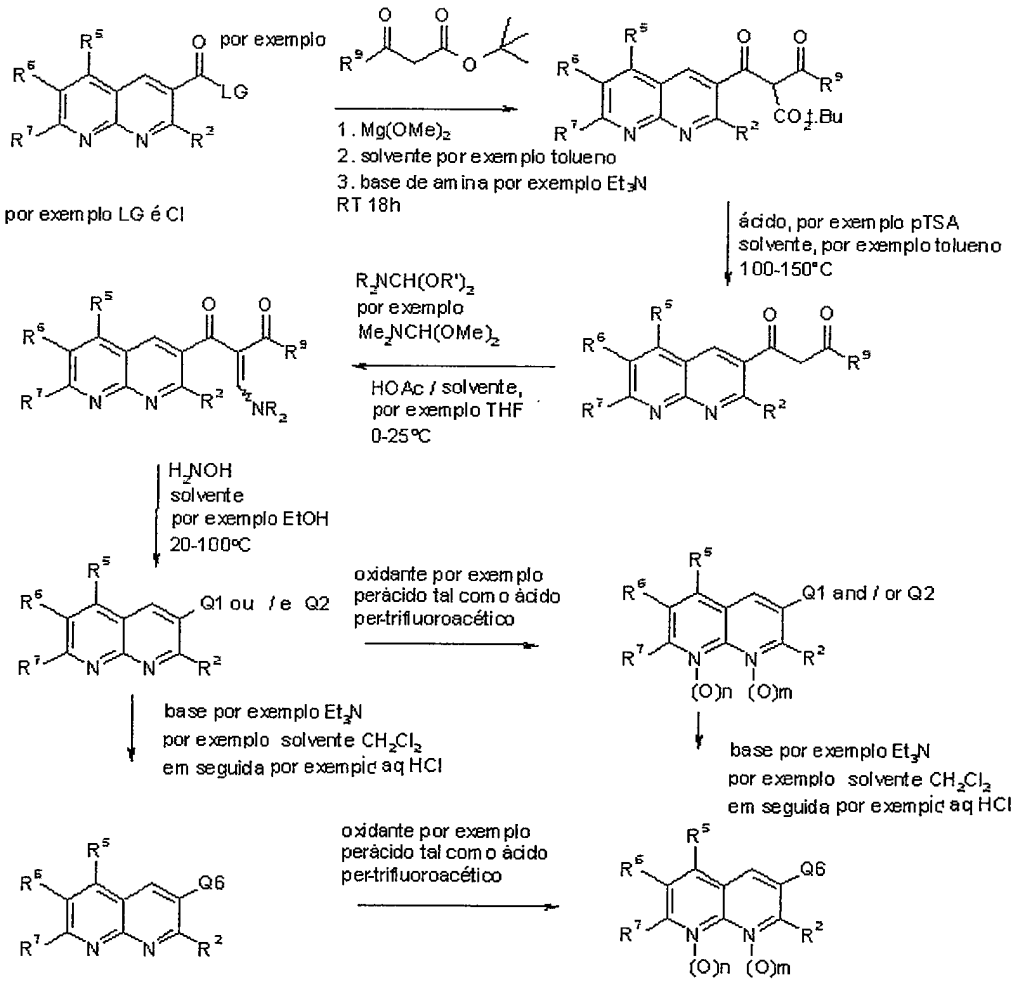
Esquema 15



Em outro aspecto da invenção como mostrado no Esquema 16, uma [1,8]naftiridin-3-il propan-1,3-diona pode ser reagida com um reagente de *N,N*-dialquilformamida dialquilacetal, tal como *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal, em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, opcionalmente com um ácido orgânico, tal como ácido acético, em temperaturas entre 20°C e 150°C para produzir uma 2-[1-dialquilaminometilideno] [1,8]naftiridin-3-ila propan-1,3-diona. Um tal composto pode ser tratado com hidroxilamina em um solvente adequado, tal como etanol, em temperaturas de 20°C a 150°C para gerar compostos como indicado onde Q é Q2 ou Q3.

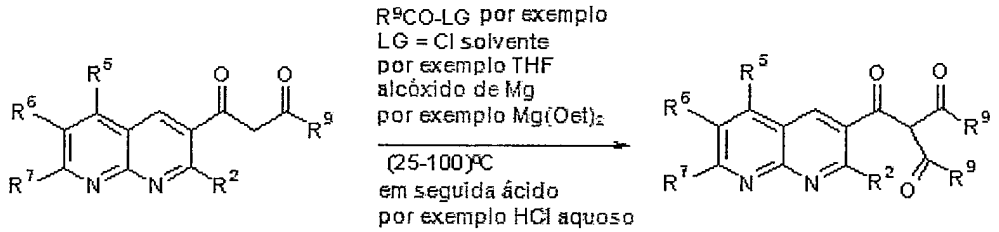
[1,8]naftiridin-3-ila propan-1,3-dionas podem ser preparadas reagindo-se um composto adequado com um derivado de β-cetoéster de t. butila usando procedimentos análogos àqueles conhecidos por aqueles versados na técnica.

Esquema 16



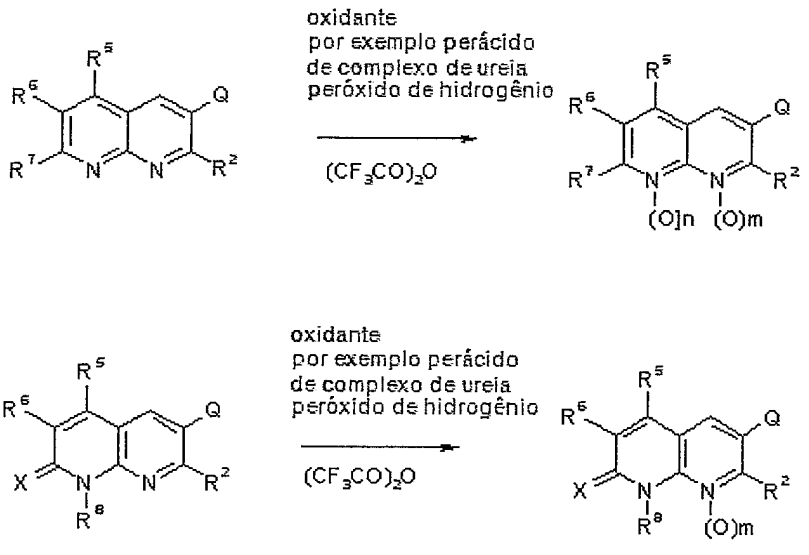
Em outro aspecto da invenção como mostrado no Esquema 17, um composto de Fórmula 1a onde Q = Q7 pode ser preparado de um sal de magnésio de uma [1,8]naftiridin-3-il propan-1,3-diona em um solvente adequado, tal como tetra-hidrofurano, e agente de acilação adequado, tal como cloreto de ácido ciclopropanocarboxílico, em temperaturas de 25°C a 100°C. O derivado de [1,8]naftiridina tricetona requerido é obtido por acidificação de sal de tricetona.

Esquema 17



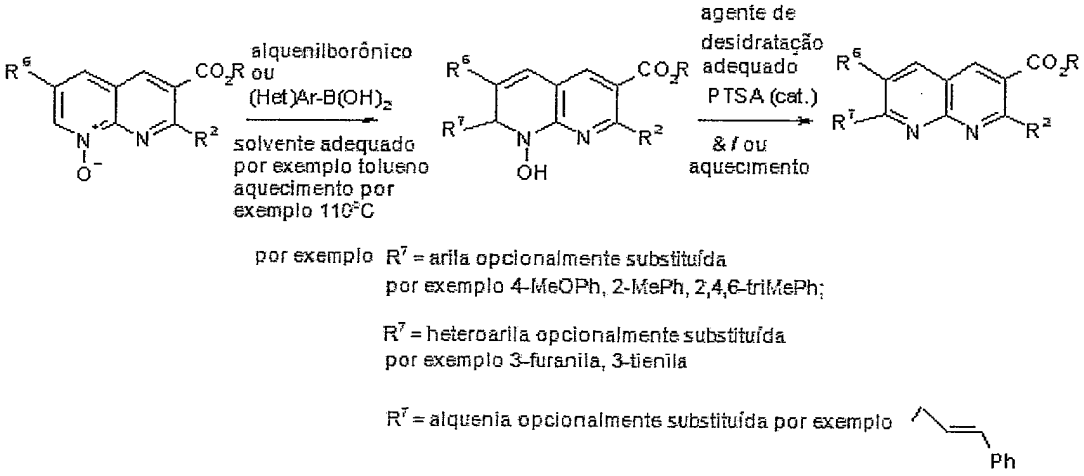
Em um aspecto adicional da invenção como mostrado no Esquema 18, compostos de Fórmula 1a ou 1b onde n = m = 0 podem ser oxidados aos compostos de Fórmula 1a ou 1b onde n ou m (porém não ambos) iguala-se a 1 usando um oxidante adequado tal como um perácido, por exemplo, ácido pertrifluoroacético gerado usando complexo de ureia peróxido de hidrogênio e anidrido trifluoroacético, para produzir compostos de Fórmula 1a ou 1b, onde n ou m (porém não ambos) iguala-se a 1.

Esquema 18



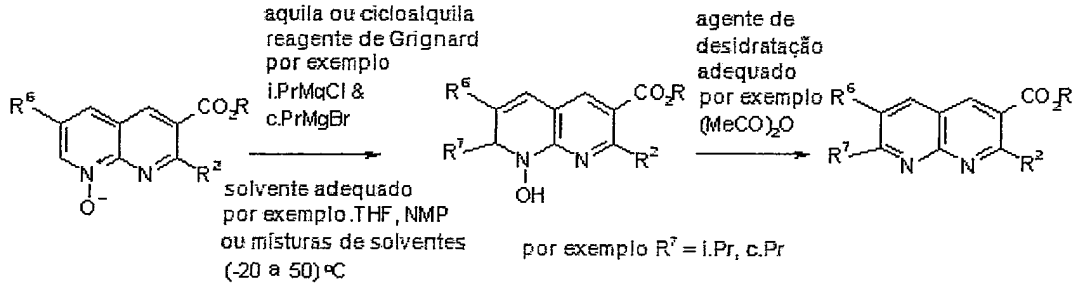
Em um aspecto adicional da invenção como mostrado no Esquema 19, certos ésteres de naftiridina substituídos podem ser obtidos de certos N-óxidos de éster de naftiridina e alquenila opcionalmente substituída, arila opcionalmente substituída ou ácidos heteroarilborônicos opcionalmente substituídos aquecendo-se de 30-200°C, tipicamente (80-150) °C, em um solvente inerte adequado, por exemplo, tolueno, e opcionalmente desidratando-se o produto intermediário com um reagente adequado, tal como um ácido, por exemplo, ácido para-tolueno sulfônico (PTSA).

Esquema 19



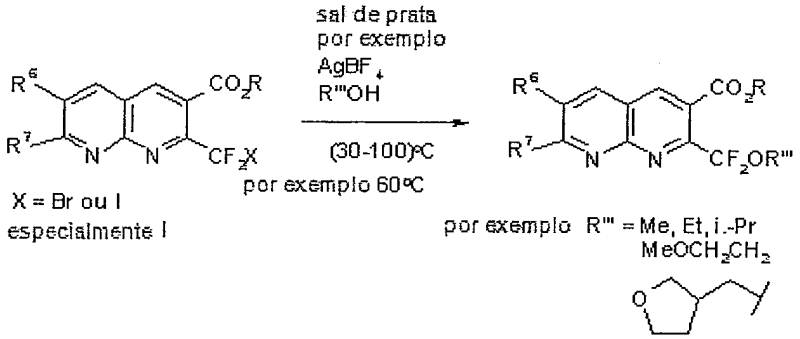
Em um aspecto adicional da invenção como mostrado no Esquema 20, certos ésteres de naftiridina substituídos podem ser obtidos de certos N-óxidos de éster de naftiridina e alquila opcionalmente substituída ou reagentes de Grignard de cicloalquila, por exemplo, cloreto de isopropilmagnésio ou brometo de ciclopropilmagnésio ou cloreto de alil magnésio, em um solvente inerte adequado ou mistura de solventes, por exemplo, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidin-2-ona tipicamente sob uma atmosfera inerte e condições anidras e opcionalmente desidratando o produto intermediário com um reagente adequado, tal como um anidrido ácido, por exemplo, anidrido acético.

Esquema 20



Esquema 21

Em um aspecto adicional da invenção como mostrado no Esquema 21, certos ésteres de naftiridina alcoxifluoroalquilsubstituídos podem ser obtidos de certos ésteres de haloalquilnaftiridina e álcoois na presença de um sal de prata, tal como tetrafluoroborato de prata, em uma temperatura entre 30°C e 150°C, tipicamente a 60°C.



As abreviações quando usadas nos seguintes exemplos são como segue: s = singleto, d = dubleto, t = tripleto, m = multipleto, bs = sinal amplo, dd = dubleto duplo, dt = tripleto duplo, td = dubleto triplo e dq = quarteto duplo.

Exemplo 1

Preparação de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-amino-piridina-3-carboxaldeído (30,0g), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (37 ml) e piperidina (25 ml) em etanol (100 ml)

foi aquecida em refluxo com agitação durante 2 horas, permitida resfriar em temperatura ambiente, em seguida resfriada a 0°C. O sólido incolor que precipitou foi filtrado a partir da solução, lavado com um pequeno volume de éter dietílico frio e foi sugado até a secura para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 45,5 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,33 (1 H, m), 8,77 (1 H, s), 8,38 (1 H, dd), 7,70 (1 H, m), 4,50 (2 H, q), 1,45 (3 H, t).

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar:

A partir de 2-amino-6-metoximetilpiridinil-3-carboxaldeído e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila para produzir 2-trifluorometil-7-metoximetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido marrom avermelhado, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,75 (1 H, s), 8,37 (1 H, d), 7,94 (1 H, d), 4,88 (2 H, s), 4,48 (2 H, q), 3,55 (3 H, s), 1,45 (3 H, t).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4-cloro-4,4-difluoroacetoacetato de metila para produzir 2-clorodifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila, sólido, ponto de fusão 134-137°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,60 (1 H, s), 8,21 (1 H, d), 7,55 (1 H, d), 4,02 (3 H, s), 2,90 (3 H, s).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e etil 4,4-difluoroacetoacetato para produzir etil 2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato, sólido, ponto de fusão 112-114°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,84 (1 H, s), 8,21 (1 H, d), 7,52 - 7,54 (1 H, d), 7,30 - 7,56 (1 H, t), 4,46 - 4,52 (2 H, q), 2,88 (3 H, s), 1,45 - 1,49 (3 H, t).

A partir de 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4-metoxiacetoacetato de metila para produzir 2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,64 (1 H, s), 8,13 (1 H, d), 7,44 (1 H, d), 5,08 (2 H, s), 3,93 (3 H, s), 3,43 (3 H, s), 2,84 (3 H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 247.

Estágio 2 Preparação de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma solução agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (25,0 g) em etanol (100 ml) e água (35 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (11,1 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada

durante 6 horas, acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso, e o sólido que precipitou-se a partir da solução foi filtrado a partir de solução, sugado até a secura, em seguida finalmente secado sob vácuo para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 25 g, contendo algum cloreto de sódio. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ : 9,35 (1 H, m), 9,18 (1 H, s), 8,77 (1 H, dd), 7,94 (1 H, m).

Estágio 3

Em uma suspensão agitada de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (2,0 g) e ciclo-hexano-1,3-diona (1,11 g) em acetonitrila seca (60 ml) foi adicionado em porções *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (1,87 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 6 horas, os insolúveis foram filtrados a partir da solução e trietilamina (1,75 ml) e cianidrina de acetona (0,14 ml) foram adicionados ao filtrado. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida evaporada sob pressão reduzida. O sólido residual foi purificado por cromatografia (sílica, (tolueno: dioxano, etanol: trietilamina:água, relação em volume 20:8:4:4:1) para produzir o sal de trietilamina do produto requerido. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 9,13 (1 H, dd), 8,18 (1 H, dd), 8,00 (1 H, s), 7,52 (1 H, dd), 3,20 (6 H, q), 2,40 (4 H, t), 1,95 (2 H, quinteto), 1,30 (9 H, t).

O sal foi lavado com acetato de etila, filtrado, em seguida suspenso em diclorometano e acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso (5 ml). A fração orgânica foi separada, lavada com água (2 x 10 ml), secada em sulfato de magnésio, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 0,56 g, ponto de fusão 175-177°C.

^1H RMN (d_6-DMSO) δ : 9,29 (1 H, dd), 8,65 (1 H, s), 8,61 (1 H, dd), 7,86 (1 H, dd), 2,64 - 2,58 (4 H, m), 1,96 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 337.

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com 2-metil-2,4-di-hidropirazol-3-ona para produzir 2-metil-4-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,4-di-hidropirazol-3-ona como um sólido, ^1H RMN (D_2O) δ : 9,18 (1

H, d), 8,59 (1 H, s), 8,55 (1 H, dd), 7,80 (1 H, dd), 4,76 (1 H, s), 3,29 (3 H, s), íon Molecular: (M-H) 321.

Em um procedimento similar ao Exemplo ácido 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-1,6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com 2-etil-2,4-di-hidropirazol-3-ona para produzir 2-etil-4-[6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-2,4-di-hidropirazol-3-ona, sólido espumoso laranja, Íon Molecular: $(MH)^+$ 395, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,26 (1 H, s), 7,78 - 7,80 (1 H, d), 7,30 (1 H, s), 4,32 - 4,40 (2 H, t), 4,06 - 4,12 (2 H, q), 3,50 (3 H, s), 2,86 (3 H, d), 1,44 - 1,48 (3 H, t).

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3 de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico e das cetonas correspondentes:

2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-5-metilciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,64 (1 H, s), 9,28 (1 H, dd), 8,27 (1 H, dd), 8,11 (1 H, s), 7,64 (1 H, dd), 2,87 (1 H, m), 2,56 (1 H, dd), 2,48 (1 H, m), 2,37 - 2,32 (1 H, m), 2,16 (1 H, d), 1,14 (3 H, d).

4-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-(2,2,6,6-tetrametilpiran-3,5-diona), sólido amarelo-pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 16,75 (1 H, s), 9,29 - 9,28 (1 H, m), 8,30 (1 H, dd), 8,2 (1 H, s), 7,67 (1 H, dd), 1,65 (6 H, s,) 1,34 (6 H, s).

6-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-(2,2,4,4,-tetrametilciclo-hexano-1,3,5-triona), sólido amarelo-pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 17,21 (1 H, s), 9,31 (1 H, bs), 8,32 (1 H, bd), 8,22 (1 H, bs), 7,69 (1 H, bs), 1,60 (6 H, s) 1,30 (6 H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 407.

5-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-espiro[2,5]octano-4,6-diona, sólido marrom, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,78 (1 H, s), 9,28 - 9,25 (1 H, m), 8,29 - 8,26 (1 H, m), 8,13 (1 H, s), 7,66 - 7,63 (1 H, m), 2,90 (1 H, t), 2,51 (1 H, t), 1,98 - 1,93 (2 H, m), 1,73 (1 H, q), 1,17 - 1,13 (2 H, m), 0,71 (1 H, q).

3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido esbranquiçado, ponto de fusão 189-191°C. ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 9,30 (1 H, dd), 8,65 (1 H, s), 8,62 (1 H, dd), 7,86

(1 H, dd), 2,91 (2 H, bs), 2,07 - 2,16 (3 H, m), 1,78 - 1,68 (3 H, m).

A partir de 1-metilbiciclo[3,22,1]octano-2,4-diona (WO 2005105717),

3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-1-metil-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, goma amarela-pálida, ^1H RMN (CD3OD): δ9,23 (1 H, dubleto duplo), 8,58 (1 H, dubleto duplo), 8,50 (1 H, s), 7,83 (1 H, dubleto duplo), 2,98 - 3,03 (1 H, m), 2,34 - 2,42 (1 H, m), 2,09 (1 H, d), 1,81 - 2,03 (3 H, m), 1,81 (1 H, dubleto duplo), 1,40 (3 H, s).

A partir de 6-metilbiciclo[3,22,1]octano-2,4-diona (WO 2005105717), 3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-6-metil-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, goma amarela-pálida, ^1H RMN (CD_3OD): δ 9,20 (1 H, dubleto duplo), 8,57 (1 H, dubleto duplo), 8,47 (1 H, s), 7,80 (1 H, dubleto duplo), 2,44-2,53 (1 H, m), 1,80 - 1,91 (1 H, m), 1,53 - 2,32 (5H, m), 1,06 (3 H, d).

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3 a partir de ciclo-hexano1,3-diona, e os ácidos carboxílicos de naftiridina correspondentes.

A partir de ácido 2-pentafluoroetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(2-pentafluoroetilnaftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,67 (1 H, s), 9,31 (1 H, bs), 8,30 (1 H, m), 8,13 (1 H, m), 7,69 (1 H, m), 2,90 (2 H, m), 2,45 (2 H, m), 2,13 (2 H, m) Íon molecular: (M-H) 385.

A partir de ácido 6-cloro-2-trifluorometilnaftiridina-3-carboxílico, 2-(6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido marrom. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,55 (1 H, s), 9,16 (1 H, d), 8,23 (1 H, d), 8,02 (1 H, s), 2,85 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto) Íon molecular: $(MH)^+$ 371.

A partir de ácido 7-cloro-2-trifluorometilnaftiridina-3-carboxílico, 2-(7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo-pálido. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,19 (1 H, d), 8,10 (1 H, s), 7,64 (1 H, d), 2,85 (2 H, bs), 2,42 (2 H, bs), 2,08 (2 H, quinteto) Íon Molecular: $(MH)^+$ 371.

A partir de ácido 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(2,7-bis(-trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo-pálido. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,19 (1 H, d), 8,10 (1 H, s), 7,64 (1 H, d), 2,85 (2 H, bs), 2,42 (2 H, bs), 2,08 (2 H, quinteto) Íon Molecular: $(MH)^+$ 371.

Também como sal de trietilamina: ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,42 (1 H, d), 8,10 (1 H, s), 7,92 (1 H, d), 3,18 (6 H, q), 2,52-2,48 (4 H, m), 2,02 - 1,95 (2 H, quinteto). 1,30 (9 H, t), Íon Molecular: $(MH)^+$ 405.

A partir de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 9,23 (1 H, dd), 8,25 (1 H, dd), 8,10 (1 H, s), 7,62 (1 H, dd), 6,87 (1 H, t), 2,10-2,06 (4 H, m), 1,29 - 1,25 (2 H, m). Íon molecular: $(MH)^+$ 321.

A partir de ácido 2-difluorometil-7-metilnaftiridina-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, goma. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,32 - 8,34 (1 H, d), 8,14 (1 H, s), 7,60 - 7,62 (1 H, d), 6,68 - 6,94 (1 H, t), 2,96 (3 H, s), 2,50 - 2,80 (4 H, s amplo), 2,06 - 2,10 (2 H, t).

A partir de ácido 2-difluorometil-6-fluoro-7-metilnaftiridina-3-carboxílico, 2-(2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, goma. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,02 (1 H, s), 7,76 (1 H, d), 6,83 (1 H, t), 2,43 (3 H, s amplo), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 2-clorodifluorometil-6-fluoro-7-metilnaftiridina-3-carboxílico, 2-(2-clorodifluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,97 (1 H, s), 7,74 (1 H, d), 2,84 (3 H, d), 2,83 (2 H, s amplo), 2,42 (2 H, sinal amplo), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 2-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(2-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,39 (1 H, dd), 8,47 (1 H, dd), 8,03 (1 H, s), 7,74 (1 H, dd), 2,76 (3 H, s), 2,34 - 2,89 (4 H, m), 2,11 (2 H, quinteto). Íon molecular: (M-H) 281.

A partir de ácido 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[(7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,89 (1 H, d, 7,82 (1 H, s), 7,10 (1 H, d), 3,90 (4 H, m), 3,84 (4 H, m), 2,80 (2 H, bs), 2,44 (2 H, bs), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,63 (1 H, s), 9,05 (1 H, d), 8,90 (1 H, m), 8,37 (1 H, d), 8,12 (1 H, d), 7,14 (1 H, dd), 2,86 (2 H, bs), 2,44 (2 H, bs), 2,09 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,66 (1 H, s), 9,10 (1 H, d), 8,01 (1 H, s), 7,98 (1 H, d), 2,80 (2 H, bs), 2,60 (3 H, s), 2,44 (2 H, bs), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,73 (1 H, s), 8,13 (1 H, d), 8,05 (1 H, s), 7,52 (1 H, d), 2,87 (3 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, amplo t), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-etil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-etil-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,74 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 8,06 (1 H, d), 7,54 (1 H, d), 3,15 (2 H, q), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 365.

A partir de ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-metoximetil-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 8,27 (1 H, s), 7,88 (1 H, d), 4,87 (s, 2H), 3,53, (3 H, s), 2,85 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,02 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 3,20-3,14 (2 H, m), 2,83 (2 H, s amplo), 2,43 (2 H, s amplo), 2,07 (2 H, quinteto), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 383.

A partir de ácido 6-fluoro-7-metiletil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metiletil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,01 (1 H, s), 7,75 (1 H, d), 3,03 (2 H, dubleto duplo), 2,80 (2 H, s amplo), 2,41 (2 H, s amplo), 2,42 - 2,33 (1 H, m), 1,01 (6 H, d). Íon molecular: $(MH)^+$ 397.

A partir de ácido 7-ciclopropil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-ciclopropil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,97 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 2,86 - 2,37 (5H, m), 2,07 (2 H, quinteto), 1,59 - 1,57 (2 H, m), 1,29 - 1,24 (2 H, m). Íon molecular: $(MH)^+$ 395

A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,01 (1 H, s), 7,75 (1 H, d), 3,03 (2 H, dubleto duplo), 2,80 (2 H, s amplo), 2,41 (2 H, s amplo), 2,42 - 2,33 (1 H, m), 1,01 (6 H, d). Íon molecular: $(MH)^+$ 411.

A partir de ácido 7-n.butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,01 (1 H, s), 7,74 (1 H, d), 3,14 (2 H, td), 2,78 (2 H, broads), 2,47 (2 H, s amplo), 2,07 (2 H, quinteto), 1,87 (2 H, quinteto), 1,52 - 1,43 (2 H, m), 0,98 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 410.

A partir de ácido 6-fluoro-7-[(E)(prop-1-enil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(6-fluoro-7-[(E)(prop-1-enil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido laranja-pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,67 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,75 (1 H, d), 7,63 - 7,52 (1 H, m), 6,92 (1 H, d), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,09 - 2,07 (5H, m). Íon molecular:

$(MH)^+$ 395.

A partir de ácido 6-fluoro-7-[(E)(estiril)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-(6-fluoro-7-[(E)(estiril)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, Íon molecular : $(MH)^+$ 457.

A partir de ácido 6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN (*CD-Cl$_3$*) δ : 8,28 (2 H, d), 8,02 (1 H, s), 7,86 (1 H, d), 7,05 (2 H, d), 3,92 (3 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,05 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 461.

A partir de ácido 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN (*CD-Cl$_3$*) δ : 16,57 (1 H, s), 8,45 (1 H, s amplo), 8,19 (1 H, d), 8,02 (1 H, d), 7,46 (1 H, dubleto duplo), 2,85 (2 H, s amplo), 2,43 (2 H, s amplo), 2,08 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 437.

A partir de ácido 6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2[6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN (*CD-Cl$_3$*) δ : 8,26 - 8,28 (2 H, m), 8,05 (1 H, s), 7,92 (1 H, d), 7,24 (2 H, d), 2,85 (2 H, s amplo), 2,44 (2 H, s amplo), 2,05 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 449.

A partir de ácido 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN (*CD-Cl$_3$*) δ : 8,08 (1 H, s), 7,95 (1 H, d), 2,85 (2 H, s amplo), 2,42 (2 H, s amplo), 2,23 (3 H, t), (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 418.

A partir de ácido 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN (*CD-Cl$_3$*) δ : 8,08 (1 H, s), 7,92 (1 H, d), 5,82 (2 H, d), 2,83 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 387.

A partir de ácido 6-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido marrom. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,03 (1 H, d), 7,93 (1 H, s), 7,81 (1 H, dubleto duplo), 4,83 (2 H, s), 3,25 (3 H, s), 2,83 (2 H, t), 2,44 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 331.

A partir de ácido 5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,69 (1 H, s), 8,13 (1 H, s), 7,82 (1 H, d), 2,85 (2 H, t), 2,81 (3 H, d), 2,59 (3 H, d), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-metoximetil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido marrom. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,88 (1 H, s), 7,69 (1 H, d), 4,81 (2 H, s), 3,23 (3 H, s), 2,79 (3 H, d), 2,61 (4 H, sinal amplo), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido incolor, Íon molecular: $(MH)^+$ 395,

^1H RMN ($CDCl_3$) δ :16,7 (1 H, s), 7,94 (1 H, s), 7,72 - 7,74 (1 H, d), 4,28 - 4,38 (2 H, tripleto amplo), 3,50 (3 H, s), 2,84 (3 H, d), 2,80 - 2,84 (2 H, t), 2,38 - 2,42 (2 H, t), 2,04 - 2,10 (2 H, m).

A partir de ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido marrom. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 17,25 (1 H, s), 8,35 (1 H, d), 7,93 (1 H, s), 7,82 (1 H, d), 2,86 (2 H, d), 2,72 (3 H, s), 2,47 (2 H, t), 2,10 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 17,26 (1 H, s), 8,34 (1 H, d), 7,90 (1 H, s), 7,82 (1 H, d), 2,98 (2 H, q), 2,88 (2 H, t), 2,46 (1 H, t), 2,12 (2 H, qi), 1,40 (3 H, t)

A partir de ácido 2-(metanossulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[{metanossulfonil-N-metilaminometil}-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, ^1H RMN (CD_3OD) δ : 8,75 (1 H, d), 8,35 (1 H, s), 8,05 (1 H, d), 4,65 (2 H, s), 2,95 (3 H, s). 2,65 (3 H, s), 2,30-3,00 (4 H, sinal amplo), 2,10 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,78 (1 H, s), 7,86 (1 H, s), 7,58 (1 H, d), 5,69 (1 H, s amplo), 4,59 - 4,50 (2 H, m), 2,83 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,84 (1 H, s), 7,55 (1 H, d), 4,79 (4 H, m), 2,83 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,07 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,89 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,41 (1 H, d), 4,66 - 4,62 (2 H, m), 4,42 - 4,34 (3 H, m), 3,37 (3 H, s), 2,81 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,88 (1 H, s), 7,79 (1 H, s), 7,42 (1 H, d), 5,62 (1 H, s), 5,27-5,23 (1 H, m), 2,82 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto), 1,03-0,98 (2 H, m), 0,69-0,65 (2 H, m).

A partir de ácido 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,80 (1 H,

s), 7,46 (1 H, d), 6,78 (1 H, bs), 3,22 (3 H, d), 2,75 (4 H, bs), 2,05 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,76 (1 H, s), 7,46 (1 H, d), 3,40 (6 H, d), 2,86 (2 H, sinal amplo), 2,42 (2 H, sinal amplo), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,90 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,44 (1 H, d), 3,78 (4 H, q), 2,80 (2 H, m), 2,40 (2 H, m), 2,05 (2 H, m), 1,30 (6 H, t).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,74 (1 H, s), 7,46 (1 H, d), 3,80 (2 H, q) 3,37 (3 H, d), 2,60 (4 H, bs), 2,04 (2 H, quinteto), 1,29 (3 H, t).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,88 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,46 (1 H, d), 5,90 (1 H, bs), 3,98 (2 H, m), 3,68 (2 H, t), 3,42 (3 H, s), 2,80 (2 H, t), 2,42 (2 H, sinal amplo), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(2-metoxietilmetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(2-metoxietilmetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,97 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,49 (1 H, d), 3,98 (2 H, m), 3,69 (2 H, t), 3,45 (3 H, d), 3,35 (3 H, d), 2,81 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona,^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,82 (1 H,

s), 7,58 (1 H, d), 3,98 (4 H, m), 3,86 (4 H,m), 3,45 (3 H, d), 2,81 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,82 (1 H, s), 7,51 (1 H,d), 5,60 (1 H, bs), 4,60 (1 H, m), 2,82 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,34 (1 H, t), 2,08 (2 H, quinteto).

A partir de ácido 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetóxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, 2-[6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetóxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,95 (1 H, s), 7,72 (1 H, d), 4,38 (2 H, q), 2,83 (3 H, d), 2,81 (2 H, s amplo), 2,39 (2 H, s amplo), 2,04 (2 H, quinteto).

Exemplo 2

Preparação de 2-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (74 g) em diclorometano (1000 ml) a 10°C foi adicionado peróxido de hidrogênio de ureia (130 g, 30% de oxigênio ativo) seguido por anidrido trifluoroacético (63 ml) em porções permitindo a mistura refluxar. A mistura foi agitada durante 6 horas, durante o tempo em que a mistura resfriou em temperatura ambiente. Foi em seguida aquecida em refluxo durante 0,5 hora, resfriada em temperatura ambiente, em seguida lavada com tiossulfato de sódio aquoso (20 ml, 0,1M), em seguida hidrogenocarbonato de sódio aquoso (2 x 15 ml) e salmoura (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia (sílica, acetato de etila em seguida metanol) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 41 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,83 (1 H, dd), 8,81 (1 H, s), 7,79 (1 H, dd), 7,56 (1 H, dd), 4,51 (2 H, q), 1,45 (3 H, t).

Estágio 2

Preparação de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (41,0 g) em diclorometano seco (700 ml) contendo trietilamina (26 ml) a 10°C, foi adicionado oxicloreto de fósforo gota a gota (17,0 ml). A mistura foi permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante 1 hora, em seguida aquecida em refluxo durante um adicional de 4 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, vertida em água, em seguida levada ao pH 7 com hidrogenocarbonato de sódio. A fase orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida. O material residual foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila / 3:2 em volume) para produzir um sólido rosa, 34 g, que continha uma mistura de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (4 partes) e 5-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (1 parte). O material foi usado no próximo estágio sem outra purificação. Uma amostra foi purificada por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila, 4:1 em volume) para produzir uma amostra pura de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila como um sólido rosa-pálido.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,76 (1 H, s), 8,30 (1 H, d), 7,70 (1 H, d), 4,50 (2 H, q), 1,45 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 305.

Estágio 3

Preparação de 7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (4,65 g) em etanol (15 ml) em temperatura ambiente foi adicionado em porções etóxido de sódio (1,14 g). A mistura foi agitada durante 1 hora, em seguida aquecida em refluxo durante um adicional de 16 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água (20 ml) e extraída com acetato de etila (30 ml). A fração orgânica foi separada, lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O sólido residual foi purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir o produto requeri-

do, 3,15g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,60 (1 H, s), 8,11 (1 H, d), 7,15 (1 H, d), 4,70 (2 H, q), 4,47 (2 H, q), 1,48 (3 H, t), 1,43 (3 H, t).

Estágio 4

Preparação de ácido 7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Ao 7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (3,10 g) em etanol (20 ml) foi adicionado hidróxido de sódio a 2M aquoso (10 ml) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas, acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido, 2,86 g. $1H$ RMN (d_6-DMSO) δ : 8,98 (1 H, s), 8,54 (1 H, d), 7,36 (1 H, d), 4,58 (2 H, q), 1,43 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 287.

Estágio 5

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ciclo-hexano-1,3-diona foi reagido com ácido 7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico para produzir o produto requerido como um sólido amarelo. $1H$ RMN ($CDCl_3$) δ : 16,76 (1 H, s), 8,01 (1 H, d), 7,96 (1 H, s), 7,09 (1 H, d), 4,69 (2 H, q), 2,34 - 2,94 (4 H, bs), 2,07 (2 H, quinteto), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 371.

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, os seguintes compostos foram preparados a partir dos ácidos 7-alcoxinaftiridina-3-carboxílicos correspondentes e ciclo-hexano-1,3-diona ou biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona:

2-(7-metóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. $1H$ RMN ($CDCl_3$) δ : 16,69 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,98 (1 H, s), 7,11 (1 H, d), 4,21 (3 H, s), 2,82 (2 H, s amplo), 2,42 (2 H, s amplo), 2,06 (2 H, quinteto).

3-(7-metóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido incolor. $1H$ RMN ($CDCl_3$) δ : 16,79 (1 H, s), 8,03 (1 H, d), 8,00 (1 H, s), 7,12 (1 H, d), 3,18 (3 H, bs), 2,88 (1 H, s amplo), 2,23 - 2,02 (4 H, m), 1,78 - 1,72 (2 H, m).

2-(7-isopropóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido incolor. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,83 (1 H, s), 7,99 (1 H, d), 7,95 (1 H, s), 7,04 (1 H, d), 5,85 (1 H, septet), 2,83 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,07 (2 H, quinteto).

2-(7-Alilóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,85 (1 H, s), 8,09 (1 H, d), 8,03 (1 H, s), 7,20 (1 H, d), 6,27 - 6,16 (1 H, m), 5,55 (1 H, m), 5,38 (1 H, m), 5,20 (2 H, m), 2,88 (2 H, s amplo), 2,47 (2 H, s amplo), 2,12 (2 H, quinteto).

2-(2-Metoxietóxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,79 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,98 (1 H, s), 7,20 (2 H, d), 4,82 - 4,79 (2 H, m), 3,84-3,82 (2 H, m), 3,46 (3 H, s), 2,83 (2 H, t), 2,42 (3 H, t), 2,07 (2 H, quinteto).

2-(7-(2,2,2-Trifluoroetóxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 8,15 (1 H, d), 8,04 (1 H, s), 7,26 (2 H, d), 5,06 (2 H, q), 2,84 (2 H, s amplo), 2,43 (2 H, s amplo), 2,33 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto).

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ácido 7-fenóxi-2-trifluorometilnaftiridina-3-carboxílico foi reagido com ciclo-hexano-1,3-diona para produzir 2-(7-fenóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,75 (1 H, s), 8,18 (1 H, d), 8,02 (1 H, s), 7,45 (2 H, m), 7,35 (1 H, d), 7-27 (3 H, m), 2,83 (2 H, t), 2,33 (2 H, t), 2,06 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 429.

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, os seguintes compostos foram preparados a partir de ácido 7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico e as cetonas correspondentes:

6-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-2,2,4,4,-tetrametilciclo-hexano-1,3,5-triona, sólido amarelo, 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 17,32 (1 H, s), 8,06 (1 H, s), 8,05 (1 H, d), 7,13 (1 H, d), 4,70 (2 H, q), 1,58 (6 H, s), 1,48 (3 H, t), 1,30 (6 H, s),1,32 (12H, s).

3-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido amarelo-pálido. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ :

16,79 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 7,98 (1 H, s), 7,09 (1 H, d), 4,69 (2 H, q), 3,17 - 2,91 (2 H, m), 2,23 - 2,02 (4 H, m), 1,77 - 1,72 (2 H, m), 1,47 (3 H, t).

2-etil-4-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,4-di-hidropirazol-3-ona, sólido amarelo-pálido. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 8,31 (1 H, s), 8,09 (1 H, d), 7,35 (1 H, s), 7,17 (1 H, d), 4,71 (2 H, q), 4,10 (2 H, q), 1,49 (6 H, dt).

Exemplo 3

Preparação de 2-etil-4-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,4-di-hidropirazol-3-ona

Uma suspensão de 2-etil-4-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,4-di-hidropirazol-3-ona (0,35 g) em etanol (2 ml) e ácido clorídrico a 2M aquoso (3 ml) foi aquecida com agitação a 130°C em um vaso vedado em um forno de micro-ondas durante 15 minutos, em que uma solução foi obtida. Isto foi diluído com água (20 ml), extraído com acetato de etila, e a fração orgânica separada, secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 0,29 g. 1*H* RMN (d_6-DMSO) δ : 12,67 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,53 (1 H, s), 6,77 (1 H, dd), 3,91 (2 H, q), 1,26 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 353.

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar ao Exemplo 3 das 7-etoxinaftiridinas correspondentes:

2-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido incolor. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 15,87 (1 H, bs), 12,68 (1 H, bs), 8,25 (1 H, s), 7,96 (2 H, d), 6,77 (2 H, d), 3,34 (2 H, bs), 2,59 (2 H, bs), 1,95 (2 H, quinteto).

3-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido incolor. 1*H* RMN (d_6-DMSO) δ : 12,66 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,98 (1 H, d), 6,65 (1 H, dd), 3,34 - 1,67 (8H, m).

6-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,2,4,4,-tetrametilciclo-hexano-1,3,5-triona, sólido incolor. 1*H* RMN (d_6-DMSO) δ : 12,67 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 7,98 (1 H, d), 6,75 (1 H, d), 1,32 (12H, s).

Exemplo 4

Preparação de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxaldeído

Em uma solução agitada de 2-aminopiridina-3-carboxaldeído (20 g) em acetoniltrila (300 ml) foi adicionado *N*-bromossucinimida (30,0 g), e a mistura foi aquecida em refluxo durante 1,5 hora. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, e o produto requerido que precipitou-se a partir da solução como um sólido marrom-dourado foi filtrado e sugado até a secura, 22,5 g.

1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 9,83 (1 H, s), 8,31 (1 H, d), 8,24 (1 H, d), 7,70 (2 H, s).

Estágio 2

Preparação de 6-bromo-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-amino-5-bromopiridina-3-carboxaldeído (15,0 g) e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (10,8 ml) em etanol (100 ml) contendo piperidina (7,4 ml) foi agitada e aquecida em refluxo durante 3 horas. A mistura reacional foi resfriada em um banho de gelo, e o produto requerido que precipitou-se como um sólido amarelo, 17,5 g, filtrado a partir da solução, lavado com um pouco de etanol frio e sugado até a secura.

1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 9,30 (1 H, d, 8,67 (1 H, s), 8,52 (1 H, d), 4,50 (2 H, q), 1,45 (3 H, t).

Estágio 3

Preparação de 6-amino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 6-bromo-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (3,0 g), carbonato de césio (4,19 g), acetato de paládio (0,096 g), benzofenonaimina (1,7 ml) e 4,5-bis-difenilfosforanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,372 g) em dioxano (5 ml) foi aquecido com agitação a 150°C em um vaso vedado em um forno de micro-ondas durante 15 minutos, em seguida resfriada em temperatura ambiente. Outra batelada destes reagentes foi processada da mesma maneira e as soluções combinadas combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para remover a maior parte do sol-

vente. O resíduo foi tratado com ácido clorídrico concentrado (15 ml), lavado com acetato de etila, e a fração aquosa separada. A fração orgânica também foi extraída com ácido clorídrico diluído (3x20 ml), e as frações ácidas aquosas combinadas, levadas ao pH 7 com hidróxido de sódio aquoso, em seguida extraídas com acetato de etila (3 x 30 ml). As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura (2 x 20 ml), secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir um sólido laranja. O sólido foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 2,3 g. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 8,85 (1 H, d), 8,44 (1 H, s), 7,26 (1 H, d), 4,47 (2 H, q), 1,43 (3 H, t).

Estágio 4

Preparação de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma suspensão agitada de 6-amino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (1,40 g) em ácido tetrafluorobórico (1,3 ml, 48%), resfriada em um banho de gelo, foi adicionada gota a gota uma solução de nitrito de sódio (0,70 g) em água (0,9 ml). Ao completar a adição, a mistura foi agitada durante uma 1 hora adicional, e o precipitado fino que formou-se foi filtrado a partir da solução, sugado até a secura, em seguida lavado com hexano e secado sob vácuo. O sólido seco foi aquecido até que o sal de tetrafluoroborato de diazônio tenha sido completamente decomposto, produzindo uma goma marrom-escura do fluoreto requerido. A goma foi dissolvida em acetato de etila, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso (2 x 30 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / éter de dietila) para fornecer o produto requerido como um sólido amarelo-pálido. 0,80 g.

1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 9,24 (1 H, d), 8,77 (1 H, s), 8,00 (1 H, d), 4,54 (2 H, q), 1,49 (3 H, t).

Estágio 5

Preparação de ácido 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma suspensão agitada de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-

naftiridina-3-carboxilato de etila (0,73 g) em uma mistura de etanol (30 ml) e água (10 ml) foi adicionado hidrato de hidróxido de lítio (0,152 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 1 hora, diluída com acetato de etila (50 ml), a fração orgânica foi separada e extraída com hidróxido de sódio a 2M aquoso (2 x 10 ml). As frações aquosas foram combinadas, levadas ao pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraídas em acetato de etila (4 x 20 ml). Os extratos foram combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 0,52 g. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 9,39 (1 H, dd), 9,13 (1 H, s), 8,60 (1 H, dd).

Estágio 6

Em uma suspensão agitada de ácido 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (0,390 g) e ciclo-hexan-1,3-diona (0,190 g) em acetonitrila seca (10 ml) em temperatura ambiente foi adicionado *N.N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (0,344 g). A mistura reacional foi agitada durante 4 horas, filtrada, e o filtrado tratado com trietilamina (0,290 ml) e cianoidrina de acetona (0,040 ml). A mistura foi agitada durante 16 horas, evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por cromatografia (sílica, tolueno/dioxano/etanol/trietilamina/água, 20:8:4:4:1 em volume) para produzir o produto requerido como o sal de trietilamino. O sal foi dissolvido em acetato de etila (30 ml), lavado com ácido clorídrico a 2M aquoso (2 x 5 ml), água (3 x 10 ml), secado em sulfato de magnésio, em seguida evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido marrom-pálido, 0,130 g.

1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,56 (1 H, s), 9,15 (1 H, d), 8,06 (1 H, s), 7,86 (1 H, dd), 2,86 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,09 (2 H, quinteto).

Exemplo 5

Preparação de 2-(6-fluoro-7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 8-óxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (4,2 g) em diclorometano (60 ml) contendo peróxido de hidrogênio de ureia (9,2 g, 30% de peróxido) em temperatura ambiente foi adicionado em porções anidrido trifluoroacético (4,2 ml). Durante a adição, a mistura começou refluxar, em seguida gradualmente resfriada novamente em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas, lavada com ditionita de sódio a 0,1M aquosa (20 ml), salmoura (20 ml), em seguida secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido, 2,5 g. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 8,78 (1 H, m), 8,76 (1 H, s), 7,49 (1 H, m), 4,51 (2 H, q), 1,45 (3 H, t).

Em um procedimento similar, 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi oxidado a 6-fluoro-5-metil-8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 8,92 (1 H, s), 8,88 (1 H, d), 4,54 (2 H, q), 2,68 (3 H, d), 1,45 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 319

Estágio 2

Preparação de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato e 5-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 8-óxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (2,41 g) em diclorometano seco (100 ml) contendo trietilamina seca (1,4 ml) resfriada a 10°C, foi adicionado gota a gota em temperatura ambiente cloreto de fosforila (0,930 ml). Ao completar a adição, a mistura foi agitada durante 30 minutos em temperatura ambiente, em seguida aquecida em refluxo durante 4 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, lavada com hidrogenocarbonato de sódio aquoso saturado, em seguida salmoura e secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, 0,45 g, 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 8,73 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 4,49 (2 H, q), 1,45 (3 H, t) e 5-cloro-6-fluoro-2-

trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, 0,300 g. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 8,76 (1 H, s), 8,02 (1 H, d), 4,50 (2 H, q), 1,44 (3 H, t).

Em um procedimento similar, 6-fluoro-5-metil-8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi reagido para produzir 7-cloro-6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 8,82 (1 H, s), 4,52 (2 H, q), 2,76 (3 H, d), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 337

Estágio 3

Preparação de ácido 7-etóxi-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Uma solução de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,45 g) em etanol (4 ml) contendo etóxido de sódio (o,143 g) foi vedada em um tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 100°C durante 10 minutos, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A solução foi diluída com etanol (2 ml) e hidróxido de sódio a 2M aquoso (2 ml) foi adicionado, em seguida a mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A solução foi acidificada em pH1 com ácido clorídrico a 2M, extraída com acetato de etila (2 x 10 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 0,40 g, em seguida. 1*H* RMN (d_6-DMSO) δ : 8,95 (1 H, s), 8,45 (1 H, d), 4,66 (2 H, q), 1,46 (3 H, t).

Estágio 4

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ciclo-hexano-1,3-diona e ácido 6-fluoro-7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foram reagidos para produzir 6-fluoro-7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona como um sólido amarelo-pálido. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 16,72 (1 H, s), 7,93 (1 H, s), 7,67 (1 H, d), 4,78 (2 H, q), 2,83 (2 H, t), 2,42 (3 H, t), 2,07 (2 H, quinteto), 1,53 (3 H, t).

Estágio 5

Uma suspensão de 2(6-fluoro-7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona (0,12 g) em ácido clorídrico a

2M aquoso (3 ml) e etanol (2 ml) foi aquecida com agitação em um tubo vedado em um forno de micro-ondas a 130°C durante 15 minutos. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, filtrada a partir da solução, lavada com água, sugada até a secura, em seguida lavada com hexano para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,082 g.

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,56 (1 H, bs), 13,04 (1 H, bs), 8,18 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 3,06 (4 H, bs), 2,63 (2 H, bs).

Exemplo 6

Preparação de 2-(7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma solução de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (1,0 g) em acetonitrila (3 ml) contendo tiometóxido de sódio 0,65 g) foi vedada em um tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 130°C durante 10 minutos, em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etila (20 ml), lavada com salmoura (10 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila, 4:1 em volume) para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,49 g.

1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,62 (1 H, s), 7,98 (1 H, d), 7,47 (1 H, d), 4,47 (2 H, q), 2,82 (3 H, s),1,44 (3 H, t).

Estágio 2

Preparação de ácido 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma solução agitada de 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,46 g) em etanol (7,5 ml) contendo água (2,5 ml) foi adicionado hidróxido de sódio (0,12 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas, acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M e extraída com acetato de etila. A fração orgânica foi separa-

da, lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido, 0,38 g.

1*H* RMN (d_6-DMSO) δ : 9,02 (1 H, s), 8,44 (1 H, d), 7,76 (1 H, d), 2,71 (3 H, s).

Estágio 3

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ciclo-hexan-1,3-diona foi reagido com ácido 7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico para produzir 2-(7-metilmercapto-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona como um sólido amarelo. 1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,75 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,89 (1 H, d), 7,42 (1 H, d), 2,83 (2 H, t), 2,81 (3 H, s), 2,42 (2 H, t), 2,07 (2 H, quinteto).

Exemplo 7

Preparação de 2-(8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

Em uma solução agitada de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (0,500 g) em diclorometano seco (10 ml) contendo peróxido de hidrogênio de ureia (0,078 g, 30% de peróxido) foi adicionado anidrido trifluoroacético (0,115 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 horas, lavada com água (20 ml) e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, tolueno:dioxano,etanol:trietilamina:água, relação em volume 20:8:4:4:1 aumentando o teor de etanol do eluente até que o produto desejado fosse eluído) para produzir o sal de trietilamina do produto requerido. O sal foi dissolvido em diclorometano (15 ml) e acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso (5 ml). A fração orgânica foi separada, lavada com água (10 ml), secada em sulfato de magnésio, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido laranja, 0,17 g.

1*H* RMN ($CDCl_3$) δ : 16,42 (1 H, s), 8,81 (1 H, dd), 8,16 (1 H, s), 7,69 (1 H, dd), 7,49 (1 H, dd), 2,86 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,09 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 337.

Exemplo 8

Preparação de 2-(7-(but-2-iniloxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-

ciclo-hexano-1,3-diona

Uma mistura de 2-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (0,100 g) em clorofórmio (10 ml) contendo brometo de but-2-inila (0,051 ml) e carbonato de prata (0,155 g) foi agitada e aquecida em refluxo durante 17 horas. A reação foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com acetato de etila (20 ml), em seguida lavada com água (2 x 10 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir uma goma. A goma foi purificada por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir 3-(but-2-inilóxi)-2-(7-[but-2-inilóxi]-[1,8]-naftiridin-3-carbonil)-ciclo-hex-2-enona (0,050 g). Isto foi dissolvido em ácido clorídrico a 2M aquoso contendo etanol e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos, em seguida diluído com acetato de etila (15 ml), lavado com água (2 x 10 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido, 0,026 g. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,99 (1 H, d), 7,92 (1 H, s), 7,11 (1 H, d), 5,18 (2 H, q), 2,76 (2 H, t), 2,35 (3 H, t), 2,00 (2 H, quinteto), 1,85 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 405.

Exemplo 9

Preparação de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-1,3-diciclopropilpropan-1,3-diona

Uma mistura de 1-ciclopropil-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona (0,446 g) e etóxido de magnésio (0,196 g) foi suspensa em tetra-hidrofurano seco (8 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio e aquecida em refluxo durante 3 horas com agitação, em seguida resfriada em temperatura ambiente. À mistura foi adicionado cloreto de ciclopropanocarbonila (0,13 ml), em seguida a mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante um adicional de 18 horas. Cloreto de ciclopropanocarbonila adicional (0,15 ml) foi adicionado, e a mistura aquecida em refluxo com agitação durante 2 horas, resfriada em temperatura ambiente, em seguida armazenada durante 2 dias. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, e o resíduo acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso, em seguida extraído duas vezes com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados

com água e salmoura, em seguida secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em acetato de etila, extraído três vezes com hidrogenocarbonato de sódio aquoso, e as frações aquosas foram combinadas, lavadas com acetato de etila, em seguida a fração aquosa foi acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso. A fração ácida, aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila, os extratos combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como uma goma marrom, 0,168 g. 1*H* RMN ($CDCl_3$) indicou que o material existe como uma mistura tautomérica (aproximadamente 1:1) de isômeros de enol geométricos δ: 18,60 (1 H, s), 17,35 (1 H, s), 9,32 (2H s amplo), 8,61 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd), 8,29 (2 H, m), 7,72 (2 H, m), 2,30 (1 H, m), 1,92 (2 H, m), 1,62 (1 H, m), 1,45 (2 H, m), 1,22 (4 H, m), 1,06 (2 H, m), 0,94 (2 H, m), 0,82 (4 H, m), 0,58 (2 H, bs).

Exemplo 10

Preparação de 2-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-3-ciclopropil-3-oxopropionitrila

Estágio 1

Em uma suspensão agitada de ácido 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (2,0 g) em diclorometano seco (40 ml) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-dimetilformamida (0,05 ml, catalisador) seguido por cloreto de oxalila (1,3 ml). A mistura foi aquecida em refluxo com agitação durante 3 horas, resfriada em temperatura ambiente, em seguida evaporada sob pressão reduzida para produzir cloreto de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonila.

Estágio 2

Em uma solução de 1-ciclopropil-1-oxopropionato de terc. butila (1,53 g) em metanol seco (48 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado torneamentos de magnésio (0,20 g) e tetracloreto de carbono (0,1 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente até que o magnésio tenha dissolvido (aproximadamente 3 horas). O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, em seguida tolueno (aproximadamente 50 ml) foi adicio-

nado e evaporado sob pressão reduzida para remover qualquer metanol residual. Mais tolueno (30 ml) foi adicionado e a isto foi adicionada uma suspensão do produto do Estágio 1 em tolueno (30 ml), seguida por trietilamina (1,3 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 18 horas, evaporada sob pressão reduzida, água adicionada, em seguida foi extraída duas vezes com acetato de etila. As frações orgânicas foram combinadas, lavadas com água, em seguida salmoura e secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir um óleo marrom avermelhado. O óleo foi dissolvido em tolueno (60 ml) contendo ácido p.toluenossulfônico (0,02 g), em seguida aquecido em refluxo durante 3 horas com agitação, resfriado em temperatura ambiente, em seguida armazenado durante 18 horas. A solução foi purificada eluindo-se uma coluna de sílica com acetato de etila para produzir um óleo, 1,16 g, contendo 1-ciclopropil-3(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona [1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 9,29 (1 H, m), 8,50 (1 H, s), 8,36 (1 H, dd), 7,71 (1 H, m), 6,04 (1 H, s), 1,79 (1 H, m), 1,28 (2 H, m), 1,08 (2 H, m)] e uma impureza de metil 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina 3-carboxilato [1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 9,32 (1 H, m), 8,78 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd), 7,71 (1 H, m), 4,04 (3 H, s)]. O material foi usado no Estágio 3 sem outra purificação.

Estágio 3

O produto do Estágio 2 (0,50 g) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (4 ml) contendo ácido acético (0,19 g) com agitação e resfriado a 5°C, em seguida uma solução de *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal (0,38 g) em tetra-hidrofurano (1 ml) foi adicionada gota a gota. A mistura foi agitada durante 30 minutos a 5°C, permitida aquecer em temperatura ambiente, agitada durante um adicional de 30 minutos, em seguida vertida em água. A mistura foi extraída duas vezes com acetato de etila, os extratos combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir uma goma marrom-avermelhada escura. A goma foi purificada por cromatografia (sílica, acetato de etila em seguida metanol a 10% em acetato de etila) para produzir 1-ciclopropil-2-(1-dimetilaminometilideno)-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-

propano-1,3-diona como uma goma vermelho-escura, (0,33 g). 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 9,26 (1 H, m), 8,29 (1 H, s), 8,26 (1 H, dd), 7,65 (1 H, m), 7,48 (1 H, bs), 3,27 (3H bs), 2,88 (3 H, bs), 2,03 (1 H, bs), 0,90 (2 H, bs), 0,62 (2 H, bs).

Estágio 4

Em uma solução agitada de 1-ciclopropil-2-(1-dimetilaminometilideno)-3-(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)-propano-1,3-diona (0,33 g) em etanol (10 ml) foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (0,069 g). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, evaporada sob pressão reduzida e água adicionada. A mistura foi extraída três vezes com diclorometano, os extratos combinados, lavados com água, em seguida salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir um sólido rosa-pálido. O sólido foi purificado por cromatografia (sílica, acetato de etila) para produzir (5-ciclopropil-isoxazo-4-il)(2-trifluorometil-[1,8]-naftiridin-3-il)cetona como um sólido bege, 0,21 g. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 9,35 (1 H, m), 8,41 (1 H, s), 8,36 (1 H, dd), 8,15 (1 H, s), 7,75 (1 H, m), 2,67 (1 H, m), 1,41 (2 H, m), 1,28 (2 H, m).

Estágio 5

O produto do Estágio 4 (0,10 g) foi dissolvido em diclorometano (3 ml) contendo trietilamina (0,1 ml) e agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em água, acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraído duas vezes com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com água, em seguida salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um pouco de éter dietílico e filtrado para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 0,052 g. 1*H* RMN (*CDCl*$_3$) δ : 9,36 (1 H, m), 8,57 (1 H, s), 8,39 (1 H, dd), 7,74 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 1,54 (2 H, m), 1,40 (2 H, m).

Exemplo 11

Preparação de 2-(8-metil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

Em uma suspensão agitada de 2-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (0,200 g) em 1,2-dimetoxietano seco (10 ml) resfriado a 0°C foi adicionada gota a gota uma solução de n-butillítio (0,875 ml de solução a 1,6M em hexanos). Ao completar a adição, a suspensão resultante foi agitada durante 5 minutos a 0°C, depois da adição de iodeto de metila (0,345 ml). A suspensão foi permitida aquecer em temperatura ambiente, *N,N*-dimetilformamida seca (5 ml) foi adicionada, e a solução resultante foi agitada durante um adicional de 2 horas. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 ml), lavada com ácido clorídrico a 2M aquoso (5 ml), em seguida água (2 x 10 ml). O extrato orgânico foi separado, secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto requerido, 0,153 g.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,65 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 4,77 (2 H, t), 3,96 (3 H, s), 2,83 (2 H, t), 2,43 (3 H, t), 2,07 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 367.

Em um procedimento similar ao Exemplo 11, os seguintes compostos foram feitos a partir de 2-(7-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona e um agente de alquilação adequado:

2-(8-benzil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de benzila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,64 - 7,61 (3 H, m), 7,31 - 7,21 (3 H, m), 6,88 (1 H, d), 5,71 (2 H, s), 2,83 (2 H, t), 2,43 (3 H, t), 2,07 (2 H, quinteto), Íon Molecular: $(MH)^+$ 443.

2-(8-(But-2-inil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de but-2-inila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,65 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 5,24 (2 H, q), 2,84 (2 H, t), 2,44 (3 H, t), 2,08 (2 H, quintet),1,76 (3 H, t), Íon Molecular: $(MH)^+$ 405.

2-{8-(Tetra-hidrofuran-2-il-metil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, (a partir de brometo de tetra-hidrofuran-2-ilmetila, aquecido a 65°C durante 40 horas), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,72 (1 H, s), 7,63 (1 H,

d), 6,87 (1 H, d), 4,80 (1 H, dd), 4,58 - 4,52 (1 H, mt), 4,37 (1 H, m), 3,43 (1 H, dd), 3,74 (1 H, dd), 2,83 (2 H, t), 2,44 (2 H, t), 2,07 (2 H, m), 2,06 - 1,74 (3 H, m), 0,88-0,83 (1 H, m), Íon Molecular: $(MH)^+$ 436.

2-{8-(2-Metoxietil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 2-metoxietila, aquecido a 65°C durante 16 horas),

^1H RMN ($CDCl_3$) δ :16,80 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,63 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,77 (2 H, t), 3,79 (2 H, t), 3,40 (3 H, s), 2,83 (2 H, t), 2,44 (3 H, t), 2,08 (2 H, m). Íon molecular: $(MH)^+$ 411.

2-{8-(ciclopropilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de ciclo-propilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ :16,80 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,40 (2 H, d), 2,85 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 2,08 (2 H, m),1,42 (1 H, m), 0,50 (4 H, m).

2-{8-isobutil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de ciclopropilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,63 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 4,38 (2 H, d), 2,85 (2 H, m), 2,45 (2 H, t), 2,32 (1 H, m),2,08 (2 H, m), 0,96 (6 H, d).

2-{8-(2-fenoxietil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de cloreto de 2-fenoxietila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 7,25 (2 H, m), 6,95 (3 H, m), 6,86 (1 H, d), 4,95 (2 H, t), 4,36 (2 H, t), 2,85 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,06 (2 H, m).

2-{8-(2-etoxietil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de cloreto de 2-etoxietila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,64 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,78 (2 H, t), 3,84 (2 H, t), 3,60 (2 H, q), 2,85 (2 H, t), 2,44 (2 H, t), 2,08 (2 H, m), 1,16 (3 H, t).

2-{8-(2-feniletil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de cloreto de 2-

feniletila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 7,30 (5H, m), 6,88 (1 H, d), 4,70 (2 H, m), 3,05 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-alil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de alila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 6,00 (1 H, m), 5,32 (1 H, m), 5,15 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,44 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-n.-propil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de n.-propila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,74 (1 H, s), 7,63 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,48 (2 H, t), 2,82 (2 H, m), 2,45 (2 H, t), 2,08 (2 H, m), 1,80 (2 H, m), 1,00 (3 H, t).

2-{8-(2-fluorofenilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de cloreto de 2-fluorofenilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 7,20 (2 H, m), 7,00 (2 H, m), 6,80 (1 H, d), 5,78 (2 H, s), 2,80 (2 H, t), 2,40 (2 H, t), 2,06 (2 H, m).

2-{8-(2-fluoroetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de iodeto de 2-fluoroetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,95 - 4,75 (4 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-isopropil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de isopropila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,70 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,80 (1 H, d), 5,86 (1 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,45 (2 H, t), 2,08 (2 H, m), 1,68 (6 H, d).

2-{8-(1-metilpentil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 1-metilpent-1-ila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ :7,70 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 6,80 (1 H, br s), 5,85 (1 H, bs), 2,85 (2 H, t), 2,45 (2 H, t), 2,08 (2 H, m), 1,65 (3 H, m), 1,80 (2 H, m),1,30 - 1,20 (4 H, m), 0,80-0,90 (3 H, m).

2-{8-ciclopentil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de ciclopentila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ :7,70 (1 H, s), 7,58 (1 H, d), 6,82 (1 H, d), 5,98 (1 H, m), 2,84

(2 H, m), 2,45 (2 H, m), 2,36 (2 H, m), 2,18 - 2,05 (4 H, m), 1,95 (2 H, m), 1,70 (2 H, m).

2-{8-(3,3-dimetil-2-oxo-butil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,69 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 5,50 (2 H, s), 2,82 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,06 (2 H, m), 1,35 (9 H, s).

2-{8-(2-fenil-2-oxo-etil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de 1-fenil-2-bromoetanona), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,80 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,69 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 5,50 (2 H, s), 2,82 (2 H, t), 2,43 (2 H, t), 2,06 (2 H, m), 1,35 (9 H, s).

2-{8-metoximetil-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de metoximetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,75 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 5,96 (2 H, s), 3,52 (3 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,46 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-(carbamoilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de 2-bromoacetamida), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,30 (1 H, s), 8,04 (1 H, d), 7,68 (1 H, s), 7,18 (1 H, s), 6,90 (1 H, d), 4,92 (2 H, s), 2,55 (4 H, m), 1,95 (2 H, m).

2-{8-(2,2-difluoroetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de iodeto de difluoroetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,78 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,42 - 6,12 (1 H, m), 4,95 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,46 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-cianometil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de cloreto de cianometila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,60 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 6,89 (1 H, d), 5,40 (2 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, m).

2-{8-(4,4-difluorobut-3-enil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 4,4-difluorobut-3-enila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,76 (1 H, s), 7,66 (1 H, d), 6,86 (1 H, d), 4,56 (2 H, t), 4,35 - 4,20 (1 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,55 -

2,40 (3 H, m), 2,08 (2 H, m).

2-{8-(3,3,3-trifluoropropil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 3,3,3-trifluoropropila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,68 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 4,78 (2 H, m), 2,85 (2 H, t), 2,65 (2 H, m), 2,45 (2 H, m), 2,08 (2 H, m).

2-{8-(5-oxo-pirrolidin-2-ilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 5-oxo-pirrolidin-2-ilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,80 (1 H, s), 7,68 (1 H, d), 6,88 (1 H, d), 6,24 (1 H, bs), 4,75 (1 H, dd), 4,58 (1 H, dd), 4,15 (1 H, m), 2,85 (2 H, m), 2,50 - 2,40 (3 H, m), 2,35 - 2,20 (2 H, m), 2,12 - 1,98 (3 H, m).

2-{8-(5-oxo-tetra-hidrofuran-2-ilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 5-oxo-tetra-hidrofuran-2-ilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,84 & 7,78 (1 H, 2 x s), 7,70 (1 H, 2 x d), 6,85 (1 H, 2 x d), 6,40 e 6,18 (1 H, 2 x t), 4,75 & 4,50 (2 H,2 x m), 2,85 - 2,65 (4 H, m), 2,45 (2 H, m), 2,08 (2 H, m).

2-{8-(5-metilisoxazol-3-ilmetil)-7-oxo-7,8-di-hidro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni}-ciclo-hexano-1,3-diona (a partir de brometo de 5-metilisoxazol-3-ilmetila), ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 7,78 (1 H, s), 7,88 (1 H, d), 6,89 (1 H, d), 6,00 (1 H, s), 5,75 (2 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,44 (2 H, t), 2,34 (3 H, s), 2,08 (2 H, m).

Exemplo 12

Preparação de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1: Preparação de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma mistura agitada de 2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (11 g) em diclorometano (250 ml) e água (250 ml) contendo ácido sulfúrico (2,7 ml), nitrato de prata (0,86 g) e ácido pirúvico (10,4 ml) foi adicionado persulfato de amônio (12 g), em seguida a mistura foi a-

quecida a 40°C durante 1 horas. Mais persulfato de amônio (12 g) foi adicionado gradualmente, a reação aquecida durante um adicional de 30 minutos, em seguida mais persulfato de amônia (10 g) gradualmente adicionado. A mistura foi aquecida durante 1 hora, resfriada em temperatura ambiente, e a fase orgânica separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (100 ml), os extratos combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila, 4 : 1 em volume) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 4,5 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,79 (1 H, s), 8,50 (1 H, d), 8,41 (1 H, d), 4,51 (2 H, q), 2,97 (3 H, s), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 313.

Preparação alternativa de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma mistura agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (25 g) em tolueno (350 ml) e bis(trifenilfosfina)dicloreto de paládio (2,8 g) foi adicionado tributil (1-etoxivinil) estanano (36 ml) sob nitrogênio, e a mistura aquecida a 70°C durante 16 horas, em seguida durante um adicional de 2 horas a 80°C. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, lavada com solução de fluoreto de potássio aquosa [10 g de KF em água (100 ml)], em seguida a mistura foi filtrada, e a fase orgânica separada. A solução de tolueno foi lavada com água (três vezes) em seguida tratada com ácido clorídrico aquoso (6M, 250 ml) e agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A fase orgânica foi separada, lavada com água, em seguida salmoura e secada em sulfato de magnésio, filtrada, em seguida evaporada sob pressão reduzida. O óleo residual foi purificado por cromatografia (sílica; isoexano / acetato de etila; 4 : 1 em volume) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 10 g, idêntico ao material previamente descrito.

Estágio 2: Preparação de 7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila(3,0 g) em etanol (50 ml) resfriada a 0°C foi

adicionado boroidreto de sódio (0,127 g). A mistura foi agitada durante 1 hora, acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso (10 ml), extraída com acetato de etila (60 ml), e o extrato lavado com salmoura (30 ml). O extrato foi secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para deixar o produto requerido como um sólido amarelo, 2,8 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,87 (1 H, s), 8,36 (1 H, d), 7,73 (1 H, d), 5,19 (1 H, quinteto), 4,50 (2 H, q), 4,19 (1 H, d), 1,64 (3 H, d), 1,45 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 315.

Estágio 3: Preparação de 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (2,75 g) em diclorometano seco (80 ml) foi adicionado trifluoreto de *N,N*-dietilaminossúlfur (2,9 ml) em temperatura ambiente. Ao completar a adição, a mistura foi agitada durante 16 horas, lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa saturada, e a fração aquosa separada e re-extraída com mais diclorometano (50 ml). Os extratos foram combinados, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 1,44 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,77 (1 H, s), 8,43 (1 H, d), 7,96 (1 H, dd), 5,97 (1 H, m), 4,50 (2 H, q), 1,84 (3 H, dd), 1,45 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 317.

Estágio 4: Preparação de ácido 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma solução agitada de 7(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (1,43 g) em etanol (100 ml) e água (30 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,38 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 16 horas, acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso (20 ml), extraída com acetato de etila (2 x 100 ml), e os extratos combinados, lavados com salmoura (100 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 1,26 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,19

(1 H, s), 8,83 (1 H, d), 8,02 (1 H, d), 6,01 (1 H, m), 1,75 (3 H, dd).

Estágio 5

Em uma solução agitada de ácido 7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (0,4 g) em acetonitrila seca (8 ml) contendo ciclo-hexano 1,3-diona (0,188 g) e peneiras moleculares de 3A (0,2 g) foi adicionada *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (0,341 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas, filtrada, e o filtrado coletado. Ao filtrado agitado foi adicionado peneiras moleculares de 3A (0,2 g) seguidas por trietilamina (0,572 ml) e cianidrina de acetona (0,030 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas, filtrada, e o filtrado evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, tolueno: dioxano, etanol: trietilamina: água, relação em volume 20:8:4:4:1) para produzir o sal de trietilamina do produto requerido. O sal foi dissolvido em acetato de etila (30 ml), acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso (10 ml) e lavado com salmoura (20 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido laranja-pálido, (0,265 g).

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,61 (1 H, s), 8,32 (1 H, d), 8,11 (1 H, s), 7,89 (1 H, dd), 5,95 (1 H, m), 2,83 (2 H, bs), 2,42 (2 H, bs), 2,07 (2 H, m), 1,82 (3 H, dd). Íon molecular: $(MH)^+$ 383.

Em um procedimento similar ao Exemplo 12, Estágio 5, os seguintes compostos foram preparados a partir de ácido 7(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, e dos derivados de carbonila correspondentes:

3-(7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,33 (1 H, d), 8,14 (1 H, s), 7,90 (1 H, dd), 5,95 (2 H, dq), 3,91 (1 H, bs), 2,87 (1 H, bs), 2,24 - 1,65 - (6 H, m), 1,83 (3 H, dd). Íon molecular: $(MH)^+$ 408.

5-[7-(1-Fluoro-etil)-2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil]-espiro[2,5]octano-4,6-diona, goma laranja-pálida. ^1H RMN δ: 8,37 (1 H, d), 8,17 (1 H, s), 7,91 (1 H, d), 5,97 (1 H, dq), 2,90 (1 H, bs), 2,53 (1 H, bs), 2,02 - 1,90 (2 H, m), 1,81 (3 H, dd), 1,73 (1 H, bs), 1,24 - 1,05 (2 H, m), 0,73 (1 H,

bs); Íon Molecular: $(MH)^+$ 409,08.

4-[7-(1-Fluoro-etil)-2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil]-2-metil-2,4-di-hidro-pirazol-3-ona, goma laranja-pálida.

^1H RMN δ: 8,49 (1 H, s), 8,44 (1 H, d), 8,00 (1 H, d), 7,36 (1 H, s), 5,98 (1 H, dq), 3,76 (3 H, s), 1,84 (3 H, dd).

Exemplo 13

Preparação de 2-[7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1: Preparação de 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma solução agitada de 7-acetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,625 g) em trifluoreto de *N,N*-di(2-metoxietil)aminossúlfur (1,85 ml) foi aquecida a 60°C durante 2 horas, em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com diclorometano (50 ml), lavada com solução de hidrogenocarbonato de sódio aquosa (3 x 15 ml), em seguida água (20 ml). A fase orgânica foi separada, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir o produto requerido como um óleo amarelo, 0,40 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,80 (1 H, d), 8,51 (1 H, d), 8,08 (1 H, d), 4,51 (2 H, q), 2,25 (3 H, t), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 335

Estágio 2:

Em um procedimento similar ao Exemplo 12, Estágio 4 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi hidrolisada para produzir ácido 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico como um sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,26 (1 H, s), 8,96 (1 H, d), 8,20 (1 H, d), 2,17 (3 H, t).

Estágio 3:

Em um procedimento similar ao Exemplo 12, Estágio 5, ácido 7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com ciclo-hexano-1,3-diona para produzir 2-[7-(1,1-difluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-ciclo-hexano-1,3-diona como um sólido amarelo-

pálido.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,56 (1 H, s), 8,43 (1 H, d), 8,18 (1 H, s), 8,06 (1 H, d), 2,87 (2 H, bs), 2,46 (2 H, bs), 2,28 (3 H, t), 2,12 (2 H, quinteto). Íon molecular: $(MH)^+$ 401.

Exemplo 14

Preparação de 2-[7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Em uma solução agitada de [7-(1-hidroxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila(1,15 g) em diclorometano seco (20 ml) contendo trietilamina (0,770 ml) em temperatura ambiente foi adicionado cloreto de metanossulfonila (0,344 ml). A mistura foi agitada durante 1 hora, em seguida lavada com água (10 ml) e salmoura (10 ml). A fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir [7-(1-metanossulfoniloxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila como um óleo marrom, 1,2 g, que foi usado no próximo Estágio sem outra purificação.

Estágio 2

O produto do Estágio 1 (1,2 g) foi dissolvido em metanol (5 ml) com agitação em temperatura ambiente e metóxido de sódio (0,31 g) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. Mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,48 g) foi adicionado à mistura, que foi agitada durante mais uma 1 hora. A reação foi acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso (10 ml), extraída com acetato de etila (30 ml), e a fase orgânica separada, lavada com água (10 ml), salmoura (10 ml), em seguida secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi apreendido em éter dietílico, filtrado, e o filtrado evaporado sob pressão reduzida para produzir ácido 7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico como um sólido amarelo.

Estágio 3

Em uma mistura agitada de ácido 7-(1-metoxietil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (0,600 g), 1,3-ciclo-hexanodiona (0,271 g) e

peneiras moleculares de 3A (0,2 g) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (0,593 g) em temperatura ambiente. A reação foi agitada durante 1 hora, filtrada e ao filtrado foram adicionadas mais peneiras moleculares de 3A (0,2 g) seguidas por trietilamina (0,83 ml) e cianidrina de acetona (0,050 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, filtrada, evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por cromatografia (sílica; tolueno: dioxano, etanol: trietilamina: água, relação em volume 20:8:4:4:1) para produzir o sal de trietilamina do produto requerido. O sal foi dissolvido em acetato de etila (20 ml), acidificado com ácido clorídrico a 2M aquoso (8 ml) e lavado com salmoura (10 ml), secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, (0,190 g). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,69 (1 H, s), 8,28 (1 H, d), 8,09 (1 H, s), 7,87 (1 H, dd), 4,76 (1 H,q), 3,36 (3 H, s), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,08 (2 H, quinteto), 1,56 (3 H, d). Íon molecular: $(MH)^+$ 395.

Exemplo 15

Preparação de 2-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Preparação de 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,332 g) em tolueno (6 ml) contendo acetato de paládio (0,023 g), fosfato de potássio (0,318 g) e diciclo-hexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfano (0,062 g) foi adicionado ácido metilborônico (0,227 g). A mistura foi aquecida em refluxo durante 4 horas, resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (20 ml). A fase orgânica foi lavada com água (20 ml), salmoura (20 ml), secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica; hexano/acetato de etila) para fornecer o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, (0,185 g). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,67 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 4,49 (2 H, q), 2,86 (3 H, d), 1,43 (3 H, t). Íon molecular:

$(MH)^+$ 303.

Os seguintes compostos foram similarmente preparados a partir de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, e o ácido borônico correspondente:

7-Etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido incolor, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,67 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 4,50 (2 H, q), 3,19 (2 H, q), 1,47 (3 H, t), 1,45 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 317.

7-n.butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, óleo amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,67 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 4,49 (2 H, q), 3,17-3,14 (2 H, m), 1,98 (2 H, quinteto), 1,45 - 1,43 (3 H, m), 1,44 (3 H, t), 0,98 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 345.

6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido incolor, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,67 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 4,49 (2 H, q), 3,04 (2 H, dd), 2,43 - 2,33 (1 H, m), 1,44 (3 H, t), 1,02 (6 H, d). Íon molecular: $(MH)^+$ 345.

6-fluoro-7-[(E)-prop-1-enil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,62 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 7,67 - 7,58 (1 H, m), 6,96 - 6,91 (1 H, m), 4,48 (2 H, q), 2,09 (3 H, dubleto duplo), 1,44 (3 H, t).

Em um procedimento similar ao Exemplo 15, Estágio 1, 5-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi reagido com ácido metilborônico para produzir 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,11 (1 H, s), 8,86 (1 H, s), 4,52 (2 H, q), 2,71 (3 H, d), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 303.

Similarmente, 7-cloro-6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi reagido com ácido metilborônico para produzir 5,7-dimetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,78 (1 H, s), 4,50 (2 H, q), 2,84 (3 H, d), 2,68 (3 H, d), 1,46 (3 H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 317.

Estágio 2

Preparação de ácido 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma solução agitada de 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,185 g) em etanol (12 ml) contendo água (3 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,080 g). A mistura foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente, acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso (6 ml) e extraída com acetato de etila (2 x 15 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura (2 x 10 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para fornecer o produto requerido como um sólido incolor, 0,156 g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ : 14,2 (1 H, bs), 9,05 (1 H, s), 8,48 (1 H, d), 2,75 (3 H, d).

Em um procedimento similar ao Exemplo 16, Estágio 2, 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi hidrolisada para produzir ácido 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico,

^1H RMN ($CDCl_3$ +d_4-MeOH) δ : 8,86 (1 H, s), 8,76 (1 H, s), 2,53 (3 H, s).

Similarmente, os seguintes compostos foram preparados a partir dos seus ésteres correspondentes:

Ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ : 9,01 (1 H, s), 8,45 (1 H, d), 2,90 (2 H, m), 2,26 - 2,19 (1 H, m), 0,92 (6 H, d).

Ácido 7-(ciclopropil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: δ: 8,92 (1 H, s), 8,40 (1 H, d), 2,50 (1 H, m), 1,22 (4 H, m).

Ácido 7-(n.-butil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: δ: 8,77 (1 H, s), 7,93 (1 H, d), 3,17-3,12 (2 H, m), 1,91 - 1,83 (2 H, m), 1,53 - 1,43 (2 H, m), 0,98 (3 H, t).

Ácido 6-fluoro-[7-(E)estiril]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo. Íon molecular: $(MH)^+$ 363.

Ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor. Íon molecular: $(MH)^+$ 287.

Estágio 3

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ácido 6-

fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com 1,3-ciclo-hexanodiona para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,02 (1 H, s), 7,77 (1 H, d), 2,85 (5H, m), 2,42 (2 H, m), 2,46 (2 H, bs), 2,08 (2 H, q). Íon molecular: $(MH)^+$ 369.

Em um procedimento similar ao Estágio 3, os seguintes compostos foram preparados a partir de 1,3-ciclo-hexanodiona, e dos ácidos naftiridina carboxílicos correspondentes:

2-[7-Ciclopropil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 7,97 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 2,86 - 2,37 (5H, m), 2,07 (2 H, quinteto), 1,59 - 1,57 (2 H, m), 1,29 - 1,24 (2 H, m).

2-[7-(n.-Butil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, ^1H RMN ($CDCl_3$)) δ : 8,01 (1 H, s), 7,74 (1 H, d), 3,14 (2 H, td), 2,78 (2 H, bs), 2,47 (2 H, bs), 2,07 (2 H, qi), 1,87 (2 H, qi), 1,52 - 1,43 (2 H, m), 0,98 (3 H, t).

6-fluoro-7-(prop-1-enil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,67 (1 H, s), 7,97 (1 H, s), 7,75 (1 H, d), 7,63 - 7,52 (1 H, m), 6,92 (1 H, d), 2,84 (2 H, t), 2,42 (2 H, t), 2,09 - 2,07 (5H, m).

Similarmente, os sequintes compostos foram preparados a partir

A partir de 2,2,4,4,-tetrametilciclo-hexano-1,3,5-triona, 6-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-2,2,4,4-tetrametilciclo-hexano-1,3,5-triona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 17,19 (1 H, s), 8,11 (1 H, s), 7,79 (1 H, d), 2,86 (3 H, d), 1,60 (6 H, s), 1,30 (6 H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 439.

A partir de biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, 3-[6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,64 (1 H, s), 8,05 (1 H, s), 7,76 (1 H, d), 3,19 (1 H, t), 2,87 (1 H, t), 2,85 (3 H, d), 2,30 - 2,02 (4 H, m), 1,80 - 1,74 (2 H, m); Íon Molecular: $(MH)^+$ 395.

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 3, ácido 6-fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com as dionas correspondentes para produzir os seguintes compostos:

2-[6-Fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 9,06 (1 H, s), 8,19 (1 H, s), 2,81 (2 H, bs), 2,62 (3 H,d), 2,46 (2 H, bs), 2,08 (2 H, q). Íon Molecular: $(MH)^+$ 369.

3-[6-Fluoro-5-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,60 (1 H, s), 9,07 (1 H, s), 8,23 (1 H, s), 3,21-3,19 (1 H, m), 2,89 - 2,86 (1 H,m), 2,63 (3 H, d), 2,28 - 2,04 (4 H, m), 2,04 - 1,80 (2 H, m). Íon molecular: $(MH)^+$ 395.

Exemplo 16

Preparação de 2-[6-hidróxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Uma solução de 2-[6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona (0,080 g) em hidróxido de sódio a 2M aquoso (5 ml) foi aquecida em um forno de micro-ondas a 150°C durante 10 minutos, resfriada em temperatura ambiente, acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída com acetato de etila (2 x 10 ml). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para fornecer o produto requerido como um sólido marrom, 0,070 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,06 (1 H, s), 10,28

(1 H, s), 8,41 (1 H, d), 7,55 (1 H, s), 7,05 (1 H, d), 2,37 (2 H, bs), 1,90 (2 H, bs), 1,57 (2 H, quinteto).

Exemplo 17

Preparação de sais de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Procedimento geral para preparações de sal

Em uma solução de 2-[7-(1-fluoroetil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona (0,030 g) em um solvente seco (aproximadamente 0,5 ml) foi adicionada uma base adequada (1 equivalente). A solução formada foi permitida evaporar durante 72 horas para fornecer o sal requerido.

Exemplos de sais preparados:

Sal de trietilamina (diclorometano como solvente); sólido amarelo-pálido.

Sal de sódio (a partir de metóxido de sódio em metanol); sólido incolor.

Sal de magnésio (a partir de óxido de magnésio em metanol); sólido incolor.

Sal de cálcio (a partir de óxido de cálcio em metanol); sólido incolor.

Exemplo 18

Preparação de 2-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-3-oxo-ciclo-hex-1-enil éster de ácido isobutírico

Em uma solução agitada de 2-(7-etóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona (Exemplo 2, 0,38 g) em diclorometano seco (8 ml) contendo trietilamina (0,28 ml) foi adicionado cloreto de isobutirila (0,107 g) a 0°C. A mistura foi agitada durante 16 horas, lavada com água, secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano / acetato de etila) para produzir o produto requerido, 0,29 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,30 (1 H, s), 8,08 (1 H, d), 7,12 (1 H, d), 4,68 (2 H, q), 2,78 (2 H, t), 2,60 (1 H, m), 2,51 (2 H, t), 2,16 (2 H, quinteto), 1,47 (3 H, t), 1,13 (6 H, d). Íon molecular:

$(MH)^+$ 451.

Em um procedimento similar, os seguintes compostos foram preparados a partir de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-ciclo-hexano-1,3-diona e do cloreto ácido correspondente:

2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-3-oxo-ciclo-hex-1-enil éster de ácido isobutírico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,35 (1 H, S), 7,82 (1 H, d), 2,85 (3 H, d), 2,65 (1 H, t) 2,50 (2 H, t), 2,15 (2 H, quinteto), 1,16 (6 H, d). Íon molecular: $(MH)^+$ 439.

2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-3-oxo-ciclo-hex-1-enil éster de ácido n-octanoico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: δ: 8,32 (1 H, s), 7,80 (1 H, d), 2,84 (3 H, d), 2,78 (2 H, t), 2,48 (2 H, t), 2,40 (2 H, t), 2,12 (2 H, quinteto), 1,25 (10H, bs), 0,82 (3 H, t).

2-(6-Fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil)-3-oxo-ciclo-hex-1-enil éster de ácido 2,2-dimetilacético, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,38 (1 H, s), 7,84 (1 H, d), 2,85 (3 H, d), 2,78 (2 H, t), 2,50 (2 H, t), 2,15 (2 H, quinteto), 1,20 (9 H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 453.

Exemplo 19

Preparação de 2-[2(metoximetil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Em uma suspensão agitada de ácido 2(metoximetil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico (0,34 g) em acetonitrila seca (1,4 ml) foi adicionado 4-nitrofenol (0,166 g), seguido por *N,N'*-diciclo-hexilcarbodiimida (0,270 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 3 horas, peneiras moleculares de 3A (aproximadamente 100 mg) foram adicionadas, em seguida ciclo-hexano-1,3-diona (0,134 g) foi adicionado seguido por trietilamina seca (0,30 g) e cianidrina de acetona (0,005 g). A mistura foi agitada durante um adicional de 18 horas, filtrada, evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por HPLC de fase reversa para produzir o produto requerido (0,045 g) como uma goma.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 8,40 (1 H, d), 8,00 (1 H, s), 7,85 (1 H, d), 4,88 (2 H, s), 3,25 (3 H, m), 2,85 - 2,45 (6 H, m).

Exemplo 20

Preparação de 2-[2-clorodifluorometil-7-metil[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Em uma suspensão agitada de ácido 2-clorodifluorometil-7-metil [1,8]-naftiridina-3-carboxílico (0,25 g) em diclorometano seco (10 ml) contendo *N,N*-dimetilformamida (1 gota, catalisador) foi adicionado cloreto de oxalila (0,14 g) em temperatura ambiente. A solução verde escura foi agitada durante 1 hora, evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido verde. O sólido foi dissolvido em acetonitrila seca (10 ml) com agitação e ciclohexano1,3-diona (0,12 g) e trietilamina seco (0,38 ml) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida mais trietilamina (0,26 ml) foi adicionada seguido por cianidrina de acetona (2 gotas, catalisador). A mistura foi agitada durante 18 horas, acidificada com ácido clorídrico diluído aquoso, em seguida extraída com acetato de etila (3 vezes). Os extratos foram combinados, lavados com água, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir uma goma marrom. A goma foi purificada por HPLC de fase reversa para proporcionar o produto requerido como uma espuma amarela, 0,12 g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ : 16,70 (1 H, s), 8,12 - 8,14 (1 H, d), 8,00 (1 H, s), 7,50 - 7,52 (1 H, d), 2,88 (3 H, s), 2,82 - 2,86 (2 H, t), 2,40 - 2,44 (2 H, t), 2,04 - 2,08 (2 H, m).

Exemplo 21

Preparação de 2-[6-fluoro-2-(metoxidifluorometil)-7-metil[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona

Estágio 1

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 1, 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4,4-difluoro-4-iodoacetoacetato de etila foram reagidos para produzir 2-difluoroiodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,46 - 4,52 (2H, q), 2,84 (3H, d), 1,44 - 1,50 (3H, t).

Estágio 2

Preparação de 2-[6-fluoro-2-(metoxidifluorometil)-7-metil [1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

À solução agitada de 2-difluoroiodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (1,64 g) em metanol seco (20 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado tetrafluoroborato de prata (1,17 g). O frasco de reação foi coberto com chapa de alumínio para proteger os conteúdos da luz em seguida a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, vertida em amônia aquosa diluída, filtrada, evaporada sob pressão reduzida para remover o metanol em excesso em seguida diluída com água. A mistura foi extraída com diclorometano (três vezes), os extratos foram combinados e lavados com água em seguida secados em sulfato de magnésio, filtrado e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um óleo amarelo escuro que parcialmente solidificou-se ao armazenar, 1,20g.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,46 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,44 - 4,50 (2H, q), 3,80 (3H, s), 2,83 (3H, d), 1,42 - 1,46 (3H, t).

Em um procedimento similar, os seguintes compostos foram preparados a partir de 2-difluoroiodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, e o álcool apropriado:

6-fluoro-2-(etoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

1*H* RMN (*CDCl3*) □ 8,42 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,42 - 4,48 (2H, q), 4,16 - 4,22 (2H, q), 2,82 (3H, d), 1,40 - 1,44 (3H, t), 1,34 - 1,38 (3H, t).

6-fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila , ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,44 (1H, s), 7,79 (1H, d); 4,42 - 4,48 (2H, q); 4,24 - 4,28 (2H, m); 3,66-3,70 (2H, m); 3,38 (3H, s); 2,82 (3H, d); 1,40 - 1,44 (3H, t).

^{19}F RMN ($CFCCl_3$ como padrão): -119,7ppm & -71,7 ppm.

6-fluoro-7-metil-2-[(tetra-hidrofuran-3-il-metóxi)-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, óleo amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,46 (1H, s), 7,80 (1H, d), 4,48 (2H, q), 4,12 (2H, m), 4,04 (1H, m), 3,80 (3H, m), 2,86 (3H, d), 2,65 (1H, m), 2,05 (1H, m) 1,70 (1H, m), 1,43 (3H, t).

6-fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila , ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,40 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,84 -

4,90 (1H, m), 4,42 - 4,48 (2H, q), 2,84 (3H, d), 1,40 - 1,46 (3H, t), 1,36 - 1,40 (6H, d).

^{19}F RMN ($CFCCl_3$ como padrão): -120,0ppm e -69,1ppm

Estágio 3

Em um procedimento similar ao Exemplo 4, Estágio 5, 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi hidrolisado para produzir ácido 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico sólido, amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$ + 1 gota de d_6-DMSO) δ: 8,52 (1H, s), 7,83 (1H, d), 3,78 (3H, s), 2,80 (3H, d).

Em um procedimento similar, os ácidos carboxílicos seguintes foram preparados a partir de seus ésteres de naftiridina correspondentes:

Ácido 2-(etoxidifluorometil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$ + 1 gota de d_6-DMSO) δ: 8,50 (1H, s), 7,83 (1H, d), 4,16 - 4,22 (2H, q), 2,82 (3H, d), 1,36 - 1,40 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$ + 1 gota de d_6-DMSO) δ: 8,56 (1H, s), 7,78 - 7,80 (1H, d), 4,28 - 4,34 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 3,40 (3H, s), 2,84 (3H, d).

Ácido 6-fluoro-7-metil-2-[(tetra-hidrofuran-3-il-metóxi)-difluorometil]-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$ + 1 gota de d_6-DMSO) δ: 8,56 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,20 - 4,24 (1H, m), 3,96 - 4,02 (2H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 2,84 (3H, d), 2,08 - 2,16 (1H, m), 1,72 - 1,82 (1H, m).

Ácido 6-fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$ + 1 gota de d_6-DMSO) δ: 8,60 (1H, s), 7,82 - 7,84 (1H, d), 4,90 - 4,96 (1H, m), 2,84 (3H, d), 1,38 - 1,40 (6H, d).

Estágio 4

Em um procedimento similar ao Exemplo 4, Estágio 6, ácido 6-fluoro-2-metoxidifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com ciclo-hexano-1,3-diona para produzir 2-[6-fluoro-2-(metoxidifluorometil)-7-metil[1,8]-naftiridina-3-carboni]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ponto de fusão 143-146°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 16,6 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,83 (1H, d), 7,71 (1H, d), 3,68 (3H, s), 2,84 - 2,80 (5H, m), 2,38 - 2,42 (2H,

t), 2,02 - 2,10 (2H, m).

Em um procedimento similar, os seguintes compostos foram preparados a partir de ciclo-hexano-1,3-diona, e os ácidos carboxílicos de naftiridina correspondentes:

2-[2-(Etoxidifluorometil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ponto de fusão 168-1700C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 16,7 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,70 - 7,72 (1H, d), 4,06 - 4,12 (2H, q), 2,78 - 2,84 (5H, m), 2,38 - 2,42 (2H, t), 2,02 - 1,24 - 1,28 (3H, t), 2,08 (2H, m).

2-[6-Fluoro-2-(2-metoxietoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, ponto de fusão,156-158°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,94 (1H, s), 7,71 (1H, d), 7,71 (1H, d), 4,12 - 4,14 (2H, m), 3,56-3,58 (2H, m), 3,34 (3H, s), 2,78 - 2,84 (5H, m), 2,36 - 2,40 (2H, t), 2,02 - 2,08 (2H, m).

2-[6-Fluoro-7-metil-2-[(tetra-hidrofuran-3-il-metóxi)-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido marrom-pálido, Íon molecular: $(MH)^+$ 451, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ :16,8 (1H, s), 7,92 (1H, s), 7,70 - 7,72 (1H, d), 3,90 - 4,12 (2H, m), 3,70-3,86 (3H, m), 3,52-3,56 (1H, m), 2,80 - 2,86 (5H, m), 2,50 - 2,58 (1H, m), 2,39 - 2,43 (2H, t), 1,98 - 2,10 (3H, m), 1,58 - 1,66 (1H, m).

2-[6-Fluoro-2-(1-metiletoxidifluorometil)-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-ciclo-hexano-1,3-diona, sólido amarelo, Íon molecular: $(MH)^+$ 409, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 16,8 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,71 (1H, d), 4,76 - 4,82 (1H, m), 2,78 - 2,84 (5H, m), 2,38 - 2,42 (2H, t), 2,02 - 2,08 (2H, m), 1,25 - 1,29 (6H, d).

Similarmente, ácido (2-metóxi-1,1-difluoroetil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico foi reagido com biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona para produzir 3-[6-fluoro-2-(2-metóxi-1,1-difluoroetil)-7-metil[1,8]-naftiridina-3-carbonil]-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona, sólido amarelo, Íon molecular: $(MH)^+$ 421, ponto de fusão 177-180°C, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 16,7 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,73 (1H, d), 4,20 - 4,45 (2H, amplo m); 3,50 (3H, s), 3,14-3,18 (1H, tripleto amplo), 2,82 - 2,86 (4H, m), 2,18 - 2,26 (2H, m), 2,00 - 2,16 (2H, m),

1,70 - 1,76 (2H, m).

Exemplo 22

Preparação de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-8-óxi-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona

Em uma solução agitada de 2-(6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboni)-ciclo-hexano-1,3-diona (0,150 g) em diclorometano (10 ml) contendo complexo de peróxido de hidrogênio ureia (0,166 g, 30% de peróxido em peso) em temperatura ambiente foi adicionado anidrido trifluoroacético (0,074 ml). A mistura reacional começou em refluxo na adição do anidrido e foi permitida agitar durante mais 3 horas. A mistura foi lavada com água (50 ml), em seguida salmoura (50 ml), e a fase orgânica separada e secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para produzir um sólido. O sólido foi purificado por cromatografia (sílica; tolueno/dioxano/etanol/trietilamina/água, 20:8:4:4:1 em volume) para produzir o produto requerido como o sal de trietilamina. O sal foi dissolvido em acetato de etila (20 ml), lavado com ácido clorídrico a 2M aquoso (2x 5 ml), água (1x5 ml) e secado em sulfato de magnésio, em seguida evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido, 0,027g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 16,41 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,37 (1H, d), 2,85 (2H, t), 2,73 (3H, d), 2,41 (2H, t), 2,07 (2H, quinteto).

Preparação de 4,4-difluoro-5-metóxi-3-oxopentanoato de metila

Em uma solução agitada de *N,N*-di-isopropilamina seca (1,31 g) em tetra-hidrofurano seco (10 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de n-butil lítio (5,2ml, 2,5M em hexano) gota a gota durante 5 minutos a -40°C. Ao concluir a adição, a temperatura de reação foi permitida elevar-se lentamente a 0°C em seguida a mistura foi resfriada a –78°C e uma solução de acetato de etila seco (1,14 g) em tetra-hidrofurano seco (2 ml) foi adicionada gota a gota durante 2 minutos. Depois de 1h, uma solução de 2,2-difluoro-3-metoxipropionato de metila (1,0 g) em tetra-hidrofurano seco (2 ml) foi adicionada gota a gota durante 5 minutos. A reação foi agitada a -78°C durante 3 horas, em seguida permitida atingir a temperatura ambiente, extinguida com cloreto de amônia aquoso saturado e ex-

traída com acetato de etila (três vezes). Os extratos foram combinados, lavados com de ácido clorídrico a 1M aquoso em seguida salmoura e secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir um óleo incolor, 1,39 g, contendo uma mistura de 4,4-difluoro-5-metóxi-3-oxopentanoato de metila e algum acetoacetato de etila. O produto foi usado sem outra purificação.

1*H* RMN mostrou o produto requerido existir como uma mistura de formas de enol e ceto:

^1H RMN ($CDCl_3$) δ: forma de enol 12,0 (1H, s), 5,58 (1H, s) e forma de ceto 3,72 (2H, s).

Em um procedimento similar, difluoroiodoacetato de etila foi reagido com acetato de etila para produzir 4,4-difluoro-4-iodo-acetoacetato de etila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: forma de enol 12,0 (1H, s), 5,50 (1H, s) e forma de ceto 3,82 (2H, s).

Preparação de Ácidos Intermediários.

Preparação de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Uma mistura de 2-amino-piridina-3-carboxaldeído (2,0 g), difluoroacetoacetato de etila (2,7 g) e piperidina (1,58 ml) em etanol (5 ml) foi aquecida em um tubo vedado em um forno de micro-ondas com agitação durante 10 minutos a 130°C. A mistura reacional foi resfriada, diluída com uma mistura de etanol e água (3:1 em volume, 50 ml) em seguida hidrato de hidróxido de lítio (2,0 g) foi adicionado. A mistura foi agitada durante 1 hora em temperatura ambiente, evaporada sob pressão reduzida para remover a maior parte de do etanol em seguida acidificada em pH 1 com ácido clorídrico aquoso. O produto requerido foi filtrado a partir de solução e sugado até a secura para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 2,5g.

^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,10 (1H, dd), 8,77 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,31 (1H, s).

Em um procedimento similar à preparação de ácido 2-difluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, os ácidos naftiridina-3-carboxílico seguintes foram preparados a partir de 2-amino-piridina-3-carboxaldeído, e os cetoésteres correspondentes:

A partir de acetoacetato de etila, ácido 2-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,10 (1H, dd), 8,77 (1H, s),8,19 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,38 (1H, t), 7,31 (1H, s).

A partir de 3-oxo-4,4,5,5,5-pentafluoropentanoato de etila, ácido 2-pentafluoroetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,32 (1H, m), 9,13 (1H, s), 8,72 (1H, m), 7,89 (1H, m).

Preparação de ácido 7-isopropóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Hidreto de sódio (0,16 g, 60% de dispersão em óleo mineral) foi adicionado em propan-2-ol (5 ml) e agitado em temperatura ambiente durante 10 minutos para gerar uma solução de propan-2-óxido de sódio. A isto foi adicionado 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,612 g) em seguida a mistura foi vedada em um tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 130°C durante 10 minutos. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída com acetato de etila (2 x 15 ml). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 0,52g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,33 (1H, s), 8,89 (1H, d), 7,63 (1H, d), 6,05 (1H, septeto), 1,83 (3H, d).

Em um procedimento similar, os seguintes ácidos 7-alcoxinaftiridina-3-carboxílicos foram preparados a partir de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, e o alcóxido/álcool correspondente:

Ácido 7-(2-metoxietóxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico usando 2-metoxietanol. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 14,0 (1H, bs), 9,00 (1H, s), 8,55 (1H, d), 7,40 (1H, d), 4,65 (2 H,m), 3,75 (2H, m), 3,35 (3H, s).

Ácido 7-allilóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico usando álcool alílico. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,43 (1H, s), 7,94 (1H, d), 6,90 (1H, d), 5,87-5,78 (1H, m), 5,12-5,16 (1H, m), 5,00 (1H, m), 4,80 (2H, m).

Ácido 7-(2,2,2-trifluoroetóxi)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico usando 2,2,2-trifluoroetanol. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,10 (1H, s),

8,70 (1H, d), 7,58 (1H, d), 5,28 (2H, q).

Preparação de ácido 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico ácido

Estágio 1

Preparação de 2-amino-5-cloropiridina-3-carboxaldeído

Uma mistura de 2-amino-3-carboxaldeído (10,00 g) e N-clorossucinimida (11,54 g) em diclorometano (300 ml) foi agitada e aquecida em refluxo durante 1,5 hora em seguida resfriada a 0°C em um banho de gelo. O sólido que se precipitou foi filtrado a partir da solução, lavado com acetonitrila e sugado até a secura para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 10,05g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,83 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,78 (1H, d).

Estágio 2

Preparação de 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-amino-5-cloropiridina-3-carboxaldeído (2,34 g), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (2,19 ml) em etanol (3 ml) contendo piperidina (1,5 ml) foi vedada em tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 130°C durante 10 minutos. O sólido amarelo que tinha formado foi filtrado a partir da solução, lavado com etanol e sugado até a secura para produzir o produto requerido, 2,70g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,21 (1H, d), 8,68 (1H, s), 8,33 (1H, d), 4,50 (2H, q), 1,45 (3H, t).

Estágio 3

Em uma suspensão agitada de 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (2,50 g) em etanol (60 ml) e água (30 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,800 g) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas, acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso e o precipitado foi filtrado a partir de solução e sugado até a secura para produzir ácido 6-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico como um sólido amarelo-pálido, 1,90g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 14,27 (1H, s), 9,33 (1H, d), 9,10 (1H, s), 8,92 (1H, d).

Preparação de ácido 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Em uma suspensão agitada de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-

naftiridina-3-carboxilato de etila (0,57 g) em propan-2-ol (15 ml) contendo água (7,5 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,16 g). A mistura foi aquecida a 50°C durante 5 minutos para produzir uma solução que foi agitada durante mais uma 1 hora permitindo a mistura resfriar gradualmente em temperatura ambiente. A mistura foi acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso, e o produto requerido que precipitou-se como um sólido incolor, 0,45 g, foi filtrado a partir da solução e sugado até a secura. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,21 (1H, s), 8,79 (1H, d), 8,00 (1H, d).

Preparação de ácido 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma suspensão de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,57 g) em etanol (2 ml) contendo morfolina (0,711 ml) foi vedada em um tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 140°C durante 20 minutos em seguida permitida resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido, 0,45g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d), 4,44 (2H, q), 3,92 (4H, m), 3,84 (4H, m), 1,42 (3H, t).

7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi aquecido em N,N-dimetilformamida com 2,2,2-trifluoroetilamina para produzir 6-fluoro-7-(2,2,2-trifluoroetilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila em um procedimento similar. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,51 (1H, s), 7,69 (1H, d), 5,75 (1H, amplo s), 4,61 - 4,52 (2H, m), 4,47 (2H, q), 1,44 (3H, t).

Os seguintes compostos foram feitos em um procedimento similar:

A partir de 3,3-difluoroazetidina, 6-fluoro-7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ:

8,48 (1H, s), 6,62 (1H, d), 4,82 (4H, td), 4,45 (2H, q), 1,42 (3H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 380.

A partir de 3-metoxiazetidina, 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,40 (1H, s), 7,48 (1H, d), 4,68 (2H, m), 4,42 (5H, m), 3,37 (3H, s), 1,40 (3H, t).

Os seguintes compostos foram feitos em um procedimento similar agitando-se 7-cloro-6-fluoro2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila em N,N-dimetilformamida com a amina correspondente (ou o cloridrato de amina e um equivalente de trietilamina) em temperatura ambiente durante 20 minutos.

A partir de cloridrato de ciclopropilamina, 7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, s), 7,52 (1H, d), 5,70 (1 H,bs), 4,42 (2H, q), 3,26 (1H, m), 1,42 (3H, t), 1,02 (2H, m), 0,68 (2H, m).

A partir de cloridrato de metilamina, 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,42 (1H, s), 7,51 (1H, s), 5,64 (1H, bs), 4,45 (2H, q), 3,31 (3H, d), 1,42 (3H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 318.

A partir de cloridrato de etilamina, 7-etilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,41 (1H, s), 7,52 (1H, d), 5,53 (1H, amplo s), 4,44 (2H, q), 3,86-3,79 (2H, m), 1,42 (3H, t), 1,36 (3H, t).

A partir de cloridrato de dimetilamina, 7-(dimetilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,40 (1H, s), 7,53 (1H, d), 4,43 (2H, q), 3,43 (6H, d), 1,42 (3H, t).

A partir de cloridrato de dietilamina, 7-(dietilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,35 (1H, s), 7,50 (1H, d), 4,45 (2H, q), 3,80 (4H, q), 1,40 (3H, t), 1,30 (6H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 360

A partir de N-metiletilamina, 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,39 (1H, s), 7,52 (1H, d), 4,43 (2H, q), 3,82 (2H, quarteto de dubletos), 3,39 (3H,

d), 1,42 (3H, t), 1,32 (3H, t).

A partir de ácido 2-metoxietilamina, 6-fluoro-7-(2-metoxietilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,43 (1H, s), 7,54 (1H, d), 6,02 (1H, amplo s), 4,44 (2H, q), 3,99 (2H, q), 3,66 (2H, t), 3,42 (3H, s), 1,42 (3H, t).

A partir de (2-metoxietil)metilamina, 6-fluoro-7-((2-metoxietil)metilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,44 (1H, s), 7,59 (1H, d), 4,48 (2H, q), 4,04 (2H, t), 3,74 (2H, t), 3,51 (3H, d), 3,39 (3H, d), 1,46 (3H, t).

A partir de morfolina, 6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 4,45 (2H, q), 3,99 (2H, t), 3,87 (2H, t), 1,42 (3H, t).

A partir de propargilamina, 6-fluoro-7-propargilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila. Íon molecular: $(MH)^+$ 314.

Estágio 2

O produto de Estágio 1 (0,42 g) foi suspenso em etanol (15 ml) contendo água (7,5 ml) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,105 g) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 50°C durante 5 minutos em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi acidificada em pH 6 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída com acetato de etila (3x20 ml). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura (15 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,35g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,66 (1H, s), 8,22 (1H, d), 7,48 (1H, d), 3,78 (4H, m), 3,67 (4H, m).

Preparação de ácido 7-fenóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 7-fenóxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,608 g) em acetonitrila (4 ml) contendo fenol (0,184 g) e carbonato de césio (0,975 g) foi vedada em um tubo e aquecida com agitação em um forno de micro-ondas a 130°C durante 15 minutos em seguida permitira resfriar em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato

de etila (20 ml) e lavada com água (2 x 10 ml), secada e evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido, 0,55g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,66 (1H, s), 8,27 (1H, d), 7,46 (2H, t), 7,40 (1H, d), 7,31 - 7,27 (3H, m), 4,46 (2H, q), 1,43 (3H, t).

Estágio 2

O produto do Estágio 1 (0,515 g) foi suspenso em etanol (7,5 ml) contendo água (2,5 ml) e hidróxido de lítio (0,12 g) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas, acidificada em pH 1 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraído com acetato de etila. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido, 0,42g.

^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,60 (1H, s), 8,20 (1H, d), 7,40 (1H, d), 7,30 - 7,00 (5H, m).

Preparação de ácido 7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 7-(6-fluoropirid-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,400 g) em tolueno (6 ml) contendo ácido 6-fluoropiridil-3-borônico (0,282 g), fosfato de potássio (0,422 g), acetato de paládio (0,015 g) e diciclo-hexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfano (0,054 g) foi agitada e aquecida em refluxo durante 16 horas em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,33g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,07 (1H, d), 8,90 (1H, d), 8,79 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,18 (1H, d), 7,15 (1H, dd), 4,50 (2H, q), 1,46 (3H, t).

Estágio 2

O produto do Estágio 1 (0,300 g) foi suspenso em propan-2-ol

(15 ml) contendo água (7,5 ml) e mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,160 g) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 50°C durante 2 horas em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi acidificada em pH 6 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída com acetato de etila (3x20 ml). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura (15 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 0,28g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,23 (1H, d), 9,17 (1H, s), 8,95 (1H, d), 8,86 (1H, d), 8,60 (1H, d).

Preparação de ácido 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico Estágio 1Preparação de 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução de 7-cloro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,304 g) em tolueno (6 ml) contendo água (0,25 ml) foi adicionado acetato de paládio (II) (0,012 g), fosfato de potássio (0,425 g), e ácido de metil borônico (0,090 g) e diciclo-hexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il) fosfano (0,041 g). A mistura foi agitada e aquecida em refluxo durante 16 horas em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila (20 ml), lavada com água (15 ml), salmoura (10 ml) em seguida secada em sulfato de magnésio. A solução foi filtrada, evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, acetato de etila/hexano) para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,090g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,71 (1H, s), 8,23 (1H, d), 7,59 (1H, s), 4,49 (2H, q), 2,89 (3H, s), 1,45 (3H, t).

Estágio 2

Em uma suspensão de 7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (0,300 g) em etanol (15 ml) contendo água (7,5 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,126 g), e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura foi acidificada em seguida em pH 6 com ácido clorídrico a 2M aquoso e extraída com diclorometano (2 x 15 ml). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura (10 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido um como sólido amarelo-pálido,

0,27g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,71 (1H, d), 8,19 (1H, d), 7,51 (1H, d), 2,80 (3H, s).

Preparação de ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Em um procedimento similar ao Exemplo 15, Estágio 1, 6-bromo-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi reagido com ácido metil borônico para produzir 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila como um sólido rosa-pálido. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,14 (1H, d), 8,85 (1H, s), 8,08 (1H, d), 4,48 (2H, q), 2,62 (3H, s), 1,44 (3H, t).

Estágio 2

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 2, 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi hidrolisado com hidróxido de lítio para produzir ácido 6-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico como um sólido amarelo-pálido. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,19 (1H, d), 9,03 (1H, s), 8,47 (1H, d), 2,80 (3H, s).

Preparação de ácido 2-(2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 2-amino-6-trifluorometilpiridina-3-carboxilato de metila

Uma mistura de 2-bromo-6-trifluorometilpiridina-3-carboxilato de metila (2,00 g), carbonato de césio (3,40 g), acetato de paládio (0,080 g), benzofenona imina (1,4 ml) e 4,5-bis-difenilfosforanil-9,9-dimetil-9H-xanteno (0,31 g) em dioxano (5 ml) foi aquecida com agitação a 150°C em um vaso vedado em um forno de micro-ondas durante 30 minutos em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com diclorometano (30 ml), lavada com água e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (20 ml), lavado com ácido clorídrico a 2M aquoso (2x20 ml) em seguida salmoura e secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano/ acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,850g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,28 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,92 (3H, s).

Estágio 2

Preparação de 2-amino-3-hidroximetil-6-trifluorometilpiridina

Em uma solução agitada de 2-amino-6-trifluorometilpiridina-3-carboxilato de metila (0,220 g) em tetra-hidrofurano seco (10 ml) a 0°C, uma solução de hidreto de alumínio de lítio foi adicionada em tetra-hidrofurano (0,500 ml, 2M). A mistura foi agitada durante 2 horas, diluída com acetato de etila (20 ml) em seguida água (0,50 ml) foi adicionada seguido por hidróxido de sódio aquoso (0,200 ml, 2M). A mistura foi secada adicionando-se sulfato de magnésio, filtrada, o material insolúvel lavado com acetato de etila, e o filtrado combinado evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,190g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 7,44 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,40 (2H, s),4,62 (2H, s), 4,03 (1H, s).

Estágio 3

Preparação de 2-amino-6-trifluorometilpiridina -3-carboxaldeído

Em uma solução de 2-amino-3-hidroximetil-6-trifluorometilpiridina (0,190 g) em clorofórmio (10 ml) foi adicionado dióxido de manganês (0,348 g), e a mistura agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. O material insolúvel foi filtrado a partir da solução, lavado com acetato de etila, e o filtrado combinado evaporado sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 0,18g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,95 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,10 (1H, d).

Estágio 4

Preparação de 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura de 2-amino-6-trifluorometilpiridina-3-carboxaldeído (0,170 g), 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (0,131 ml) em etanol (3 ml) contendo piperidina (0,089 ml) foi vedada em um tubo e aquecida com agitação a 130°C durante 20 minutos em seguida resfriada em temperatura ambiente e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica, hexano/acetato de etila) para produzir 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila como um sólido incolor, (0,065 g). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, s), 8,62 (1H, d), 8,05 (1H, d), 4,51 (2H, q), 1,46 (3H, t).

Estágio 5

Em uma solução de 2,7-bis(trifluorometil)-[1,8]-naftiridina-3-

carboxilato de etila (1,50 g) em etanol (50 ml) contendo água (25 ml) foi adicionado mono-hidrato de hidróxido de lítio (0,56 g) em temperatura ambiente e a mistura agitada durante 3 horas. A solução foi acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso, o precipitado filtrado de solução e sugado até a secura para produzir o produto requerido como um sólido incolor, 1,15g. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,33 (1H, s), 9,09 (1H, d), 8,38 (1H, d).

Preparação de ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila

2-amino-6-trifluorometilpiridina-3-carboxaldeído foi reagido com acetoacetato de metila para produzir 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila como um sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,87 (1H, d), 4,03 (3H, s), 3,10 (3H, s).

Em um processo similar ao Estágio 1, 2-amino-6-trifluorometilpiridina-3-carboxaldeído foi reagido com seguintes os cetoésteres para produzir os ésteres de [1,8]-naftiridina correspondentes:

A partir de 4-metoxiacetoacetato de metila, 2-(metoximetil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila como um óleo incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,73 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,90 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,45 (3H, s).

A partir de etil-4-oxopentanoato, 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila como um sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,78 (1H, s), 8,48 (1H, d), 7,86 (1H, d), 4,49 (2H, q), 3,43 (2H, q), 1,48 (3H, t), 1,45 (3H, t).

A partir de 4-(metanossulfonil-N-metiamino)-3-oxobutirato de metila, 2-(metanossulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,75 (1H, s), 8,50 (1H, d), 7,90 (1H, d), 5,10 (2H, s), 4,05 (3H, s), 3,45 (3H, s).

Estágio 2

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 2, 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila foi hidrolisado com hidróxido de lítio para produzir ácido 2-metil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-

carboxílico como um sólido incolor. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ :13,74 (1H, bs), 9,11 (1H, s), 8,94 (1H, d), 8,13 (1H, d), 2,96 (3H, s).

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar a partir de seus ésteres correspondentes:

Ácido 2-etil-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,98 (1H, s), 8,84 (1H, d), 8,13 (1H, d), 3,24 (2H, q), 1,24 (3H, t).

Ácido 2-etil-6-fluoro-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo. ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,99 (1H, s), 8,42 (1H, d), 3,04 (2H, q), 1,31 (3H, t).

Ácido 7-metoximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo. Íon molecular: $(MH)^+$ 288

Ácido 2-clorodifluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor, ^1H RMN (d_6-DMSO) 8,66 (1H, s), 8,19 - 8,21 (1H, d), 7,52 - 7,54 (1H, d), 2,88 (3H, s).

Ácido 2-(metanossulfonil-N-metilaminometil)-7-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,00 (1H, s), 8,90 (1H, d), 8,10 (1H, d), 4,90 (2H, s), 3,30 (3H, s).

Ácido 2-difluorometil-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor, ^1H RMN (d_6-DMSO) 8,66 (1H, s), 8,19 - 8,21 (1H, d), 7,52 - 7,54 (1H, d), 2,88 (3H, s).

Ácido 2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 9,05 (1H, s), 8,42 (1H, d), 7,60 (1H, t), 2,68 (3H, t).

Ácido 2-pentafluoroetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,94 (1H, s), 8,35 (1H, d), 2,30 (3H, d).

Ácido 2-metoximetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,76 (1H, s), 8,30 (1H, d), 4,86 (2H, s), 3,22 (3H, s), 2,64 (3H, d).

Ácido 7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,80 (1H, s),

8,22 (1H, d), 4,84 (4H, t).

Ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 8,65 (1H, s), 8,05 (1H, d), 4,50 (2H, bs), 4,34 (1H, m), 4,15 (2H, bs), 3,24 (3H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 346.

Ácido 7-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d),

Ácido 6-fluoro-7-(3-metoxiazetidin-1-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,47 (1H, s), 7,89 (1H, d), 7,14 (1H, d),

Ácido 7-(ciclopropilamino)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,70 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,06 (1 H,d), 3,10-3,06 (1H, m), 0,86-0,82 (2H, m), 0,71-0,67 (2H, m).

Ácido 6-fluoro-7-metilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, Íon molecular: $(MH)^+$ 290.

Ácido 7-etilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,58 (1H, s), 8,16 (1H, t), 7,97 (1H, d), 3,51 (2H, quinteto), 1,17 (3H, t).

Ácido 7-dimetilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,63 (1H, s), 7,96 (1H, d), 3,26 (6H, s).

Ácido 7-dietilamino-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 8,07 (1H, d), 3,65 (4H, q), 1,19 (6H, t).

Ácido 6-fluoro-7-(N-metiletilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 8,07 (1H, d), 3,68 (2H, quarteto de dubletos), 3,22 (3H, d), 1,18 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-7-metoxietilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 8,19 (1H, t), 8,01 (1H, d), 3,65 (2H, q), 3,53 (2H, t), 3,23 (3H, s).

Ácido 6-fluoro-7-((2-metoxietil)metilamino)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN (d6-DMSO) δ: 9,18 (1H, s), 8,6 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,08 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,76 (3H, d).

Ácido 6-fluoro-7-(morfolin-4-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,05 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,17 (1H, d), 3,77-3,76 (4H, m), 3,72-3,70 (4H, m).

Ácido 6-fluoro-7-propargilamino-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo. Íon molecular: $(MH)^+$314.

Ácido 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetóxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,81 (1H, s), 8,35 (1H, d), 4,75 (2H, q), 2,43 (3H, d).

Ácido 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$ + *gota de* d_6-DMSO) 8,49 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,34 - 4,42 (2H, t), 3,55 (3H, s), 2,82 (3H, d).

Ácido 7-etil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,99 (1H, s), 8,42 (1H, d), 3,04 (2H, q), 1,31 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,02 (1H, s), 8,46 (1H, d), 3,59-3,49 (1H, m), 1,33 (6H, d).

Ácido 6-fluoro-7-(2-metilpropil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido incolor, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,01 (1H, s), 8,45 (1H, d), 2,90 (2H, m), 2,26 - 2,19 (1H, m), 0,92 (6H, d). Íon molecular: $(MH)^+$317.

Ácido 7-n.butil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,77 (1H, s), 7,93 (1H, d), 3,17-3,12 (2H, m), 1,91 - 1,83 (2H, m), 1,53 - 1,43 (2H, m), 0,98 (3H, t).

Ácido 6-fluoro-7-[(E)-prop-1-enil]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,95 (1H, s), 8,45 (1H, d), 7,38 - 7,29 (1H, m), 7,89 - 7,85 (1H, m), 2,01 (3H, dubleto duplo).

Ácido 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,00 (1H, s), 8,59 (1H, d), 8,55 - 8,53 (1H, m), 7,96 - 7,94 (1H, m), 7,76 - 7,74 (1H, m).

Ácido 6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,78 (1H, s), 8,28 (1H, d), 8,04 (1H, d), 7,05 (2H, d), 3,95 (3H, s).

Ácido 6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,00 (1H, s), 8,63 (1H, d), 8,16 - 8,18 (2H, m), 7,42 - 7,44(2H m).

Ácido 5-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,14 (1H, d), 8,84 (1H, s), 8,55 - 8,53 (1H, m), 8,43 (1H, dubleto duplo), 4,87 (2H, s), 3,28 (3H, s).

Preparação de ácido 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Em um procedimento similar ao Exemplo 5, Estágio 1, 6-fluoro-7-metil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi oxidado para produzir 6-fluoro-7-metil-8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-1-óxido-3-carboxilato de etila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,74 (1H, s), 7,48 (1H, d), 4,50 (2H, q), 2,72 (3H, d), 1,46 (3H, t)

Estágio 2

Preparação de 6-fluoro-7-hidroximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 6-fluoro-7-metil-8-óxi-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-1-óxido-3-carboxilato de etila (2,00 g) em diclorometano seco (20 ml) em temperatura ambiente foi adicionado anidrido trifluoroacético (2,6 ml) gota a gota. Durante a adição, a mistura tornou-se gradualmente quente até que começe eventualmente a refluxar. A reação foi aquecida a 40°C durante 6 horas, em seguida uma solução a 2M aquosa de carbonato de potássio (30 ml) foi adicionada, e a mistura agitada durante mais uma 1 hora. A fase orgânica foi separada, e a fase aquosa extraída com diclorometano (3x 20 ml). Os extratos orgânicos foram combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica; hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 0,800 g, ^1H

RMN ($CDCl_3$) δ: 8,74 (1H, s), 7,94 (1H, d), 5,12 (2H, amplo s), 4,51 (2H, q), 4,07 (1H, amplo s), (1,46, 3H, t).

Estágio 3

Preparação de 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina -3-carboxilato de etila

Em um procedimento similar ao Exemplo 12, Estágio 3, 6-fluoro-7-hidroximetil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi reagido com trifluoreto de *N,N*-dietilaminossúlfur para produzir o produto requerido como um sólido marrom-pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,74 (1H, s), 8,03 (1H, d), 5,83 (2H, dubleto duplo), 4,51 (1H, q), 1,45 (3H, t).

Estágio 4

Em um procedimento similar ao Exemplo 1, Estágio 2, etil 6-fluoro-7-fluorometil-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato foi hidrolisado para produzir o produto requerido como um sólido esbranquiçado, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,85 (1H, s), 8,14 (1H, d), 5,83 (2H, dubleto duplo).

Preparação de ácido 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxílico

Estágio 1

Preparação de 7-acetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 7-cloro-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila (3,00 g) em tolueno seco (20 ml) contendo tri-n.-butil(1-etoxivinil)estanano (5 ml) foi adicionado cloreto de bis(trifenilfosfan)paládio(II) (0,70 g), e a mistura aquecida em refluxo durante 3 horas sob uma atmosfera de nitrogênio.

Análise de uma amostra da mistura reacional por LC-MS mostrou que a formação de 7-(1-etoxivinil)naftiridina intermediária requerida foi concluída. A mistura reacional foi tratada com ácido sulfúrico aquoso a 2M (10 ml) e reaquecida em refluxo durante 10 minutos para formar a 7-acetilnaftiridina requerida. A mistura foi passada através de uma almofada de sílica, e o filtrado coletado. A fase orgânica foi separada, lavada com água e secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão re-

duzida para produzir um óleo marrom que parcialmente solidificou-se. O material foi cristalizado a partir de éter dietílico/hexano para proporcionar o produto requerido (0,50 g). ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,75 (1H, s), 8,10 (1H, d), 4,50 (2H, q), 2,92 (3H, s), 1,45 (3H, t).

Outros produtos requeridos ligeiramente menos puros requeridos (0,4 g) foram obtidos como uma segunda colheita dos licores de recristalização no armazenamento.

Estágio 2

Preparação de 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em um procedimento similar ao Exemplo 13, Estágio 1, uma mistura de 7-acetil-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila e trifluoreto de *N,N*-di(2-metoxietil)aminossúlfur foi reagida a 50°C durante 2 horas para fornecer o produto requerido como um sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,74 (1H, s), 8,08 (1H, d), 4,51 (2H, q), 2,25 (3H, t), 1,46 (3H, t); Íon Molecular: (MH)+ 353.

Estágio 3

Em um procedimento similar ao Exemplo1, Estágio 2, 7-(1,1-difluoroetil)-6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila foi hidrolisado aos ácidos carboxílicos de naftiridina requeridos como um sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,15 (1H, s), 8,80 (1H, d), 2,20 (3H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 325.)

Preparação alternativa de 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etilaEstágio 1 Preparação de *N*-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

Em uma solução agitada de 2-amino-5-fluoropiridina (50,0 g, comercialmente disponível) e trietilamina (93 ml) em diclorometano (600 ml) foi adicionado cloreto de pivaloíla (56 ml) em temperatura ambiente. A suspensão que se formou foi agitada durante 3 horas, armazenada durante 18 horas em seguida lavadas com água (200 ml), salmoura (100 ml) em seguida secadas em sulfato de magnésio, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um óleo marrom, 86g. ^1H

RMN ($CDCl_3$) δ: 8,30 (1H, dd), 8,10 (1H, d), 8,00 (1H, bs), 7,42 (1H, m), 1,30 (9H, s).

Em um procedimento similar, *N*-(6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida foi preparada a partir de 2-amino-6-metilpiridina. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,02 - 8,04 (1H, d), 7,95 (1H, amplo s), 7,54 - 7,60 (1H, t), 6,86 - 6,88 (1H, d), 2,44 (3H, s), 1,31 (9H, s).

Similarmente, N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida foi preparado a partir de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. ^1H RMN ($CDCl_3$) □ 8,02 (1H, dd), 7,95 (1H, amplo s), 7,35 (1H, t), 2,44 (3H, d), 1,32 (9H, s).

Estágio 2

Preparação de N-(5-fluoro-3-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

Em uma solução agitada de N-(5-fluoro-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (39,2 g) em éter dietílico seco (1200 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio a -78°C gota a gota foi adicionado t.-butil lítio em hexanos (1,7M, 300 ml). A mistura foi agitada a -78°C durante 2 horas, em seguida *N,N*-dimetilformamida seca (160 ml) foi adicionada, e a suspensão agitada a -78°C durante 1 hora em seguida permitida aquecer lentamente em temperatura ambiente e agitada durante mais 1 hora. A mistura foi extinguida com ácido clorídrico a 2M aquoso até que uma solução bifásica clara fosse formada, e a fase orgânica separada. A fase aquosa também foi extraída com éter dietílico. Os extratos foram combinados, lavados com salmoura (300 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo-pálido, 40g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 11,20 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,59 (1H, d), 7,84 (1H, dd), 1,42 (9H, s).

Em um procedimento similar, N-(3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida foi preparada a partir de N-(6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,9 (1H, amplo s), 9,88 (1H, s), 7,89 - 7,91 (1H, d), 7,03 - 7,05 (1H, d), 2,64 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Similarmente, N-(5-fluoro-3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida foi preparado a partir de N-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-

2,2-dimetilpropionamida ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 10,15 (1H, s), 9,82 (1H, s), 7,68 (1H, d), 2,60 (3H, d), 1,38 (9H, s),

Similarmente, N-(3-formil-6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida foi preparada a partir de N-(6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, óleo marrom, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,91 (1H, s), 8,04 (1H, d), 7,36 (1H, d), 4,66 (2H, s), 3,51 (3H, s), 1,37 (9H, s).

Estágio 3

Preparação de 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldeído

Uma mistura de N-(5-fluoro-3-formil-piridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida (14,2 g) em ácido clorídrico a 2M aquoso (200 ml) foi agitada a 100°C durante 45 minutos, resfriada em temperatura ambiente, tratada com hidrogenocarbonato de sódio até que a mistura estivesse em pH 5 em seguida extraída com diclorometano (2 x 100 ml). Os extratos foram combinados, lavados com hidrogenocarbonato de sódio aquoso (50 ml) em seguida água (50 ml), secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 6,5g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,82 (1H, s), 8,18 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 6,62 (2H, bs).

Em um procedimento similar, 2-amino-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído foi preparado a partir de N-(3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,80 (1H, s), 7,68 - 7,70 (1 H,d), 6,56 - 6,58 (1 H,d), 2,42 (3H, s).

Similarmente, 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído foi preparado a partir de N-(5-fluoro-3-formil-6-metilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,78 (1H, s), 7,43 (1 H,d), 2,42 (3 H,d).

Similarmente, 2-amino-6-metoximetilpiridinil-3-carboxaldeído foi preparado a partir de N-(3-formil-6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,84 (1H, s), 7,82 (1 H,d), 6,87 (1 H,d), 4,43 (2H, s), 3,48 (3H, s).

Estágio 4

Uma mistura de 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldeído (6,5 g),

4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (7,3 ml) e piperidina (0,465ml, catalisador) em etanol (70 ml) foi aquecida em refluxo com agitação durante 16 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e os cristais amarelo-pálidos que tinham formado foram filtrados a partir de solução, lavados com uma quantidade pequena de etanol e sugados até a secura para produzir o produto requerido, 5,7 g, idêntico por RMN ao produto obtido no Exemplo 4, Estágio 4.

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar:

A partir de ácido 2-amino-5-fluoropiridinil-3-carboxaldeído e 4-metoxiacetoacetato de metila para produzir 5-fluoro-2-metoximetil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila , sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,09 (1H, d), 8,65 (1H, s), 7,87 (1H, dubleto duplo), 5,08 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,45 (3H, s). Íon molecular: $(MH)^+$ 251.

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4,4-difluoroacetoacetato de etila para produzir 2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,82 (1H, s), 7,84 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,50 (2 H,q), 2,86 (3H, d), 1,47 (3H, t).

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4-metoxiacetoacetato de metila para produzir 2-metoximetil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,61 (1H, s), 7,77 (1H, d), 5,06 (2H, d), 4,00 (3H, s), 3,43 (3H, s), 2,81 (3H, d).

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4-cloro-4,4-difluoroacetoacetato de metila para produzir 2-cloro - 2,2-difluorometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de metila ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,57 (1H, s), 7,82 (1H, d), 4,02 (3H, s), 2,88 (3H, s).

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4-(2,2,2-trifluoroetóxi)-4,4-difluoroacetoacetato de etila para produzir 6-fluoro-7-metil-2[(2,2,2-trifluoroetóxi)difluorometil]-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,53 (1H, s), 7,82 (1H, d), 4,49 - 4,43 (4H, m), 2,85 (3H, d),1,42 (3H, t).

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído

e 4,4-difluoro-5-metóxi-3-oxopentanoato de etila para produzir 2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-6-fluoro-7-metil- [1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, goma amarela, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,42 (1H, s), 7,80 (1H, d), 4,44 - 4,50 (2H, q), 4,35 - 4,41 (2H, t), 3,54 (3H, s), 2,84 (3H, d), 1,42 - 1,46 (3H, t).

A partir de ácido 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridinil-3-carboxaldeído e 4,4-difluoro-4-iodoacetoacetato de etila para produzir 2-difluoroiodometil-6-fluoro-7-metil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,48 (1H, s), 7,81 (1H, d), 4,46 - 4,52 (2H, q), 2,84 (3H, d), 1,44 - 1,50 (3H, t).

Preparação de N-(6-metoximetilpiridin-2-il)-2,2-dimetilpropionamida

Uma mistura de 2-bromo-6-metoximetilpiridina [1,00g; *J Heterocyclic Chem.*, 30, 563,(1993)], amida de pivaloíla (0,756 g), acetato de paládio (0,112 g), carbonato de césio (2,40 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,434 g) e 1,4-dioxan (5 ml) foi vedada em um frasco de micro-ondas e aquecida em um forno de micro-ondas com agitação durante 30 minutos a 150°C. Este processo foi repetido com uma segunda batelada de reagentes e os produtos combinados, o material insolúvel filtrado a partir da solução, e o filtrado evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica; hexano/acetato de etila) para proporcionar o produto desejado como um óleo amarelo, 1,75g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 9,84 (1H, s), 7,82 (1H, d), 6,87 (1H, d), 4,43 (2H, s), 3,48 (3H, s).

Preparação de 6-fluoro-7-(tiofen-3-il)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Uma mistura agitada de 6-fluoro-[1,8]-naftiridina-8-óxi-3-carboxilato de etila (0,50 g) e ácido tiofeno-3-borônico em tolueno (10 ml) foi aquecida em refluxo durante 16 horas, em seguida resfriada em temperatura ambiente. A mistura foi diluída com acetato de etila (10 ml), lavada com água em seguida salmoura e secada em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (sílica; hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido como um sólido amarelo, 0,34 g, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,67 (1H, s), 8,50 (1H, m), 8,20 (1H, tripleto duplo), 7,99 (1H, d), 7,48 (1H, dubleto duplo), 4,50 (2H, q), 1,45 (3H, t).

Íon molecular: $(MH)^+$ 371.

Os seguintes compostos foram preparados em um procedimento similar a partir de ácidos borônicos correspondentes:

6-fluoro-7-[(E)-stiril]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,65 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,89 (1H, d), 7,73 - 7,71 (2H, m), 7,58 (1H, dubleto duplo), 7,47 - 7,41 (3H, m), 4,49 (2H, q), 1,45 (3H, t).

6-fluoro-7-[(4-fluorofenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila, sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,71 (1H, s), 8,32 - 8,39 (2H, m), 8,04 (1H, d), 7,23 - 7,27 (2H, m), 4,51 (2H, q), 1,46 (3H, t). Íon molecular: $(MH)^+$ 383

6-fluoro-7-[(4-metoxifenil)]-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila , sólido amarelo, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,66 (1H, s), 8,35 (2H, d), 7,95 (1H, d), 7,05 (2H, d), 4,49 (2H, q), 3,92 (3H, s), 1,45 (3H, t).

Preparação de 6-fluoro-7-(1-metiletil)-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-carboxilato de etila

Em uma solução agitada de 6-fluoro-8-óxi-[1,8]-naftiridina-1-óxido-3-carboxilato de etila (0,50 g) em tetra-hidrofurano seco (5 ml) em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada uma solução de cloreto de isopropil magnésio (2ml, solução a 2M em tetra-hidrofurano). A mistura foi agitada durante 3 horas, extinguida com água e acidificada com ácido clorídrico a 2M aquoso em seguida extraída em acetato de etila (3 vezes). Os extratos foram combinados, lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio, filtrados e evaporados sob pressão reduzida para produzir um óleo marrom. O óleo foi dissolvido em anidrido acético (5 ml) com agitação e aquecido a 110°C durante 1 hora em seguida resfriado em temperatura ambiente. O produto foi purificado por cromatografia (sílica; hexano/acetato de etila) para produzir o produto requerido, 0,13 g, como um sólido amarelo. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,70 (1H, s), 7,89 (1H, d), 4,53 2H, q), 3,74-3,64 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,49 (3H, t). Íon molecular: (MH)+ 331.

O seguinte composto foi preparado em um procedimento similar:

Etil 7-ciclopropila - 6-fluoro-2-trifluorometil-[1,8]-naftiridina-3-

carboxilato,

sólido amarelo-pálido, ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 8,62 (1H, s), 7,79 (1H, d), 4,47 (2H, q), 2,63 - 2,57 (1H, m), 1,62 - 1,57 (2H, m), 1,44 (3H, t), 1,32 - 1,27 (2H, m); Íon Molecular: $(MH)^+$ 329.

Preparações de dionas

Preparação de 8-oxa-biciclo[3,22,1]octano-2,4-diona

Estágio 1

Preparação de 2,3,4,4-tetracloro-8-oxa-biciclo[3,22,1]octa-2,6-dieno

Uma mistura agitada de 1,2,3,3-tetraclorociclopropeno (60 g) e furano (22,97 g) em tolueno seco (600 ml) foi aquecida em refluxo durante 30 horas. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida proporcionar o produto requerido, 75,4g. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,90 (1H, dd), 6,45 (1H, dd), 5,41 (1H, d), 4,93 (1H, d).

Estágio 2

Preparação de 3-cloro-8-oxa-biciclo[3,22,1]oct-6-eno-2,4-diona

Uma mistura de 2,3,4,4-tetracloro-8-oxa-biciclo[3,22,1]octa-2,6-dieno (20 g) e ácido sulfúrico concentrado (100 ml) foi agitada e aquecida a 100°C durante 30 minutos em seguida vertida sobre gelo e extraída com clorofórmio. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida, secado em sulfato de magnésio, filtrado e o resíduo triturado com éter dietílico. O sólido obtido foi filtrado a partir de solução e sugado até a secura para proporcionar o produto requerido, 6,44 g, como um sólido incolor. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ: 6,40 (2H, m), 5,90 (1H, s), 5,48 (2H, m).

Estágio 3

Preparação de 8-oxa-biciclo[3,22,1]oct-6-eno-2,4-diona

Em uma suspensão agitada de 3-cloro-8-oxa-biciclo[3,22,1]oct-6-eno-2,4-diona (6,44 g) em ácido clorídrico aquoso (35ml, 2M) foi adicionado pó de zinco (4,88 g) em porções mantendo a temperatura de reação abaixo de 25°C resfriando-se com um banho de gelo. Depois de 45 minutos, a mistura foi filtrada através de um leito de celite em seguida extraído com acetato de etila. O extrato foi secado em sulfato de magnésio, filtrado e evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto requerido. ^1H

RMN (d_6-DMSO) δ: 6,50 (2H, s), 5,18 (2H, s), 4,15 (1H, d), 3,34 (1H, d).

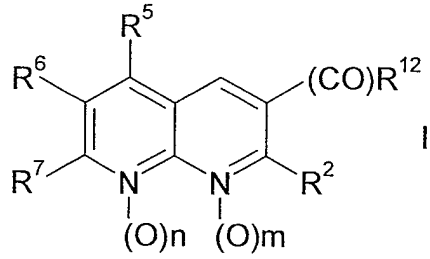
Estágio 4

Em uma solução agitada de 8-oxa-biciclo[3,22,1]oct-6-eno-2,4-diona (5,1 g) em etanol (100 ml) foi adicionado paládio em carvão (0,51 g, 5% em peso de catalisador), e a mistura hidrogenada em temperatura ambiente e pressão durante 6 horas. O catalisador foi removido por filtração, e o solvente evaporado sob pressão reduzida para proporcionar o produto requerido contendo algum etil enoléter do produto requerido.

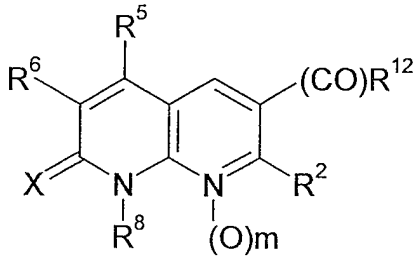
^1H RMN (d_6-DMSO) δ: 4,92 (1H, s), 4,40 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,64 (2H, m).

O produto foi usado em reações subsequentes sem outra purificação.

Desse modo, de acordo com a presente invenção, é também fornecido um método de preparar um composto de Fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q = Q1 que compreende reagir juntamente um composto de Fórmula (Ia') ou (Ib')

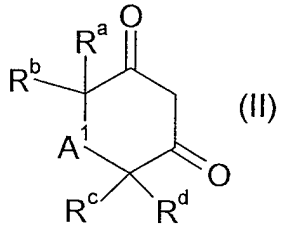


Ia'



Ib'

em que os vários substituintes são como previamente definidos, e em que R^{12} é halogênio ou arilóxi com um composto de Fórmula (II)



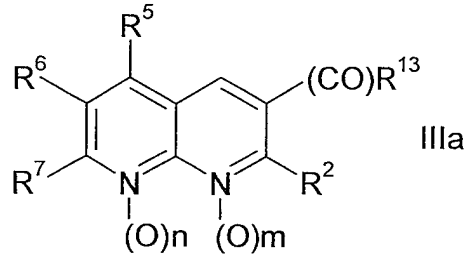
(II)

em que os vários substituintes são como previamente definido,

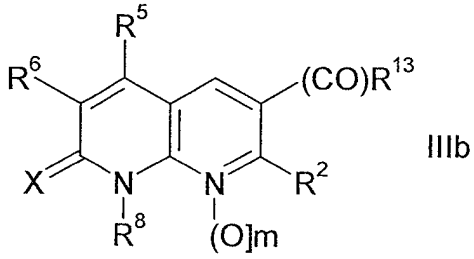
na presença de um solvente orgânico inerte e uma base. O método pode compreender uma etapa de rearranjo subsequente conhecida pela pessoa versada usando, por exemplo, um catalisador adequado, por exemplo, cianidrina de acetona.

Preferivelmente, R^{12} é selecionado a partir do grupo que consiste em flúor, cloro, bromo, e 4-nitrofenóxi. Em uma modalidade especialmente preferida, R^{12} é cloro.

A presente invenção também fornece ainda um composto de Fórmula (IIIa) ou (IIIb)



IIIa



IIIb

em que

R^2 é haloalquila, em particular fluoroalquila, e preferivelmente difluorometila ou trifluorometila;

R^5 é hidrogênio ou metila, preferivelmente hidrogênio;

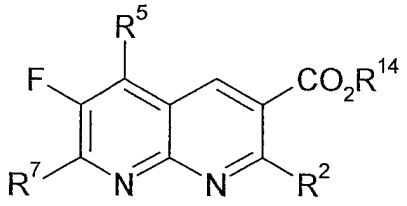
R^6 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, flúor, cloro, hidroxila e metila, preferivelmente hidrogênio ou flúor;

R^8 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_1-C_3 alcóxiC_1-C_3 alquilenila e C_1-C_6 haloalquila, n e m são como definido acima e em que R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, C_1-C_6-alcóxi, arilóxi, OH, O^-M^+ em que M^+ é um cátion de metal de álcali (preferivelmente, sódio) ou um cátion de amônia, e em que R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 cicloalquila, C_1-C_6 haloalquila, C_1-C_6 alcóxi,

C_1-C_6 alcóxi-C_2-C_6-alcóxi, C_1-C_6-alcóxi-C_1-C_6 alquila, C_1-C_6-alcóxi-C_2-C_6-alcóxi-C_1-C_6 alquil C_1-C_6 alquilamino, C_1-C_6 dialquilamino, C_2-C_6 alquenilamino, C_1-C_6 alcoxialquilamino, (C_1-C_6 alcoxialquil)alquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 cicloaloalquilamino, C_1-C_3 alcóxi-C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 alquinilamino e um grupo dialquilamino em que os substituintes unem-se para formar um anel de 4-6 membros, opcionalmente contendo oxigênio, ou opcionalmente substituído por C_1-C_3-alcóxi ou halogênio, especialmente flúor. Em uma modalidade ainda mais preferida, R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, metila, etila, 1-cloroetila, 1,1-dicloroetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 1-fluoro-1-metiletila, 2,2,2-trifluoroetila, difluoroclorometila, metóxi, etóxi, metoximetila, metoxietila, etoxietóxi, etoxietoximetila, metoxietóxi, metoxietoximetila, (2-metoxietil)amino e (2-etoxietil)metilamino com a exceção de compostos de Fórmula (IIIa) em que R^5, R^6 e R^7 são hidrogênio, m e n são 0, R^2 é CF_3 e R^{13} é OH, etóxi ou metoxi;

Uma modalidade particularmente preferida da presente invenção é em que o composto é de Fórmula (IIIa) e em que n é 0, m é 0, R^2 é CF_3, R^5 =H, R^6 = H ou F, R^7 é selecionado a partir do grupo que consiste em metila, etila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 1-fluoro-1-metiletila, 2,2,2-trifluoroetila, difluoroclorometila, metóxi, etóxi, metoximetila, metoxietila, etoxietóxi, etoxietoximetila, metoxietóxi e metoxietoximetila, e R^{13} é selecionado a partir do grupo que consiste em etóxi, cloro e hidroxila.

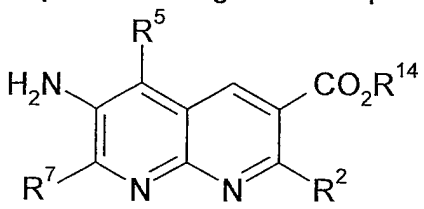
A presente invenção também fornece ainda um método de preparar um composto de Fórmula (IV):-



IV

em que R^2, R^5 e R^7 são como previamente definido e em que R^{14}

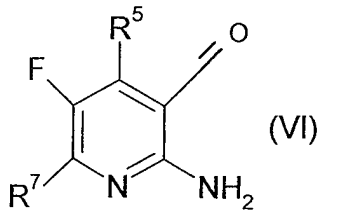
= C_1-C_4 alquila; que compreende reagir um composto de Fórmula (V)



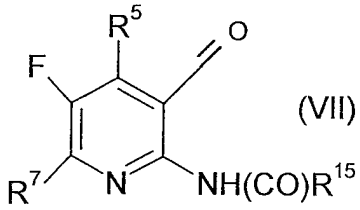
V

com um composto selecionado a partir do grupo que consiste em HF, HBF_4 aquoso, HF.piridina e HF.trietilamina que pode da mesma forma ser usado como o solvente de reação na presença de nitrito de sódio aquoso ou um éster de nitrito de alquila tal como nitrito de t.butila. Em uma modalidade preferida, R^{14} é metila ou etila.

A presente invenção também fornece ainda um método de preparar um composto de Fórmula (VI) ou Fórmla (VII)

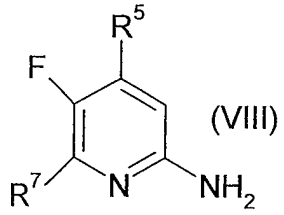


(VI)



(VII)

em que R^5 e R^7 são como previamente descrito e R^{15} é C_1-C_6 alquila, preferivelmente *t*.butila, de um composto de Fórmula (VIII)



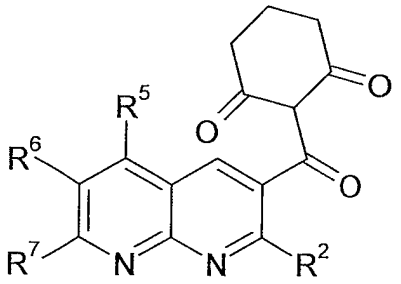
(VIII)

usando uma base forte (tal como *t*.butil lítio) e um agente de transferência de formila (tal como N,N-dimetil formamida).

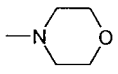
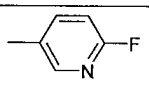
A presente invenção também fornece o uso de um composto de Fórmula (Ia) ou (Ib) como um herbicida.

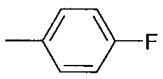
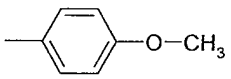
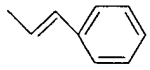
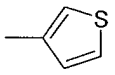
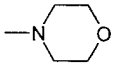
Exemplos de compostos específicos da presente invenção.

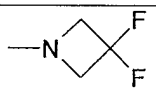
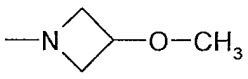
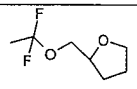
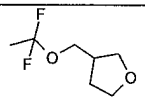
TABELA 1



Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
1.1	CF_3	H	H	H
1.2	CF_3	H	H	CH_3
1.3	CF_3	H	H	Et,
1.4	CF_3	H	H	*n*-propila
1.5	CF_3	H	H	*i*-propila
1.6	CF_3	H	H	*c*-propila
1.7	CF_3	H	H	*n*-butila
1.8	CF_3	H	H	*i*-butila
1.9	CF_3	H	H	*s*-butila
1.10	CF_3	H	H	*c*-butila
1.11	CF_3	H	H	CH_2F
1.12	CF_3	H	H	CF_2H
1.13	CF_3	H	H	CF_3
1.14	CF_3	H	H	C_2F_5
1.15	CF_3	H	H	CH_2OCH_3
1.16	CF_3	H	H	O-*c*pentila
1.17	CF_3	H	H	O-Ph
1.18	CF_3	H	H	$OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
1.19	CF_3	H	F	OCH_2CH_3
1.20	CF_3	H	H	SO_2Me
1.21	CF_3	H	H	OH
1.22	CF_3	H	H	$OCH(CH_3)_2$
1.23	CF_3	H	H	OCH_3

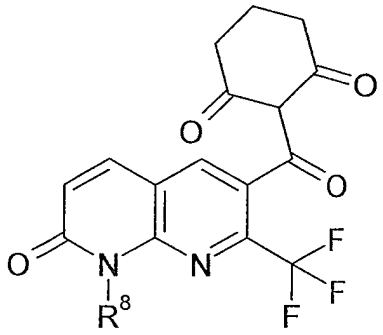
Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
1.24	CH_3	H	H	CF_3
1.25	CF_3	H	CH_3	H
1.26	CF_3	H	H	OC_2H_5
1.27	CF_3	H	H	Cl
1.28	CF_3	H	F	H
1.29	C_2F_5	H	H	H
1.30	C_2F_5	H	H	OC_2H_5
1.31	CH_2F	H	H	OC_2H_5
1.32	CF_3	H	Cl	H
1.33	CH_3	H	H	H
1.34	CF_2H	H	H	H
1.35	CF_3	H	H	$CHFCH_3$
1.36	CF_3	H	H	CF_2CH_3
1.37	CF_3	H	H	$CF(CH_3)_2$
1.38	CF_3	H	F	$CHFCH_3$
1.39	CF_3	H	F	CF_2CH_3
1.40	CF_3	H	F	$CF(CH_3)_2$
1.41	CF_3	H	F	CH_3
1.42	CH_2F	H	F	H
1.43	CH_2F	H	F	H
1.44	CH_2F	H	F	H
1.45	CF_3	H	H	
1.46	CF_3	H	H	
1.47	CH_2F	H	H	H
1.48	CH_2F	H	H	H
1.49	CF_3	H	H	$-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$
1.50	CF_3	H	H	$-O-CH_2-CF_3$
1.51	CF_3	H	H	$-O-CH_2-CH=CH_2$
1.52	CF_3	H	H	$-SCH_3$

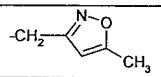
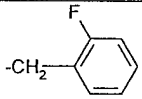
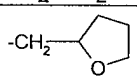
Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
1.53	CF_3	H	F	-O-CH_2-CH_3
1.54	CF_3	H	F	OH
1.55	CF_3	H	H	-O-$CH_2C{\equiv}C$-CH_3
1.56	CF_3	H	H	$OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
1.57	CF_3	H	H	-O-CH_2CH_2Ph
1.58	CF_3	H	H	-$OCH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$
1.59	CF_3	H	H	-O-CH_2-CH_2-CH_3
1.60	CF_3	H	H	-O-CH_2-*c*propila
1.61	CF_3	H	H	-O-$CH_2C(O)$-$C(CH_3)_3$
1.62	CF_3	CH_3	F	H
1.63	CF_3	H	H	-$CH(CH_3)OCH_3$
1.64	CF_3	H	OH	H
1.65	CF_3	H	F	
1.66	CF_3	H	F	
1.67	CF_3	H	F	-CH_2-CH_3
1.68	CF_3	H	F	
1.69	CF_3	H	F	-CH_2-CH_2F
1.70	CF_3	H	F	-CH_2-$CH(CH_3)_2$
1.71	CF_3	H	F	
1.72	CF_3	H	F	-CH=CH-CH_3
1.73	CF_3	H	F	-$N(C_2H_5)_2$
1.74	CH_2OCH_3	H	F	H
1.75	CF_3	H	F	*i*-propila
1.76	CF_3	H	F	*c*-propila
1.77	CH_2OCH_3	H	F	-CH_3
1.78	CF_2H	H	F	-CH_3
1.79	CF_3	H	F	

Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
1.80	CF_3	H	F	$N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$
1.81	CF_3	H	F	$N(CH_3)CH_2CH_3$
1.82	CF_3	H	F	$N(CH_3)_2$
1.83	CF_3	H	F	$NHCH_2CH_2OCH_3$
1.84	CF_3	H	F	$NHCH_2CH_3$
1.85	CF_2H	H	H	CH_3
1.86	CF_3	H	F	*n*-butila
1.87	CF_2Cl	H	F	CH_3
1.88	CF_3	CH_3	F	CH_3
1.89	CF_2Cl	H	H	CH_3
1.90	CF_3	H	F	$NHCH_2CF_3$
1.91	$CF_2OCH_2CF_3$	H	F	CH_3
1.92	CF_3	H	F	-NH-*c*-propila
1.93	$CF_2CH_2OCH_3$	H	F	CH_3
1.94	$-CF_2CF_3$	H	F	CH_3
1.95	CF_2OCH_3	H	F	CH_3
1.96	CF_3	H	F	
1.97	CF_3	H	F	
1.98	CF_3	H	F	$NHCH_3$
1.99	CF_3	H	H	Br
1.100	CH_2OCH_3	H	H	CF_3
1.101	$CF_2OCH_2CH_2OCH_3$	H	F	CH_3
1.102	$CF_2OCH_2CH_3$	H	F	CH_3
1.103	CF_3	H	F	$-NHCH_2C{\equiv}CH$
1.104		H	F	CH_3
1.105		H	F	CH_3
1.106	$CF_2OCH(CH_3)_2$	H	F	CH_3

Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
1.107	$-C_2H_5$	H	H	CF_3
1.108	$CH_2N(CH_3)SO_2CH_3$	H	H	CF_3

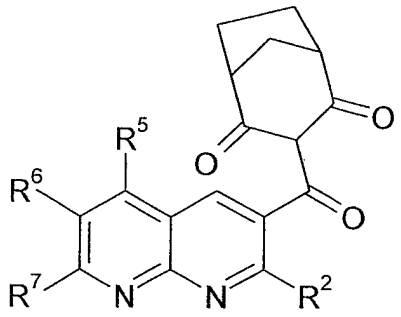
TABELA 2



Composto	R^8
2,1	
2,2	$-CH_2CH_2CHCF_2$
2,3	$-CH_2CN$
2,4	$-CH_2CF_2$
2,5	$-CH_2OCH_3$
2,6	$-CH_2COPh$
2,7	$-CH_2(CO)C(CH_3)_3$
2,8	-Ciclopentila
2,9	$-CH_2cPr$
2,10	$-CH(CH_3)_2$
2,11	$-CH_2CH_2F$
2,12	
2,13	$-CH_2CH_2CH_3$
2,14	$-CH_2CHCH_2$
2,15	$-CH_2CH_2Ph$
2,16	$-CH_2CH_2OCH_2CH_3$
2,17	$-CH_2CH_2OPr$
2,18	
2,19	$-CH_2CCCH_3$

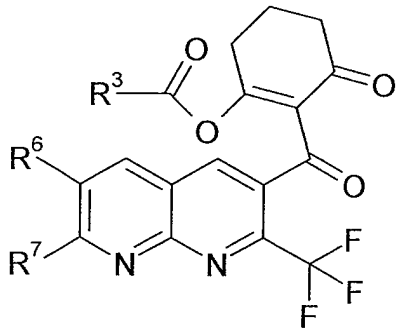
Composto	R^8
2,20	$-CH_2Ph$
2,21	$-CH_3$
2,22	$-CH_2CH_2OCH_3$

TABELA 3



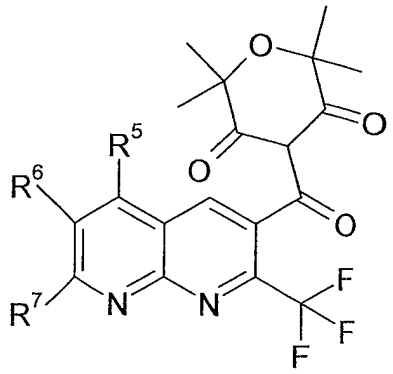
Composto	R^2	R^5	R^6	R^7
3,1	CF_3	H	F	OH
3,2	CF_3	H	H	OH
3,3	CF_3	H	H	H
3,4	CF_3	H	F	OCH_2CH_3
3,5	CF_3	CH_3	F	H
3,6	CF_3	H	H	$-O-CH_3$
3,7	CF_3	H	H	$-OCH_2CH_3$
3,8	CF_3	H	H	OH
3,9	CF_3	H	F	H
3,10	CF_3	H	H	$-CH_2CH_2F$
3,11	CF_3	H	H	$-CH(CH_3)CH_2F$
3,12	CF_3	H	F	$-CH_3$
3,13	$CF_2CH_2OCH_3$	H	F	$-CH_3$

TABELA 4



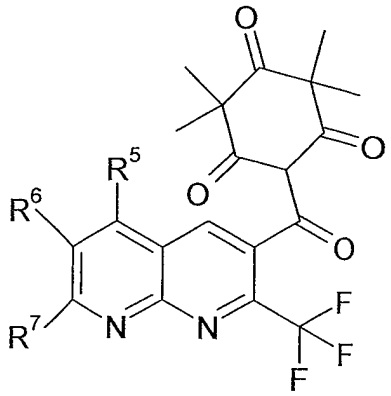
Composto	R^3	R^6	R^7
4,1	-$CH(CH_3)_2$	H	H
4,2	-$CH(CH_3)_2$	H	CH_3
4,3	-$CH(CH_3)_2$	H	Et,
4,4	-$CH(CH_3)_2$	H	*n*-Propila
4,5	-$CH(CH_3)_2$	H	*i*-Propila
4,6	-$CH(CH_3)_2$	H	*c*-Propila
4,7	-$CH(CH_3)_2$	H	*n*-Butila
4,8	-$CH(CH_3)_2$	H	*i*-Butila
4,9	-$CH(CH_3)_2$	H	*s*-Butila
4,10	-$CH(CH_3)_2$	H	*c*-Butila
4,11	-$CH(CH_3)_2$	H	CH_2F
4,12	-$CH(CH_3)_2$	H	CF_2H
4,13	-$CH(CH_3)_2$	H	CF_3
4,14	-$CH(CH_3)_2$	H	C_2F_5
4,15	-$CH(CH_3)_2$	H	CH_2OCH_3
4,16	-$CH(CH_3)_2$	H	O-*c*Pentila
4,17	-$CH(CH_3)_2$	H	O-Ph
4,18	-$CH(CH_3)_2$	H	$OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$
4,19	-$CH(CH_3)_2$	H	OCH_2CH_3
4,20	-$C(CH_3)_3$	F	CH_3
4,21	-$CH(CH_3)_2$	F	CH_3
4,22	n-heptila	F	CH_3

TABELA 5



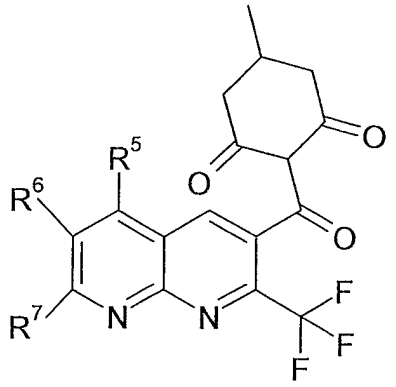
Composto	R^5	R^6	R^7
5,1	H	H	H
5,2	H	F	CH_3

TABELA 6



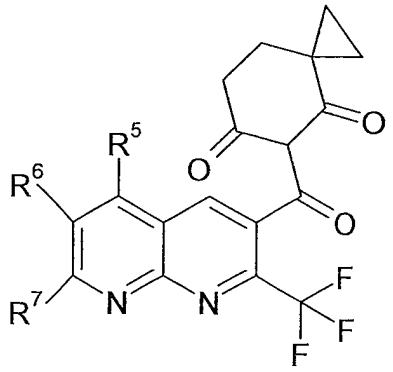
Composto	R^5	R^6	R^7
6,1	H	H	H
6,2	H	H	$-O-CH_2-CH_3$
6,3	H	H	OH

TABELA 7



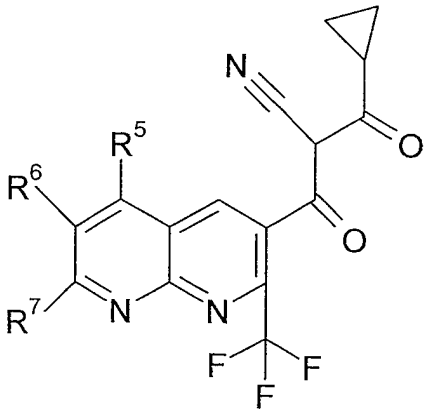
Composto	R^5	R^6	R^7
7,1	H	H	H

TABELA 8



Composto	R^5	R^6	R^7
8,1	H	H	H
8,2	H	H	$CHFCH_3$

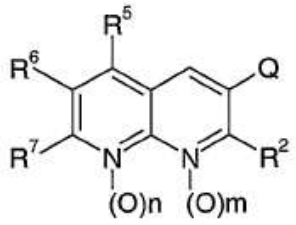
TABELA 9



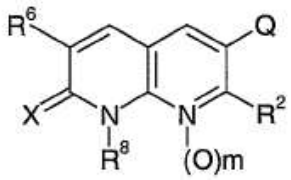
Composto	R^5	R^6	R^7
9,1	H	H	H

REIVINDICAÇÕES

1. Composto herbicida **caracterizado** por possuir a fórmula (Ia) ou fórmula (Ib)



Ia



Ib

ou um sal agronomicamente aceitável do referido composto em que:

R^2 é selecionado do grupo consistindo em C_1-C_3-alquila, C_1-C_3haloalquila, C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3alquila, C_1-C_3 alcóxi-C_2-C_3alcóxi-C_1-C_3-alquila, C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-haloalquila, C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-haloalquila, C_4-C_6-cicloalcóxi oxassubstituído-C_1-C_3-alquila, C_4-C_6-cicloalquila oxassubstituída-C_1-C_3-alcóxi-C_1-C_3-alquila, C_4-C_6-cicloalcóxi oxassubstituído-C_1-C_3-haloalquila, C_4-C_6-cicloalquila oxassubstituída-C_1-C_3-alcóxi- C_1-C_3-haloalquila, (C_1-C_3-alcanossulfonil-C_1-C_3-alquilamino)-C_1-C_3-alquila e (C_1-C_3-alcanossulfonil-C_3-C_4-cicloalquilamino)-C_1-C_3-alquila;

R^5 é hidrogênio ou metila;

R^6 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, flúor, cloro, hidroxila e metila;

R^7 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, halogênio, hidroxila, sulfidrila, C_1-C_6alquila, C_3-C_6cicloalquila, C_1-C_6haloalquila, C_2-C_6haloalquenila, C_2-C_6alquenila, aril-C_2-C_6alquenila, C_3-C_6alquinila, C_1-C_6alcóxi, C_4-C_7cicloalcóxi, C_1-C_6haloalcóxi, C_1-C_6alquiltio, C_1-C_6alquilsulfinila, C_1-C_6alquilsulfonila, C_1-C_6haloalquiltio, amino, C_1-C_6alquilamino, C_2-C_6dialquilamino, C_2-C_6alquenilamino, C_1-C_6alcóxi-C_1-C_6-alquilamino, (C_1-C_6-

alcóxi-C_2-C_4-alquila)-C_1-C_6-alquilamino, C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 ciclo-haloalquilamino, C_1-C_3-alcóxi-C_3-C_6 cicloalquilamino, C_3-C_6 alquinilamino, dialquilamino em que os grupamentos alquilas ligam-se para formar um anel de 4 a 6 membros opcionalmente contendo oxigênio e/ou opcionalmente substituído por C_1-C_3-alcóxi e/ou halogênio, C_2-C_6dialquilaminossulfonila, C_1-C_6alquilaminossulfonila, C_1-C_6alcóxi-C_1-C_6alquila, C_1-C_6alcóxi-C_2-C_6alcóxi, C_1-C_6-alcóxi-C_2-C_6-alcóxi-C_1-C_6-alquila, C_3-C_6alquenil-C_2-C_6alcóxi, C_3-C_6-alquinil-C_1-C_6-alcóxi, C_1-C_6alcoxicarbonila, C_1-C_6alquilcarbonila, C_1-C_4alquilenil-S(O)p-R', C_1-C_4alquilenoil-CO_2-R', C_1-C_4alquilenoil-(CO)N-R'R', arila, feniltio, fenilsulfinila, fenilsulfonila, arilóxi e uma heteroarila ou heteroarilóxi de 5 ou 6 membros, a heteroarila contendo um a três heteroátomos, cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o componente arila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo consistindo em C_1-C_3alquila, C_1-C_3haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3haloalcóxi, halo, ciano e nitro;

X = O ou S;

n = 0 ou 1;

m = 0 ou 1 com a condição de que se m = 1, então n = 0 e se n = 1, então m = 0;

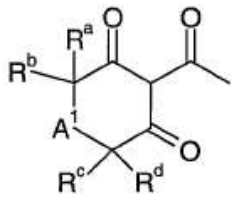
p = 0, 1 ou 2;

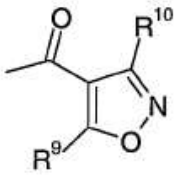
R' é independentemente selecionado do grupo consistindo em hidrogênio e C_1-C_6alquila;

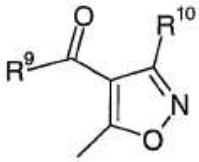
R^8 é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_6alquila, C_1-C_6haloalquila, C_1-C_6alquilcarbonil-C_1-C_3alquila, C_3-C_6cicloalquilalquenila, C_3-C_6alquinilalquilenila, C_2-C_6-alquenilalquilenila, C_1-C_6alcóxi-C_1-C_6alquila, ciano-C_1-C_6-alquila, arilcarbonila-C_1-C_3-alquila, em que a arilacarboníla pode ser opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do grupo consistindo em halo, C_1-C_3-alcóxi, C_1-C_3-alquila e C_1-C_3-haloalquila, arila-C_1-C_6-alquila, em que a arila pode ser opcionalmente substituída por um substituinte selecionado do grupo consistindo em halo, C_1-C_3-alcóxi, C_1-C_3-alquila e C_1-C_3-haloalquila, C_1-C_6alcóxi-C_1-C_6alcóxi-C_1-

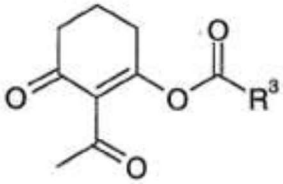
C_6-alquila, arila, heteroaril-C_1-C_3-alquila ou heterociclila-C_1-C_3-alquila de 5 ou 6 membros, a heteroarila ou heterociclila contendo um a três heteroátomos, cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em oxigênio, nitrogênio e enxofre, em que o componente de arila, heterociclila ou heteroarila pode ser opcionalmente substituído por um substituinte selecionado do grupo consistindo em halo, C_1-C_3-alquila, C_1-C_3-haloalquila e C_1-C_3-alcóxi;

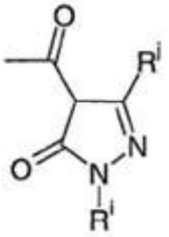
Q é selecionado do grupo consistindo em:

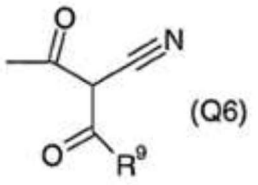

(Q1)


(Q2)


(Q3)

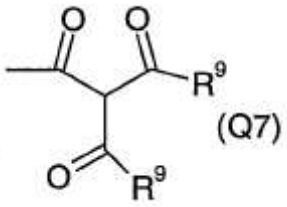

(Q4)


(Q5)



(Q6)

e



(Q7)

em que

A^1 é selecionado do grupo consistindo em O, C(O), S, SO, SO_2 e $(CR^eR^f)_q$;

q = 0, 1 ou 2;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são cada qual independentemente selecionado do grupo consistindo em C_1-C_4alquila que pode ser mono-, di- ou trissubstituído por substituintes selecionados do grupo consistindo em C_1-C_4alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4alcoxicarbonila, C_1-C_4alquiltio, C_1-C_4alquilsulfinila, C_1-C_4alquilsulfonila, C_1-C_4alquilcarbonila, fenila e heteroarila, sendo possível para os grupos fenila e heteroarila por sua vez ser mono-, di- or trissubstituído por substituintes selecionados do grupo consistindo em C_1-C_4alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4alcoxicarbonila, C_1-C_4alquilsulfonila e C_1-C_4haloalquila, em que os substituintes no nitrogênio no anel heterocíclico são outros exceto halogênio; ou

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são cada qual independentemente selecionados do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4alcoxicarbonila, C_1-C_4alquiltio, C_1-C_4alquilsulfinila, C_1-C_4alquilsulfonila, C_1-C_4alquilcarbonila, fenila ou heteroarila, sendo possível para os grupos fenila e heteroarila por sua vez ser mono-, di- or trissubstituído por substituintes selecionados do grupo consistindo em C_1-C_4alcóxi, halogênio, hidróxi, ciano, hidroxicarbonila, C_1-C_4alcoxicarbonila, C_1-C_4alquilsulfonila e C_1-C_4haloalquila, os substituintes no nitrogênio no anel heterocíclico sendo outros exceto halogênio; ou

R^a e R^b juntos formam um anel carbocíclico de 3 a 5 membros que pode ser substituído por C_1-C_4alquila e pode ser interrompido por oxigênio, enxofre, S(O), SO_2, OC(O), NR^g ou por C(O); ou

R^a e R^c juntos formam uma cadeia C_1-C_3alquileno que pode ser interrompida por oxigênio, enxofre, SO, SO_2, OC(O), NR^h ou por C(O); sendo possível para aquela cadeia C_1-C_3alquileno por sua vez ser substituída por C_1-C_4alquila;

R^g e R^h são cada qual independentemente um do outro C_1-C_4alquila, C_1-C_4haloalquila, C_1-C_4alquilsulfonila, C_1-C_4alquilcarbonila ou C_1-C_4alcoxicarbonila;

R^i é C_1-C_4alquila;

R^j é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, C_1-C_4alquila e C_3-C_6cicloalquila;

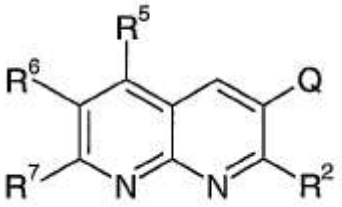
R^3 é selecionado do grupo consistindo em C_1-C_6-alquila, opcionalmente substituído por halogênio e/ou C_1-C_3alcóxi e C_3-C_6cicloalquila opcionalmente substituído por halogênio e/ou C_1-C_3alcóxi;

R^9 é selecionado do grupo consistindo em ciclopropila, CF_3 e isopropila;

R^{10} é selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, I, Br, SR^{11}, $S(O)R^{11}$, $S(O)_2R^{11}$ e CO_2R^{11};

R^{11} é C_{1-4}alquila.

2. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por possuir a fórmula Iaa



Iaa

.

3. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por Q ser Q1.

4. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado** por A^1 ser CR^eR^f e em que R^a, R^b, R^c, R^d, R^e e R^f são hidrogênio e em que q = 1.

5. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^2 ser fluoroalquila ou C_{1-3}alcóxi-C_{1-3}-haloalquila.

6. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado** por R^2 ser trifluorometila.

7. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^6 ser hidrogênio ou flúor.

8. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^7 ser selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, hidroxila, halogênio, C_1-C_6alquila, C_1-C_6haloalquila, C_1-C_6alcóxi, C_1-C_6alcóxi-C_2-C_6-alcóxi, C_1-C_6-alcóxi- C_1-C_6alquila e C_1-C_6-alcóxi-C_2-C_6-alcóxi-C_1-C_6alquila.

9. Composto herbicida, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por R^7 ser selecionado do grupo consistindo em hidrogênio, metila, etila, 1-metiletila, ciclopropila, 1-cloroetila, 1,1-dicloroetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1-fluoroetila, 1,1-difluoroetila, 2,2-difluoroetila, 1-fluoro-1-metiletila, 2,2,2-trifluoroetila, difluoroclorometila, metóxi, etóxi, metoximetila, metoxietila, etoxietóxi, etoxietoximetila, metoxietóxi e metoxietoximetila, (2-metoxietila)amino e (2- metoxietila)metilamino.

10. Sal agronomicamente aceitável do composto, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** por o sal ser selecionado do grupo consistindo em Na^+, Mg^{2+} e Ca^{2+}.

11. Composição herbicida **caracterizado** por compreender um composto herbicida, conforme definido na reivindicação 1, e um adjuvante de formulação agricolamente aceitável.

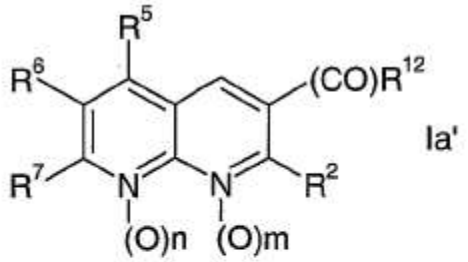
12. Composição herbicida, de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado** por compreender adicionalmente pelo menos um pesticida adicional.

13. Composição herbicida, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** por o pesticida adicional ser um herbicida ou protetor herbicida.

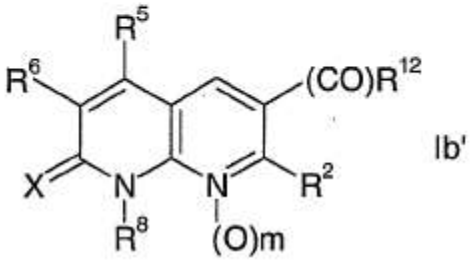
14. Método de controle seletivo de ervas daninhas em um loco compreendendo plantas de colheita e ervas daninhas **caracterizado** por compreender a aplicação ao loco de uma quantidade de controle de erva

daninha de uma composição, conforme definida na reivindicação 11.

15. Método de preparação de um composto de fórmula (Ia) ou (Ib) em que Q = Q1 **caracterizado** por compreender reagir junto um composto de fórmula (Ia') ou (Ib')

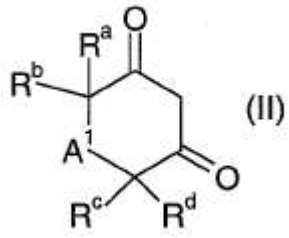


Ia'



Ib'

em que os vários substituintes são conforme definidos na reivindicação 1, e em que R^{12} é halogênio ou arilóxi com um composto de fórmula (II)



(II)

em que os vários substituintes são conforme definidos na reivindicação 1, na presença de um solvente orgânico inerte e uma base.