



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

(21) **PI0617739-5 A2**

(22) Data de Depósito: 23/10/2006  
(43) Data da Publicação: 02/08/2011  
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 277/56 2006.01  
C07D 231/14 2006.01  
C07D 213/89 2006.01  
C07D 207/46 2006.01  
C07D 207/34 2006.01  
C07C 211/61 2006.01  
C07C 205/45 2006.01  
C07C 205/37 2006.01  
C07C 205/12 2006.01  
C07C 205/06 2006.01  
A01N 43/36 2006.01  
A01N 43/40 2006.01  
A01N 43/56 2006.01  
A01N 43/78 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE AMIDA  
HETEROCÍCLICOS ÚTEIS COMO MICROBIOCIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 25/10/2005 EP 05 023222.2,  
02/03/2006 EP 06 004191.0, 02/03/2006 EP 06 004191.0, 25/10/2005  
EP 05 023222.2

(73) Titular(es): Syngenta Participations AG

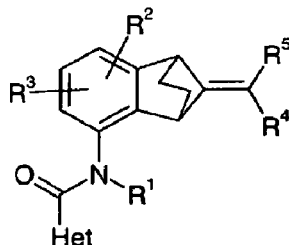
(72) Inventor(es): Camilla Corsi, Hans Tobler, Harald Walter, Josef  
Ehrenfreund

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006010185 de 23/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/048556 de 03/05/2007

(57) Resumo: DERIVADOS DE AMIDA HETEROCÍCLICOS ÚTEIS COMO MICROBIOCIDAS presente invenção refere-se a um composto fungicidamente ativo de fórmula (1): onde Het é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um a três heteroátomos, cada um independentemente selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre, o anel sendo substituído pelos grupos R<sup>6</sup>, e R<sup>8</sup>; R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>14</sub> haloalquila, O<sub>14</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, CH<sub>2</sub>=C<sup>R<sup>9</sup></sup>, CH<sub>2</sub>CR<sup>10</sup>=CHR<sup>11</sup>, CH=C=CH<sub>2</sub> ou COR<sup>12</sup>; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio, halo, O<sub>14</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada um, independentemente selecionados de halo, ciano e nitro; ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio e o outro é selecionado de halo, ciano e nitro; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, nitro, O<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi (C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, contanto que pelo menos um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> não seja hidrogênio; R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila; e R<sup>12</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcá-xi(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> alquiltio(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou arila; à preparação desses compostos, a novos intermediários usados na preparação desses compostos, a composições agroquímicas que compreendem pelo menos um dos novos compostos como ingrediente ativo, à preparação das composições mencionadas e ao uso dos ingredientes ativos ou composições em agricultura ou horticultura para controle ou prevenção de infestação por microorganismos fitopatogênicos, de preferência fungos.



(I)



R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, nitro, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, contanto que pelo menos um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> não seja hidrogênio;

- 5 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila; e  
 R<sup>12</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> alquiltio(C<sub>1-4</sub>)-alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou arila.

10 Halo, ou como um substituinte sozinho ou em combinação com outro substituinte (por exemplo, haloalquila) é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo e geralmente flúor, cloro ou bromo.

Cada porção alquila (ou porção alquila de alcóxi, alquiltio, etc) é uma cadeia reta ou ramificada e, dependendo de se ela contém 1 a 4 ou 1 a 6 átomos de carbono, é, por exemplo, metila, etila, *n*-propila, *n*-butila, *n*-  
 15 pentila, *n*-hexila, isopropila, *sec*-butila, isobutila, *terc*-butila, neopentila, *n*-heptila ou 1,3-dimetilbutila e geralmente metila ou etila.

Porções haloalquila são porções alquila que são substituídas por um ou mais dos mesmos átomos de halogênio ou diferentes e são, por exemplo, monofluormetila, difluormetila, trifluormetila, monoclorometila, dicloro-  
 20 rometila, triclorometila, 2,2,2-trifluoetila, 2,2-difluoetila, 2,-fluoetila, 1,1-difluoetila, 1-fluoetila, 2-cloroetila, pentafluoetila, 1,1-diflúor-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoetila e 2,2,2-tricloroetila e tipicamente triclorometila, difluorclorometila, difluormetila, trifluormetila e diclorofluormetila.

25 Alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, *n*-butóxi, isobutóxi, *sec*-butóxi e *terc*-butóxi e geralmente metóxi ou etóxi.

Haloalcóxi é, por exemplo, fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, 1,1,2,2-tetrafluoretóxi, 2-fluoretóxi, 2-cloroetóxi, 2,2-difluoretóxi e 2,2,2-tricloroetóxi e geralmente difluormetóxi, 2-cloroetóxi e trifluormetóxi.

30 Alquiltio é, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, *n*-butiltio, isobutiltio, *sec*-butiltio ou *terc*-butiltio e geralmente metiltio ou etiltio.

Alcoxialquila é, por exemplo, metoximetila, metoxietila, etoximeti-

la, etoxietila, *n*-propoximetila, *n*-propoxietila, isopropoximetila ou isopropoxietila.

Aрила inclui fenila, naftila, antracila, fluorenila e indanila, mas é geralmente fenila.

5 Os compostos da fórmula (I) podem existir como isômeros geométricos ou ópticos diferentes ou em formas tautoméricas diferentes. Esses podem ser separados e isolados através de técnicas bem-conhecidas (geralmente cromatográficas), e todos tais isômeros e tautômeros e suas misturas em todas as proporções bem como formas isotópicas, tal como compostos  
10 deuterados, são parte da presente invenção.

Em um aspecto da presente invenção, Het, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido e R<sup>1</sup> é hidrogênio, CH<sub>2</sub>C≡CR<sup>9</sup>, CH=C=CH<sub>2</sub> ou COR<sup>12</sup>, onde R<sup>9</sup> e R<sup>12</sup> são conforme acima definido. Geralmente R<sup>1</sup> é hidrogênio, CH<sub>2</sub>C≡CH, CH=C=CH<sub>2</sub>, CO(CH<sub>3</sub>) ou CO(OCH<sub>3</sub>), tipicamente hidrogênio,  
15 CH<sub>2</sub>C≡CH ou CH=C=CH<sub>2</sub>, e de preferência hidrogênio.

Em outro aspecto da invenção, Het, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo), C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) ou C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente um de R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> é hidrogênio e  
20 o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-flúor, 7-cloro, 6-bromo ou 7-metila) ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente ambos R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio.

Em ainda outro aspecto da invenção, Het, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são conforme acima definido e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro. Tipicamente, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano, e de preferência ambos são flúor.  
25

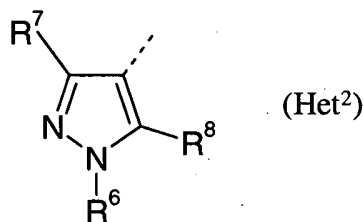
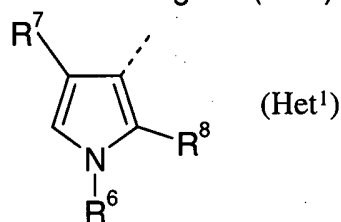
Será compreendido que quando R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> forem diferentes, o  
30 composto de fórmula geral (I) pode existir na forma de isômeros (*E*) e (*Z*). Esses podem possuir propriedades biológicas diferentes e podem ser separados e isolados de misturas deles através de meios cromatográficos conhe-

cidos. Embora a presente invenção inclua ambos isômeros separadamente ou em mistura, foi verificado satisfatório para uso microbiocida, e particularmente para uso fungicida, empregar misturas racêmicas.

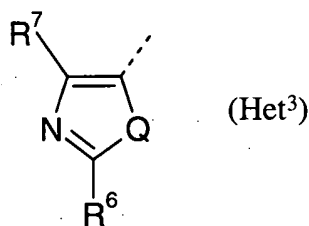
Em ainda outro aspecto da invenção,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido acima e Het é pirrolila, pirazolila, tiazolila, oxazolila, imidazolila, triazolila, piridila, pirimidinila, piridazinila, 2,3-diidro-[1,4]oxatiinila, oxazinila, tiazinila ou triazinila, os anéis sendo substituídos por pelo menos um dos grupos  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  conforme acima definido. Geralmente Het é pirrolila (especialmente pirrol-3-ila), pirazolila (especialmente pirazol-4-ila), tiazolila (especialmente tiazol-5-ila), oxazolila (especialmente oxazol-5-ila), 1,2,3-triazolila (especialmente 2-piridinila (especialmente pirid-3-ila) ou 2,3-diidro-[1,4-oxatiinila (especialmente 2,3-diidro-[1,4]oxatiin-5-ila), tipicamente pirrol-3-ila, pirazol-4-ila, tiazol-5-ila ou pirid-3-ila e de preferência pirazol-4-ila.

Os substituintes de Het ( $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$ ), que são independentes um do outro, são geralmente hidrogênio, flúor, cloro, bromo,  $C_{1-4}$  alquila (especialmente metila e etila),  $C_{1-4}$  haloalquila (especialmente trifluormetila, difluormetila, monofluormetila e clorodifluormetila) e  $C_{1-4}$  alcóxi ( $C_{1-4}$ )alquila (especialmente metoximetila).

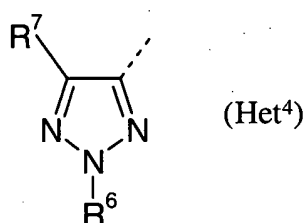
Valores típicos de Het são a pirrol-3-ila da fórmula geral (Het<sup>1</sup>) e a pirazol-4-ila da fórmula geral (Het<sup>2</sup>):



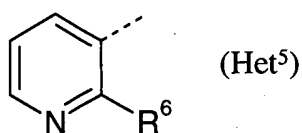
onde  $R^6$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila (especialmente metila, etila ou metoximetila),  $R^7$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila (especialmente metila, trifluormetila, difluormetila, monofluormetila ou clorodifluormetila) e  $R^8$  é hidrogênio ou halo (especialmente hidrogênio, flúor ou cloro); a tiazol-5-ila e oxazol-5-ila da fórmula geral (Het<sup>3</sup>):



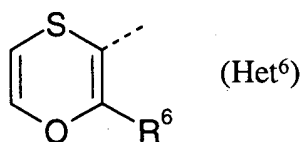
onde Q é oxigênio ou enxofre, R<sup>6</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) e R<sup>7</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente metila ou trifluormetila); a 1,2,3-triazol-4-ila da fórmula geral (het<sup>4</sup>):



5 onde R<sup>6</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) e R<sup>7</sup> é C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente trifluormetila, difluormetila ou monofluormetila); a pirid-3-ila da fórmula geral (Het<sup>5</sup>):



onde R<sup>6</sup> é halo ou C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente cloro, bromo ou trifluormetila); ou a 2,3-diidro[1,4]oxatiin-5-ila da fórmula geral (Het<sup>6</sup>):



10 onde R<sup>6</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente metila ou trifluormetila).

Compostos de interesse particular são aqueles onde Het tem um dos valores típicos descritos imediatamente acima e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> têm um dos quatro conjuntos de valor que seguem:

1) R<sup>1</sup> é hidrogênio, CH<sub>2</sub>C≡CR<sup>9</sup>, CH=C=CH<sub>2</sub> ou COR<sup>12</sup>, onde R<sup>9</sup> é  
 15 hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila e R<sup>12</sup>  
 is hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila,

$C_{1-4}$  alquiltio( $C_{1-4}$ )alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou arila;  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro.

5                    2)  $R^1$  é hidrogênio,  $CH_2C\equiv CH$ ,  $CH=C=CH_2$ ,  $CO(CH_3)$  ou  $CO(OCH_3)$ ; um de  $R^2$  e  $R^3$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila ou  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio, ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo ou ambos metóxi; e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro.

3)  $R^1$  é hidrogênio,  $CH_2C\equiv CH$  ou  $CH=C=CH_2$ ;  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo, ambos iodo ou ambos ciano.

15                    4)  $R^1$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio;  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo, ambos iodo ou ambos ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro.

5)  $R^1$  é hidrogênio;  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio;  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo, ambos iodo ou ambos ciano, de preferência ambos flúor.

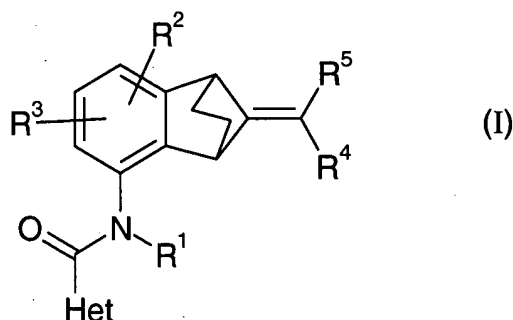
20                    Em outro aspecto da presente invenção é provido um composto da fórmula geral (I) onde Het é pirrol-3-ila substituída na posição 1 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila (especialmente metila, etila ou metoximetila), substituída na posição 4 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila (especialmente metila, difluormetila, monofluormetila ou cloro-difluormetila) e opcionalmente  
25 substituída na posição 2 por halo (especialmente flúor ou cloro), pirazolil-4-ila substituída na posição 1 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila (especialmente metila, etila ou metoximetila), substituída na posição 3 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila (especialmente metila, difluormetila, monofluormetila ou cloro-difluormetila) e opcionalmente substituída na posição 5 por halo (especialmente flúor ou cloro), tiazol-5-ila ou oxazol-5-ila substituída na posição 2  
30 por  $C_{1-4}$  alquila (especialmente metila) e substituída na posição 4 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila (especialmente metila ou trifluormetila), 2,3-

diidro[1,4]oxatiin-5-ila substituída na posição 6 por C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente metila ou trifluormetila), pirid-3-ila substituída na posição 2 por halo ou C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente cloro, bromo ou trifluormetila) ou 1,2,3-triazol-4-ila substituída na posição 2 por C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) e na posição 5 por C<sub>1-4</sub> haloalquila (especialmente trifluormetila, difluormetila ou monofluormetila); R<sup>1</sup> é hidrogênio, CH<sub>2</sub>C≡CH, CH=C=CH<sub>2</sub> ou COR<sup>12</sup> onde R<sup>12</sup> é C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente metila ou metóxi); R<sup>2</sup> é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7-C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila), R<sup>3</sup> é hidrogênio ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos são 6,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi); e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos halo ou ambos ciano ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio e o outro é halo, ciano ou nitro (especialmente ambos flúor, cloro, bromo ou iodo).

Em ainda outro aspecto da presente invenção é provido um composto da fórmula geral (I) onde Het é 2-C<sub>1-4</sub> alquil-4-C<sub>1-4</sub> haloalquiltiazol-5-ila, 2-halopirid-3-ila, 1-C<sub>1-4</sub> alquil-4-C<sub>1-4</sub> haloalquilpirrol-3-ila, 1-C<sub>1-4</sub> alquil-3-C<sub>1-4</sub> haloalquilpirazol-4-ila ou 1-C<sub>1-4</sub> alquil-3-C<sub>1-4</sub> haloalquilpirazol-4-ila; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são todos hidrogênio; e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos halo.

Em ainda outro aspecto da presente invenção é provido um composto da fórmula geral (I) onde Het é 2-metil-4-trifluormetiltiazol-5-ila, 2-cloro-pirid-3-ila, 1-metil-4-trifluormetilpirrol-3-ila, 1-metil-3-trifluormetilpirazol-4-ila ou 1-metil-3-difluormetilpirazol-4-ila; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são todos hidrogênio; e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos flúor, ambos cloro ou ambos bromo.

A invenção é ilustrada mais pelos compostos individuais de fórmula (I) listrados abaixo nas Tabelas 1 a 30. Dados caracterizantes são dados na Tabela 31.



Tabelas 1 a 30

As Tabelas 1 a 30 compreendem, cada uma, 69 compostos da fórmula (I) onde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  e  $R^4$  têm os valores dados na Tabela X abaixo e Het tem o valor dado nas Tabelas 1 a 30 relevantes que seguem. Então a

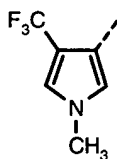
5 Tabela 1 corresponde à Tabela X quando X for 1 e Het tem o valor dado sob o cabeçalho da Tabela 1, Tabela 2 corresponde à Tabela X quando X for 2 e Het tem o valor dado sob o cabeçalho da Tabela 2 e assim por diante para as Tabelas 3 a 30.

Nº do Composto	$R^1$	$R^2, R^3$	$R^4, R^5$
X.01	H	H, H	Cl, Cl
X.02	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	Cl, Cl
X.03	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	Cl, Cl
X.04	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	Cl, Cl
X.05	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	Cl, Cl
X.06	H	H, H	H, Cl (Mistura E/Z)
X.07	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, Cl (Mistura E/Z)
X.08	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, Cl (Mistura E/Z)
X.09	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, Cl (Mistura E/Z)
X.10	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, Cl (Mistura E/Z)
X.11	H	H, H	F, F
X.12	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	F, F
X.13	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	F, F
X.14	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	F, F
X.15	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	F, F
X.16	H	H, H	H, F (Mistura E/Z)
X.17	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	H, F (Mistura E/Z)
X.18	$\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$	H, H	H, F (Mistura E/Z)
X.19	$\text{CO}(\text{CH}_3)$	H, H	H, F (Mistura E/Z)
X.20	$\text{CO}(\text{OCH}_3)$	H, H	H, F (Mistura E/Z)
X.21	H	H, H	Br, Br
X.22	$\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$	H, H	Br, Br

Nº do Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>
X23	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	Br, Br
X.24	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	Br, Br
X.25	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	Br, Br
X.26	H	H, H	H, Br (Mistura E/Z)
X.27	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	H, Br (Mistura E/Z)
X.28	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	H, Br (Mistura E/Z)
X.29	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	H, Br (Mistura E/Z)
X.30	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	H, Br (Mistura E/Z)
X.31	H	H, H	I, I
X.32	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	I, I
X33	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	I, I
X.34	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	I, I
X.35	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	I, I
X.36	H	H, H	H, I (Mistura E/Z)
X.37	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	H, I (Mistura E/Z)
X.38	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	H, I (Mistura E/Z)
X.39	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	H, I (Mistura E/Z)
X.40	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	H, I (Mistura E/Z)
X.41	H	H, H	CN, CN
X.42	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	CN, CN
X.43	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	CN, CN
X.44	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	CN, CN
X.45	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	CN, CN
X.46	H	H, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.47	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.48	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.49	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.50	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.51	H	H, H	H, NO <sub>2</sub> (Mistura E/Z)
X.52	CH <sub>2</sub> -C≡CH	H, H	H, NO <sub>2</sub> (Mistura E/Z)

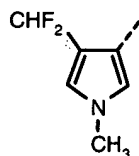
Nº do Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup>
X.53	CH=C=CH <sub>2</sub>	H, H	H, NO <sub>2</sub> (Mistura E/Z)
X.54	CO(CH <sub>3</sub> )	H, H	H, NO <sub>2</sub> (Mistura E/Z)
X.55	CO(OCH <sub>3</sub> )	H, H	H, NO <sub>2</sub> (Mistura E/Z)
X.56	H	7-Cl, H	F, F
X.57	H	7-CH <sub>3</sub> , H	F, F
X.58	H	7-F, H	F, F
X.59	H	6-Br, H	F, F
X.60	H	6-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	F, F
X.61	H	7-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	F, F
X.62	H	6-Br, 8-Br	F, F
X.63	H	7-Cl, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.64	H	7-CH <sub>3</sub> , H	H, CN (Mistura E/Z)
X.65	H	7-F, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.66	H	6-Br, H	H, CN (Mistura E/Z)
X.67	H	6-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	H, CN (Mistura E/Z)
X.68	H	7-OCH <sub>3</sub> , 8-OCH <sub>3</sub>	H, CN (Mistura E/Z)
X.69	H	6-Br, 8-Br	H, CN (Mistura E/Z)

A Tabela 1 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

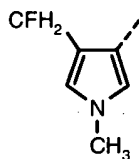
A Tabela 2 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

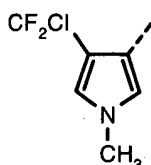
5

A Tabela 3 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



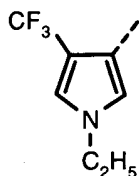
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 4 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



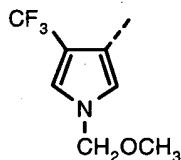
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 5 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



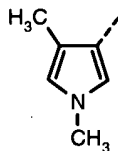
5 e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 6 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



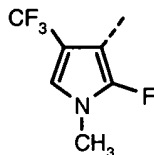
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 7 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



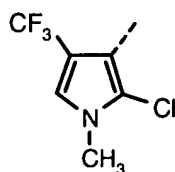
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

10 A Tabela 8 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



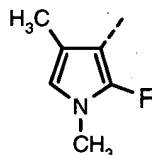
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 9 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



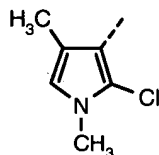
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 10 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



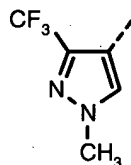
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 11 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



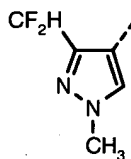
5 e  $R^2$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 12 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



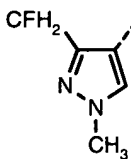
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 13 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



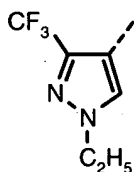
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

10 A Tabela 14 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



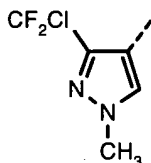
e  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 15 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



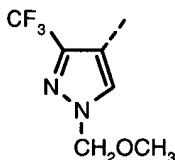
e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 16 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



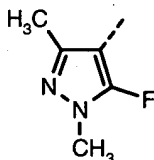
e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 17 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



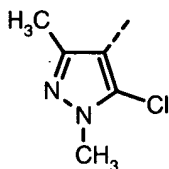
5 e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 18 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



e R<sup>2</sup> e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

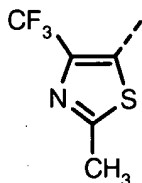
A Tabela 19 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



e R<sup>2</sup> R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

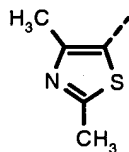
10

A Tabela 20 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



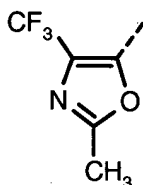
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 21 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



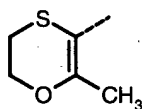
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 22 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



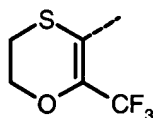
5 e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 23 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



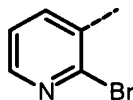
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 24 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



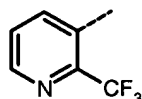
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

10 A Tabela 25 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



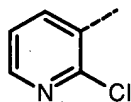
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 26 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



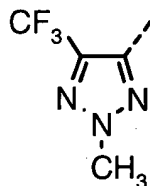
e  $R^1, R^2, R^3, R^4$  e  $R^5$  são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 27 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



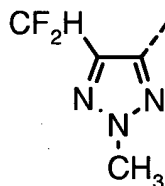
e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 28 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



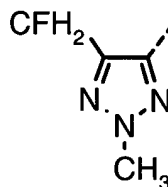
e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 29 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



5 e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

A Tabela 30 provê 69 compostos de fórmula (I) onde Het é



e R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme definido na Tabela X.

### Tabela 31

A Tabela 31 mostra ponto de fusão selecionado e dados de  
10 RMN selecionados, todos com CDCl<sub>3</sub> como o solvente, a menos que de outro modo declarado, para compostos das Tabelas 1 a 30. Nenhuma tentativa é feita de listar todos os dados caracterizantes em todos os casos.

Na Tabela 31 e em todo o relatório que segue, temperaturas são  
dadas em graus Celsius: "RMN" significa espectro de ressonância magnética  
15 nuclear; EM significa espectro de massa; "%" é por cento em peso, a menos que concentrações correspondentes sejam indicadas em outras unidades;

as abreviações que seguem são usadas:

p.f. =	ponto de fusão	b.p. =	ponto de ebulição
s =	singleto	br =	amplo
d =	duplete	dd =	duplete de dupletos
5 t =	tripleto	q =	quarteto
m =	multiplete	ppm =	partes por milhão
THF =	tetraidrofurano		

Tabela 31

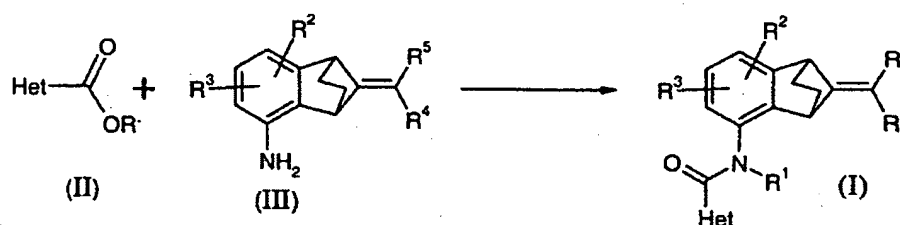
Nº do Composto	m.p (°C)	S,
1.01	183-188	7,78 (d,1H), 7,70 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,16 (t,1H), 7,01 (d sobreposto de brd s, 2H), 4,00 (m,1H), 3,94 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,10 (m, 2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m,1H).
1.11	133-135	7,76 (d,1H), 7,70 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,13 (t,1H), 7,01 (brd s,1H), 7,00 (d,1H), 3,98 (m, 1H), 3,93 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,04 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,36 (m,1H).
1.21	155-158	7,79 (d,1H), 7,70 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,17 (t,1H), 7,02 (d,1H), 7,01 (brd s,1H), 3,98 (m,1H), 3,91 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,11 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,39 (m,1H).
12.01	179-181	8,06 (s,1H), 7,69 (d sobreposto pelo sinal brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O, 2H), 7,18 (t,1H), 7,06 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,96 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,51 (m,1H), 1,39 (m,1H).
12.11	137-143	8,06 (s,1H), 7,68 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,67 (d,1H), 7,14 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,94 (m,2H), 2,06 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,36 (m,1H).
12.21	198-200	8,06 (s,1H), 7,71 (d,1H), 7,68 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,18 (t,1H), 7,05 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,95 (m,1H), 3,93 (m,1H), 2,12 (m,2H), 1,50 (m,1H),

Nº do Composto	m.p (°C)	S,
		1,38 (m,1H).
13.01	148-150	8,11 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 8,06 (s,1H), 7,82 (d,1H), 7,17 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (s,3H, sobreposto por m,1H), 2,10 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,38 (m,1H).
13.11	144-147	8,10 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 8,06 (s,1H), 7,78 (d,1H), 7,14 (t,1H), 7,01 (d,1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,03 m,1H), 3,96 (s,3H), 3,93 (m,1H), 2,04 (m,2H), 1,47 (m,1H), 1,36 (m,1H).
13.21	143-145	8,10 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 8,06 (s,1H), 7,83 (d,1H), 7,18 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,88 (t, $J_{HF} = 54$ Hz, 1H), 4,03 (m,1H), 3,96 (s,3H), 3,92 (m,1H), 2,11 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.01	136-139	7,74 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
20.11	125-127	7,74 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,58 (d,1H), 7,16 (t,1H), 7,08 (d,1H), 3,95 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,06 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.21	155-157	7,73 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,61 (d,1H), 7,20 (t,1H), 7,10 (d,1H), 3,94 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,14 (m,2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m,1H).
27.01	175-177	8,54 (d,1H), 8,26 (d,1H), 8,16 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,66 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,21 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,06 (m,1H), 3,98 (m,1H), 2,13 (m, 2H), 1,57 (m,1H), 1,42 (m,1H).
27.11	109-115	8,54 (d,1H), 8,28 (d,1H), 8,16 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,64 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,18 (t,1H), 7,08 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,97 (m,1H), 2,09 (m,2H), 1,55 (m,1H), 1,41 (m,1H).

Nº do Composto	m.p (°C)	S,
27.21	185-187	8,55 (d,1H), 8,27 (d,1H), 8,15 (brd, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O,1H), 7,67 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,22 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,95(m,1H), 2,16 (m,2H), 1,41 (m,1H), 1,26 (m,1H).

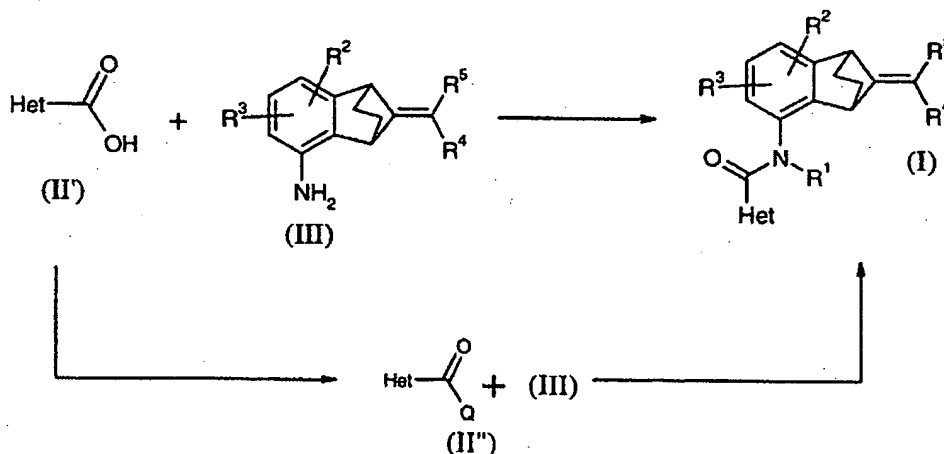
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados conforme descrito abaixo com referência aos Esquemas de reação 1 a 4.

### Esquema 1



- Conforme mostrado no Esquema 1, um composto de fórmula (I), onde  $\text{R}^1$  é hidrogênio e  $\text{Het}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são conforme acima definido, pode ser sintetizado reagindo um composto de fórmula (II), onde  $\text{Het}$  é conforme acima definido e  $\text{R}'$  é  $\text{C}_{1-5}$  alquila, com uma anilina de fórmula (III), onde  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são conforme acima definido, na presença de  $\text{NaN}(\text{TEM})_2$  a  $-10^\circ\text{C}$  até temperatura ambiente, de preferência em THF seco, conforme descrito por *J.Wang e outros, Synlett, 2001, 1485*.

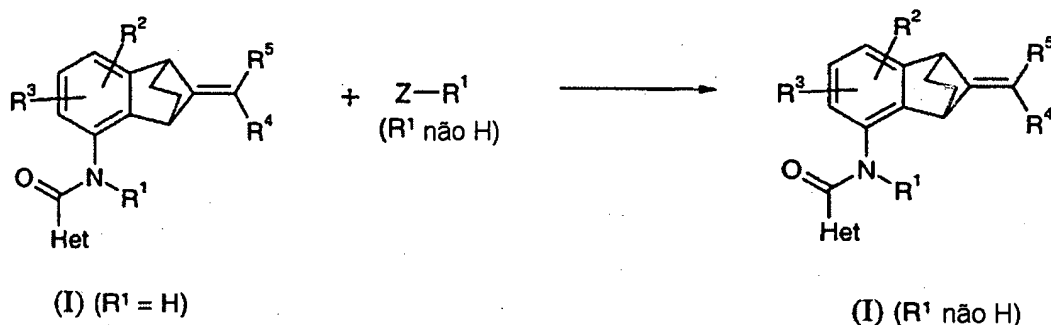
### Esquema 2



Alternativamente, conforme mostrado no Esquema 2, um composto de fórmula (I), onde  $\text{R}^1$  é hidrogênio e  $\text{Het}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são conforme acima

definido, pode ser preparado reagindo um composto de fórmula (II'), onde Het é conforme acima definido, com uma anilina de fórmula (III), onde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido, na presença de um agente de ativação, tal como BOP-Cl (ácido bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico), e dois equivalentes de uma base, tal como trietilamina, em um solvente, tal como diclorometano (conforme descrito, por exemplo, por J. Cabré *et al*, *Synthesis* **1984**, 413) ou reagindo um composto de fórmula (II''), onde Het é conforme acima definido e Q é cloro, flúor ou bromo, com uma anilina de fórmula (III), onde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido, na presença de um equivalente de uma base, tal como trietilamina ou carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio, em um solvente, tal como diclorometano, acetato de etila ou N,N-dimetilformamida, de preferência a -10 a 30°C. O composto de fórmula (II'') é obtido de um composto de fórmula (II') através de tratamento com um agente de halogenação tal como cloreto de tionila, brometo de tionila, cloreto de oxalila, fosgênio, SF<sub>4</sub>/HF, DAST (trifluoreto de (dietilamino)enxofre) ou Deoxo-Fluor<sup>®</sup> (trifluoreto de [bis(2-metoxietil)amino]-enxofre) em um solvente tal como tolueno, diclorometano ou acetonitrila.

### Esquema 3

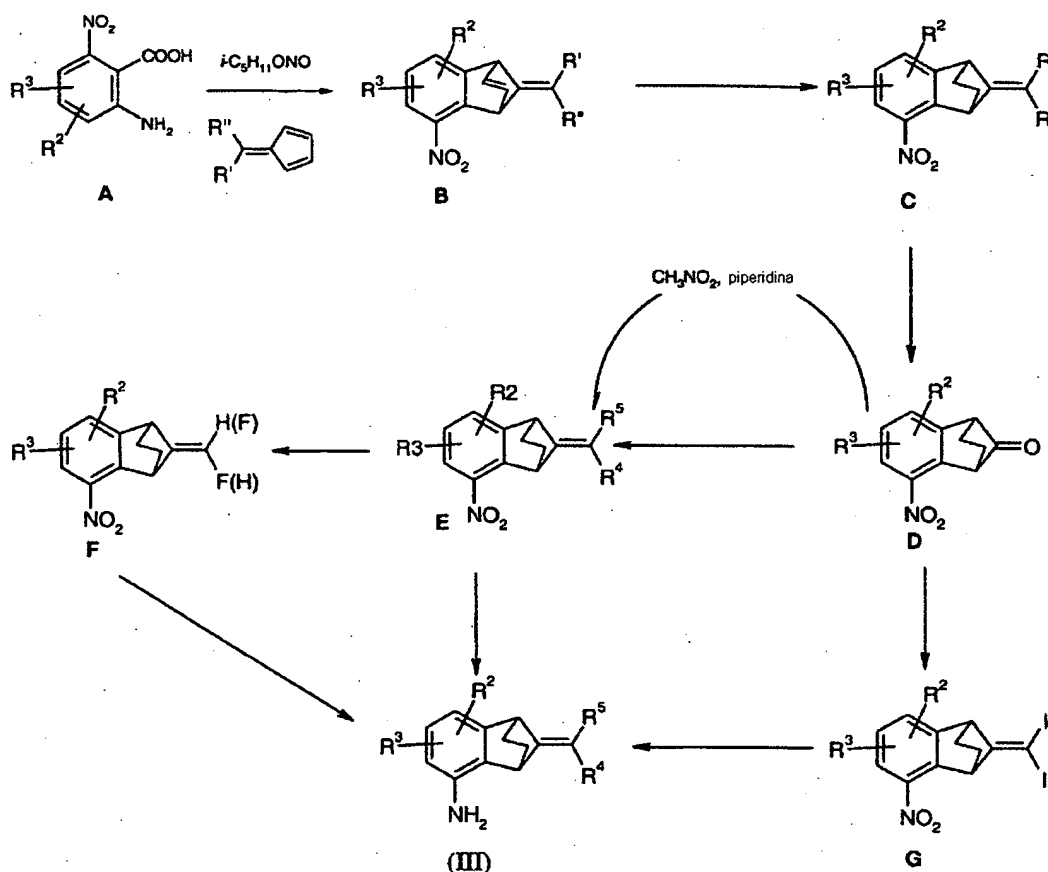


Um composto de fórmula (I), onde R<sup>1</sup> é outro que não hidrogênio e Het, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido, pode ser preparado reagindo um composto de fórmula (I), onde R<sup>1</sup> é hidrogênio e Het, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são conforme acima definido, com uma espécie Z-R<sup>1</sup>, onde R<sup>1</sup> é conforme definido acima, mas não é hidrogênio e Z é de preferência cloro, bromo ou iodo ou Z é tal de modo que Z-R<sup>1</sup> é um anidrido (isto é, quando R<sup>1</sup> for COR<sup>12</sup>, Z é OCOR<sup>12</sup>) na presença de uma base, por exemplo, hidreto de só-

dio, hidróxido de sódio ou potássio,  $\text{NaN}(\text{TEM})_2$ , trietilamina, bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio, em um solvente apropriado, tal como acetato de etila, ou em uma mistura bifásica, tal como uma mistura de diclorometano/água, a  $-10$  a  $30^\circ\text{C}$ .

- 5 Os compostos (II) e (II'') são compostos geralmente conhecidos e podem ser preparados conforme descrito na literatura química ou obtidos de fontes comerciais. O composto (III) é um composto novo e pode ser preparado conforme descrito com referência ao Esquema 4.

#### Esquema 4



10

Conforme mostrado no Esquema 4, o composto de fórmula (III) pode ser preparado através de uma redução *Bechamp* ou através de outros métodos estabelecidos, por exemplo, através de hidrogenação catalítica dos compostos nitro (E), (F) e (G).

15

O 9-dialometilideno-5-nitro-benzonorborenos (E), onde  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são cloro, bromo ou flúor, pode ser obtido através da olefinação *Wittig* das cetonas (D) com dialometilideno fosforanos gerados *in situ*  $\text{R}'''\text{P}=\text{C}(\text{R}^4)\text{R}^5$ , onde  $\text{R}'''$  é trifenila, tri  $\text{C}_{1-4}$  alquila ou tridimetilamina e  $\text{R}^4$  e  $\text{R}^5$  são halo, de

acordo com ou em analogia com os procedimentos descritos por H-D. Martin e outros, *Chem. Ber.* 118, 2514 (1985), S.Hayashi e outros, *Chem. Lett.* 1979, 983 ou M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

Misturas *E/Z* de 9-monoalometilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), onde R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é cloro, bromo ou iodo, podem ser preparadas a partir do composto (D) através de analogia com o procedimento descrito em *Tetrahedron Letters*, 37, 1913 (1996), *Synthesis*, 1087 (2003) ou *Tetrahedron Letters* 43, 2725 (2002). Dialometilidenos mistos podem ser obtidos através de métodos descritos por P.Knochel, *Synthesis*, 1797 (2003).

Os 9-ciano-metilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), onde R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é ciano, podem ser preparados através da olefinação *Wittig* das cetonas (D) com ciano-metilideno fosforanos ou de derivados de 9-diciano-metilideno através de condensação básica com malodinitrila, ambos de acordo com métodos estabelecidos na literatura. Misturas *E/Z* de 9-Nitro-metilideno-5-nitro-benzonorborneno (E), onde R<sup>4</sup> é hidrogênio e R<sup>5</sup> é nitro, podem ser obtidas através da condensação básica de cetona (D) com nitrometano na presença de piperidina sob as condições descritas por Y. Jang e outros, *Tetrahedron* 59, 4979 (2003).

Misturas *E/Z* de 9-monofluormetilideno-5-nitro-benzonorbornenos (F) podem ser obtidas através do tratamento de 9-difluormetilideno-5-nitro-benzonorborneno (E), onde R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos flúor, com agentes de redução tal como Red-Al<sup>®</sup>, LiAlH<sub>4</sub>, AlH(Bu-*i*) ou *n*-Bu-Li conforme descrito por S.Hayashi e outros, *Chem. Lett.* 1979, 983, X. Huang e outros, *J. Org. Chem.* 65, 627 (2000), Y. Li e outros, *Organic Letters* 6, 4467 (2004) e A. Oky e outros *J. Org. Chem.* 53, 3089 (1988). Solventes preferidos são tetraidrofurano, éter e tolueno.

Os 9-diiodometilidenos (G), onde R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são ambos iodo, podem ser obtidos a partir de compostos (D) através de um método desenvolvido por Duhamel usando LiHMDS (2 equivalentes), ICH<sub>2</sub>P(O)(Oet)<sub>2</sub> e iodo em tetraidrofurano a -78°C por duas horas (*Synthesis*, 1071 (1993) e *J. Org. Chem.* 64, 8770 (1999)).

Os 9-oxo-5-nitro-benzonorbornenos (D) podem ser obtidos u-

sando condições de ozonólise padrão (em diclorometano a  $-70^{\circ}\text{C}$ ) de 9-  
alquilideno-benzonorbornenos (C) seguido por um trabalho redutivo envol-  
vendo agentes de redução tal como trifenofosfina (J.J. Pappas e outros, *Tetra-*  
*hedron Letters*, 7, 4273 (1966), trimetil fosfito (W.S. Knowles e outros, *J.*  
5 *Org. Chem.* 25, 1031 (1960) ou zinco/ácido acético (R. Muneyuki e H. Tani-  
da, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Solventes geralmente usados são, por  
exemplo, diclorometano, clorofórmio e metanol.

Os 5-nitro-benzonorbornenos (C), onde R' é hidrogênio ou C<sub>1-4</sub>  
alquila e R'' é C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou R' e R'' junto com o átomo de  
10 carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquila de 4-6  
membros e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são conforme acima definido, podem ser preparados  
através da hidrogenação seletiva dos compostos (B) usando Pd/C (ou outros  
catalisadores adequados tal como Ra/Ni) com a absorção de 1 equivalente  
de hidrogênio sob esfriamento com gelo através de analogia com os proce-  
15 dimentos de R. Muneyuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Ou-  
tras condições são hidrogenação sob catálise homogênea (por exemplo, ca-  
talisador *Wilkinson*, clorotris(trifenilfosfina)ródio, ou equivalentes, em tetraidro-  
furano, tolueno, diclorometano, acetato de etila, metanol, etc, em temperatu-  
ra ambiente.

20 Os 9-alquilideno-5-nitro-benzonorbornadienos (B), onde R' é hi-  
drogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila e R'' é C<sub>1-4</sub> alquila ou C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou R' e R'' jun-  
tos com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados formam um anel ci-  
cloalquila de 4-6 membros e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são conforme acima definido, podem  
ser preparados através da adição de uma benzina gerada *in situ* [por exem-  
25 plo, partindo de um ácido 6-nitroantranílico de fórmula (A), conforme descrito  
por L.Paquette e outros, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977) ou de outros  
precursores adequados (vide H. Pellissier e outros, *Tetrahedron*, 59, 701  
(2003), R. Muneyuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)] a um 6-  
alquil- ou 6,6-dialquilfulveno de acordo com ou através de analogia com um  
30 dos procedimentos descritos por R. Muneyuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31,  
1988 (1966), P. Knochel e outros, *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004), J.W.  
Coe e outros, *Organic Letters* 6, 1589 (2004), L.Paquette e outros, *J. Amer.*

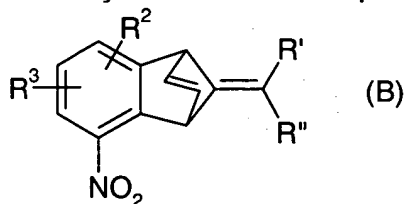
*Chem. Soc.* 99, 3734 (1977), R.N. Warrener e outros, *Molecules*, 6, 353 (2001), R.N. Warrener e outros, *Molecules*, 6, 194 (2001). Solventes apróticos adequados para este processo incluem dietil éter, butil metil éter, acetato de etila, diclorometano, acetona, tetraidrofurano, tolueno, 2-butanona e dimetoxietano. Temperaturas de reação variam da temperatura ambiente a 100°C, de preferência 35-80°C.

6-Alquil- ou 6,6-dialquilfulvenos são preparados conforme descrito por M. Neuenschweer e outros, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965), R.D. Little e outros, *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden e outros, *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) e S. Collins e outros, *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990).

Ácidos 6-nitroantraniílicos de fórmula (A) são compostos geralmente conhecidos e podem ser preparados conforme descrito na literatura química ou obtidos de fontes comerciais.

Os compostos intermediários das fórmulas (B), (C), (D), (E), (F), (G) e (III) são compostos novos e formam aspectos adicionais da presente invenção.

Em particular, a invenção inclui um composto da fórmula (B):



incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde  $R'$  é hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R''$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{3-6}$  cicloalquila ou  $R'$  e  $R''$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalquila de 4 a 6 membros e  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi.

Adequadamente,  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo),  $C_{1-4}$  alquila (especialmente metila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente, um de  $R^2$  e  $R^3$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-

flúor, 7-cloro- 6-bromo ou 7-metila) ou  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi).

De interesse particular são compostos da fórmula (B) onde  $R'$  e  $R''$  são conforme acima definido.  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  são juntos 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). De interesse especial são compostos da fórmula (B) onde  $R'$  e  $R''$  são conforme acima definido,  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro-, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo- ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente, ambos  $R^2$  e  $R^3$  são hidrogênio.

Ilustrativo dos compostos da fórmula (B) são os compostos listados na Tabela 32 abaixo. Dados caracterizantes para esses compostos são dados na Tabela 33.

Tabela 32

Nº do Composto	$R'$	$R''$	$R^2$	$R^3$
32.01	$C_2H_5$	$C_2H_5$	H	H
32.02	$CH_3$	$CH_3$	H	H
32.03*	H	$CH_3$	H	H
32.04*	H	$C_2H_5$	H	H
32.05*	H	<i>iso</i> - $C_3H_7$	H	H
32.06*	H	ciclopropila	H	H
32.07*	H	cicloexila	H	H
32.08	$-C_3H_6-$		H	H
32.09	$-C_4H_8-$		H	H
32.10	$-C_5H_{10}-$		H	H
32.11	<i>n</i> - $C_3H_7$	<i>n</i> - $C_3H_7$	H	H
32.12*	H	<i>n</i> - $C_3H_7$	H	H
32.13*	$CH_3$	$C_2H_5$	H	H
32.14	$CH_3$	$CH_3$	7-Cl	H

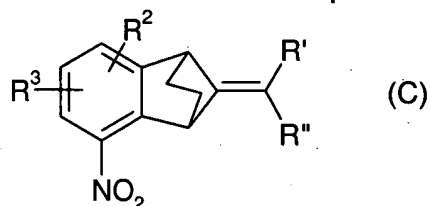
Nº do Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
32.15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>
32.16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F
32.17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br
32.18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>
32.19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>
32.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>

\*indica misturas *E/Z*

Tabela 33

Nº do Composto	Dados Físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
32.01	p.f. 60-61°C	<sup>1</sup> H: 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,31 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,96 (m, 4H), 0,89 (t, 6H).
32.02	p.f. 95-96°C	<sup>1</sup> H: 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 1,57 (2s, 6H). <sup>13</sup> C: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2 C's), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.
32.05	óleo viscoso	<sup>1</sup> H: 7,72 (2xd, 1H), 7,43 (2xd, 1H), 7,08 (2xt, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,34 e 4,47 (cada br s), 5,02 e 4,18 (cada br s): os 4 sinais são responsáveis por 2H, 4,43 (2xd, 1H), 2,41 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H).
32.06	óleo viscoso	<sup>1</sup> H: 7,73 (2xd, 1H), 7,49 e 7,40 (cada d, juntos 1H), 7,08 (2xt, 1H), 7,02 (m, 2H); 5,46, 5,06, 4,35 e 4,22 (cada br s, juntos 2H); 1,36 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,26 e 0,21 (2xm, 2H).
32.09	p.f. 102-103°C	<sup>1</sup> H: 7,71 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,17 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).

A invenção também inclui um composto da fórmula (C):



incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde R' é hidrogênio ou C<sub>1-4</sub> alquila e R'' é C<sub>1-4</sub> alquila, ou C<sub>3-6</sub> cicloalquila ou R' e R'', junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalquila de 4 a 6 membros e R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi.

Adequadamente, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo), C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) ou C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente, um de R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-flúor, 7-cloro-, 6-bromo ou 7-metila) ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi).

De interesse particular são compostos da fórmula (C) onde R' e R'' são conforme acima definido, R<sup>2</sup> é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7-C<sup>1-4</sup> alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e R<sup>3</sup> é hidrogênio ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos são 6,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). De interesse especial são compostos da fórmula (C) onde R' e R'' são conforme acima definido, R<sup>2</sup> é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7-C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente 6-bromo- 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e R<sup>3</sup> é hidrogênio ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos são 6,8-di-C<sub>1-4</sub>-alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di-C<sub>1-4</sub>-alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente, ambos R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio.

Ilustrativo dos compostos de fórmula (C) são os compostos listados na Tabela 34 abaixo. Dados caracterizantes para esses compostos são dados na Tabela 35.

Tabela 34

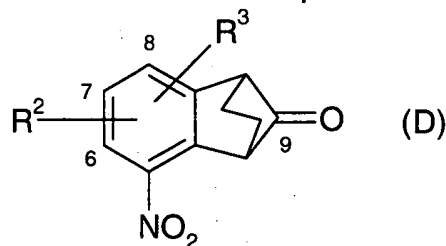
Nº do Composto	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
34.01	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.02	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
34.03*	H	CH <sub>3</sub>	H	H
34.04*	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.05*	H	<i>iso</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.06*	H	ciclopropila	H	H
34.07*	H	cicloexila	H	H
34.08	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -		H	H
34.09	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -		H	H
34.10	-C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> -		H	H
34.11	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.12*	H	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H
34.13*	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
34.14	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-Cl	H
34.15	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-CH <sub>3</sub>	H
34.16	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-F	H
34.17	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	H
34.18	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>
34.19	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>
34.20	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6-Br	8-Br

\*indica misturas *E/Z*

Tabela 35

Nº do Composto	Dados Físicos	RMN, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
34.01	p.f. 55-56°C	<sup>1</sup> H: 7,83 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,01 (m, 2+4H), 1,31 (m, 2H), 0,93(t, 6H).
34.02	p.f. 88-89°C	<sup>1</sup> H: 7,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 150,99, 146,26, 143,16, 142,14, 126,03, 125,18, 120,39, 113,80, 43,68, 43,54, 26,65, 25,67, 19,96, 19,80.

A invenção inclui ainda um composto da fórmula (D):



onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi.

- 5 Adequadamente, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo), C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente metila) ou C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente, um de R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-flúor, 7-cloro-, 6-bromo ou 7-metila) ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por
- 10 exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi).

- De interesse particular são compostos da fórmula (D) onde R<sup>2</sup> é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7-C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e R<sup>3</sup> é hidrogênio ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos são 6,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo
- 15 ou 7,8-dimetóxi). De interesse particular são compostos da fórmula (D) onde R<sup>2</sup> é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7-C<sub>1-4</sub> alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro-, 7-flúor ou 7-metila) e R<sup>3</sup> é hidrogênio ou R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> juntos são 6,8-di-C<sub>1-</sub>

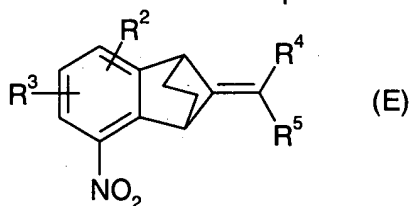
4 alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-dihalo ou 7,8-di-C<sub>1-4</sub> alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente, ambos R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são hidrogênio.

5 Ilustrativo dos compostos de fórmula (D) são os compostos listados com dados caracterizantes na Tabela 36 abaixo.

Tabela 36

Nº do Com p.	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Dados Físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
36.01	H	H	p.f.112-114°C	<sup>1</sup> H: 8,07 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 203,79, 143,51, 143,03, 136,10, 127,17 (2x), 122,31, 46,98 (2x), 22,32, 21,35.
36.02	7-Cl	H		
36.03	7-CH <sub>3</sub>	H		
36.04	7-F	H		
36.05	6-Br	H		
36.06	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>		
36.07	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>		
36.08	6-Br	8-Br		

A invenção inclui ainda um composto da fórmula (E):



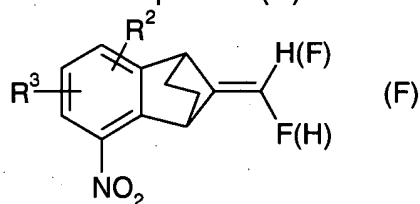
10 incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi; e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada um, independentemente, halo, ciano ou nitro, ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio.

Adequadamente,  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo),  $C_{1-4}$  alquila (especialmente metila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente, um de  $R^2$  e  $R^3$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-flúor, 7-cloro, 6-bromo ou 7-metila) ou  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi).

De interesse particular são compostos da fórmula (E) onde  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). De interesse especial são compostos da fórmula (E) onde  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro-, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente, ambos  $R^2$  e  $R^3$  são hidrogênio.

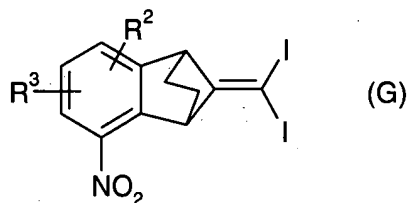
Adequadamente,  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro. Tipicamente, ambos  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano, e de preferência ambos são flúor.

Um subgrupo dos compostos (E) são os compostos (F):



incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente ou em mistura, onde  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi. Valores particulares de  $R^2$  e  $R^3$  são conforme descrito para compostos (E) acima.

Outro subgrupo dos compostos (E) são os compostos (G):



onde  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi. Valores particulares de  $R^2$  e  $R^3$  são descritos para compostos (E) acima.

5 Ilustrativo dos compostos de fórmula (E), (F) e (G) são os compostos listados na Tabela 37 abaixo. Dados caracterizantes para esses compostos são dados na Tabela 38.

Tabela 37

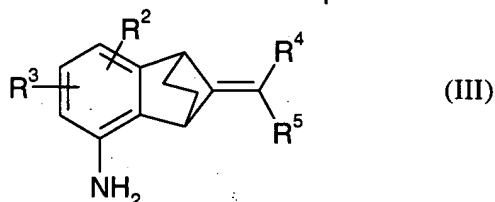
Nº do Composto	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
37.01	H	H	F	F
37.02	H	H	Cl	Cl
37.03	H	H	Br	Br
37.04	H	H	I	I
37.05*	H	H	F	H
37.06*	H	H	Cl	H
37.07*	H	H	Br	H
37.08*	H	H	I	H
37.09	H	H	CN	CN
37.10*	H	H	CN	H
37.11*	H	H	$NO_2$	H
37.12	7-Cl	H	F	F
37.13	7- $CH_3$	H	F	F
37.14	7-F	H	F	F
37.15	6-Br	H	F	F
37.16	6- $OCH_3$	8- $OCH_3$	F	F
37.17	7- $OCH_3$	8- $OCH_3$	F	F
37.18	6-Br	8-Br	F	F

\*indica misturas *E/Z*

Tabela 38

Nº do Composto	Dados Físicos	RMN, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
37.01	p.f. 99-101°C	<sup>1</sup> H: 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,38 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 149,27, 145,75 (t, 276,7 Hz), 142,04, 141,27, 127,13, 125,46, 121,18, 103,73 (t, 103,73 (t, 25Hz), 42,26, 42,17, 27,22, 26,18.
37.02	p.f. 136-137°C	<sup>1</sup> H: 7,94 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 150,02, 147,95, 142,22, 140,15, 127,34, 125,91, 121,53, 105,42, 46,54 (2x), 26,33, 25,27.
37.03	p.f. 153-155°C	<sup>1</sup> H: 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). <sup>13</sup> C: 156,88, 147,58, 142,32, 139,83, 127,36, 126,00, 121,61, 72,62, 48,80 (2x), 26,08, 25,00.

A invenção inclui ainda um composto da fórmula (III):



incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi; e R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada um, independentemente, halo, ciano ou nitro, ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio.

Adequadamente, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo (especialmente flúor, cloro ou bromo), C<sub>1-4</sub> alquila (especi-

almente metila) ou  $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente metóxi). Geralmente, um de  $R^2$  e  $R^3$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metila (por exemplo, 7-flúor, 7-cloro-, 6-bromo ou 7-metila) ou  $R^2$  e  $R^3$  são ambos hidrogênio, ambos flúor, cloro ou bromo (por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxi (por exemplo, 6,8-dimetóxi ou 7,8-dimetóxi).

De interesse particular são compostos da fórmula (III) onde  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). De interesse especial são compostos da fórmula (III) onde  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila (especialmente 6-bromo, 7-cloro, 7-flúor ou 7-metila) e  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi (especialmente 6,8-dimetóxi, 6,8-dibromo ou 7,8-dimetóxi). Tipicamente, ambos  $R^2$  e  $R^3$  são hidrogênio.

Adequadamente,  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro. Tipicamente ambos  $R^4$  e  $R^5$  são flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano, e de preferência ambos são flúor.

Ilustrativo dos compostos de fórmula (III) são os compostos listados na Tabela 39 abaixo. Dados caracterizantes para esses compostos são dados na Tabela 40.

Tabela 39

Nº do Composto	$R^2$	$R^3$	$R^4$	$R^5$
39.01	H	H	F	F
39.02	H	H	Cl	Cl
39.03	H	H	Br	Br
39.04	H	H	I	I
39.05*	H	H	F	H
39.06*	H	H	Cl	H
39.07*	H	H	Br	H
39.08*	H	H	I	H
39.09	H	H	CN	CN

Nº do Composto	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
39.10*	H	H	CN	H
39.11*	H	H	NO <sub>2</sub>	H
39.12	7-Cl	H	F	F
39.13	7-CH <sub>3</sub>	H	F	F
39.14	7-F	H	F	F
39.15	6-Br	H	F	F
39.16	6-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
39.17	7-OCH <sub>3</sub>	8-OCH <sub>3</sub>	F	F
39.18	6-Br	8-Br	F	F

\*indica misturas *E/Z*

Tabela 38

Nº do Composto	Dados Físicos	RMN, $\delta$ (ppm) (CDCl <sub>3</sub> )
39.01	p.f. 99-101°C	<sup>1</sup> H: 6,94 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (br, 2H, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O), 2,01 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). <sup>13</sup> C: 147,16, 144,93 (t, $J_{C-F} = 277\text{Hz}$ ), 138,50, 130,00, 127,18, 113,94, 110,99, 104,49 (t, $J_{C(9)-F} = 25\text{Hz}$ ), 42,62, 38,43, 27,59, 26,78.
39.02	p.f. 136-137°C	<sup>1</sup> H: 6,96 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O), 2,06 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). <sup>13</sup> C: 151,55, 145,97, 138,92, 128,83, 127,49, 114,10, 111,23, 102,71, 47,18, 43,01, 26,70, 25,88.
39.03	p.f. 153-155°C	<sup>1</sup> H: 6,96 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, pode ser trocado com D <sub>2</sub> O), 2,08 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), <sup>13</sup> C: 145,61, 139,00, 128,48, 127,50, 114,12, 111,30, 69,89, 49,50, 45,34, 26,42, 25,62.

Foi agora constatado que os compostos de fórmula (I) de acordo

com a invenção têm, para propósitos práticos, um espectro muito vantajoso de atividades para proteção de plantas úteis contra doenças que são causadas por microorganismos fitopatogênicos, tal como fungos, bactérias ou vírus.

5                   A invenção refere-se a um método de controle ou prevenção de infestação de plantas úteis por microorganismos fitopatogênicos, onde um composto de fórmula (I) é aplicado como ingrediente ativo às plantas, a suas partes e ao seu *locus*. Os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção são distinguidos por excelente atividade em taxas baixas de aplicação,  
10                   ao serem bem-tolerados por plantas e ao serem ambientalmente seguros. Eles têm propriedades curativa, preventiva e sistêmica muito úteis e são usados para proteção de várias plantas úteis. Os compostos de fórmula (I) podem ser usados para inibir ou destruir as doenças que acontecem em plantas ou partes de planta (fruta, flores, folhas, caules, tubérculo, raízes) de  
15                   plantações diferentes de plantas úteis, enquanto ao mesmo tempo protegendo também aquelas partes de planta que crescem mais tarde, por exemplo, de microorganismos fitopatogênicos.

                    É também possível usar compostos de formula (I) como agentes de revestimento para o tratamento de material de propagação de planta, em particular de sementes (fruta, tubérculos, grãos) e mudas de planta (por exemplo, arroz), para a proteção contra infecções fúngicas bem como contra  
20                   fungos fitopatogênicos que acontecem no solo.

                    Ainda os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção podem ser usados para controle de fungos em áreas relacionadas, por exemplo, na proteção de materiais técnicos, incluindo madeira e produtos técnicos relacionados à madeira, em armazenamento de alimento ou em  
25                   cuidado com higiene.

                    Os compostos de fórmula (I) são, por exemplo, eficazes contra os fungos fitopatogênicos das classes que seguem: *Fungi imperfecti* (por exemplo, *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* e *Alternaria*) e *Basidiomycetes* (por exemplo, *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, eles são também eficazes contra a classe *As-*  
30

comycetes (por exemplo, *Venturia* e *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) e da classe *Oomycetes* (por exemplo, *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Boa atividade foi observada contra Ferrugem asiática da soja (*Phakopsora pachyrhizi*). Boa atividade foi também observada contra doenças de ferrugem, tal como *Puccinia recondita* spp. Ainda, os novos compostos de fórmula (I) são eficazes contra bactérias e vírus fitopatogênicos (por exemplo, contra *Xanthomonas* spp., *Pseudomonas* spp., *Erwinia amylovora* bem como contra vírus do mosaico do tabaco).

Dentro do escopo da invenção, plantas úteis a serem protegidas tipicamente compreendem as espécies de plantas que seguem: cereais (trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho, sorgo e espécies relacionadas); beterraba (beterraba açucareira e beterraba de forragem); maçãs, drupes e frutas macias (maçãs, pêras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos, framboesas e amoras silvestres); plantas leguminosas (feijões, lentilhas, ervilhas, sojas); plantas oleagionosas (colza, mostarda, papoula, olivas, girassóis, coco, plantas de óleo de rícino, grãos de cacau, amendoim); plantas de pepino (abóboras, pepinos, melões); plantas de fibra (algodão, linho, cânhamo, juta); frutas cítricas (laranjas, limões, toranja, mandarinas); vegetais (espinafre, alface, aspargos, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, páprica); lauráceas (abacate, canela, cânfora) ou plantas tal como tabaco, nozes, café, berinjela, cana-de-açúcar, chá, pimenta, parreira, lúpulos, bananas e plantas de borracha natural, bem como ornamentais.

O termo "plantas úteis" deve ser compreendido como incluindo também plantas úteis que foram tornadas tolerantes a herbicidas tal como bromoxinil ou classes de herbicidas (tal como, por exemplo, inibidores de HPPD, inibidores de ALS, por exemplo, primissulfurona, prossulfurona e trifloxissulfurona, inibidores de EPSPS (5-enol-pirovil-chiquimato-3-fosfatossintase), inibidores de GS (glutamina sintase) ou PPO (inibidores de (protoporfirinogeno-oxidase) como um resultado de métodos convencionais de geração ou engenharia genética. Um exemplo de uma planta que se tornou tolerante a imidazolinonas, por exemplo, imazamox, através de métodos convencionais de cruzamento (metagênese) é colza de verão Clearfield®

(Canola). Exemplos que plantações que foram tornadas tolerantes a herbicidas ou classes de herbicidas através de métodos de engenharia genética incluem variedades de milho resistentes a glifosato e glufosinato comercialmente disponíveis sob as marcas registradas RoundupReady®, Herculex® e LibertLink®.

O termo "plantas úteis" deve ser compreendido como incluindo também plantas úteis que foram então transformadas através do uso de técnicas de DNA recombinante que elas são capazes de sintetizar uma ou mais toxinas de ação seletiva, tal como são conhecidas, por exemplo, de bactérias de produção de toxina, especialmente aquelas do gênero *Bacillus*.

O termo "plantas úteis" deve ser compreendido como incluindo também plantas úteis que foram então transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinante que elas são capazes de sintetizar substâncias antipatogênicas tendo uma ação seletiva, tal como, por exemplo, as chamadas "proteínas relacionadas à patogênese" (PRPs, vide, por exemplo, EP-A-0 392 225). Exemplos de tais substâncias antipatogênicas e plantas transgênicas capazes de síntese de tais substâncias antipatogênicas são conhecidos, por exemplo, da EP-A-0 392 225, do WO 95/33818 e da EP-A-0 353 191. Os métodos de produção de tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos da pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima.

O termo "*locus*" de uma planta útil conforme aqui usado pretende compreender o local onde as plantas úteis estão crescendo, onde os materiais de propagação de planta das plantas úteis são semeados ou onde os materiais de propagação de planta das plantas úteis serão postos no solo. Um exemplo de tal *locus* é um campo, onde plantas de plantação estão crescendo.

O termo "material de propagação de planta" é compreendido significar partes geradoras da planta, tal como sementes, que podem ser usadas para a multiplicação da última, e material vegetativo, tal como mudas ou tubérculos, por exemplo, batatas. Podem ser mencionados, por exemplo, sementes (no senso estrito), raízes, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas e

partes de planta. Plantas germinadas e plantas jovens que devem ser transplantadas após germinação ou após emergência do solo podem ser também mencionadas. Essas plantas jovens podem ser protegidas antes do transplante por um tratamento total ou parcial através de imersão. De preferência

5 "material de propagação de planta" é compreendido significar sementes.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados em forma não-modificada ou, de preferência, junto com veículos e adjuvantes convencionalmente empregados na técnica de formulação.

Deste modo a invenção também se refere a composições para

10 controle e proteção contra microorganismos fitopatogênicos, compreendendo um composto de fórmula (I) e um veículo inerte, e a um método de controle ou prevenção de infestação de plantas úteis por microorganismos patogênicos, onde uma composição, compreendendo um composto de fórmula (I) como ingrediente ativo e um veículo inerte, é aplicada às plantas, às suas

15 partes ou ao seu *locus*.

Para esta finalidade compostos de fórmula (I) e veículos inertes são convencionalmente formulados de maneira conhecida para concentrados emulsificáveis, pastas que podem ser revestidas, soluções diretamente pulverizáveis ou diluíveis, emulsões diluídas, pós umectantes, pós solúveis,

20 pós finos, granulados e também encapsulações, por exemplo, em substâncias poliméricas. Como com o tipo da composição, os métodos de aplicação, tal como pulverização, atomização, polvilhamento, aspersão, revestimento ou derramamento, são escolhidos de acordo com os objetivos pretendidos e as circunstâncias prevalentes. As composições podem também conter

25 adjuvantes adicionais tal como estabilizadores, antiespumantes, reguladores de viscosidade, ligantes ou promotores de pegajosidade bem como fertilizantes, doadores de micronutriente ou outras formulações para se obter efeitos especiais.

Carreadores e adjuvantes adequados podem ser sólidos ou líquidos e são substâncias úteis na tecnologia de formulação, por exemplo, substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersantes, agentes umectantes, promotores de pegajosidade, espessantes, ligantes ou

30

fertilizantes. Tais veículos são, por exemplo, descritos no WO 97/33890.

Os compostos de fórmula (I) ou composições, compreendendo um composto de fórmula (I) como ingrediente ativo e um veículo inerte, podem ser aplicados ao *locus* da planta ou planta a ser tratada, simultaneamente ou em sucessão com os compostos adicionais. Esses compostos adicionais podem ser, por exemplo, fertilizantes ou doadores de micronutrientes ou outras preparações que influenciem o crescimento de plantas. Eles podem ser também herbicidas seletivos bem como inseticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, moluscicidas ou misturas de várias dessas preparações, se desejado junto com veículos, tensoativos ou adjuvantes de promoção de aplicação adicionais geralmente empregados na técnica de formulação.

Um método preferido de aplicação de um composto de fórmula (I), ou uma composição, compreendendo um composto de fórmula (I) como ingrediente ativo e um veículo inerte, é aplicação foliar. A frequência de aplicação e a taxa de aplicação vão depender do risco de infestação pelo patógeno correspondente. No entanto, os compostos de fórmula (I) podem também penetrar na planta através das raízes através do solo (ação sistêmica) encharcando o *locus* da planta com uma formulação líquida ou aplicando os compostos em forma sólida ao solo, por exemplo, em forma granular (aplicação ao solo). Em plantações de arroz irrigado ("*water rice*") tais granulados podem ser aplicados ao campo de arroz inundado. Os compostos de fórmula (I) podem ser também aplicados a sementes (revestimento) através de impregnação das sementes ou tubérculos ou com uma formulação líquida do fungicida ou revestimento deles com uma formulação sólida.

Uma formulação, isto é, uma composição compreendendo o composto de fórmula (I) e, se desejado, um adjuvante sólido ou líquido, é preparada de uma maneira conhecida, tipicamente através de mistura íntima e/ou moagem do composto com extensores, por exemplo, solventes, veículos sólidos e, opcionalmente compostos tensoativos (tensoativos).

As formulações agroquímicas vão geralmente conter de a partir de 0,1 a 99% em peso, de preferência de a partir de 0,1 a 95% em peso, do

composto de fórmula (I), 99,9 a 1% em peso, de preferência 99,8 a 5% em peso, de um adjuvante sólido ou líquido e de a partir de 0 a 25% em peso, de preferência de a partir de 0,1 a 25% em peso, de um tensoativo.

Embora seja preferido formular produtos comerciais como concentrados, o usuário final vai geralmente usar formulações diluídas.

Taxas de aplicação vantajosas são normalmente de 5 g a 2 kg de ingrediente ativo (a.i.) por hectare (ha), de preferência de a partir de 10 g a 1 kg a.i./ha, com mais preferência de a partir de 20 g a 600 g a.i./ha. Quando usadas como agente para molhar semente, taxas convenientes de aplicação são de a partir de 10 mg a 1 g de substância ativa por kg de sementes. A taxa de aplicação para a ação desejada pode ser determinada através de experimentos. Ela depende, por exemplo, do tipo de ação, do estágio desenvolvimental da planta útil e da aplicação (local, tempo, método de aplicação) e pode, devido a esses parâmetros, variar dentro de amplos limites.

Os compostos de fórmula (I), ou um seu sal farmacologicamente aceitável, descritos acima podem também — um espectro vantajoso de atividade para o tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em um animal.

"Animal" pode ser qualquer animal, por exemplo, inseto, mamífero, réptil, peixe, anfíbio, de preferência mamífero, com mais preferência ser humano. "Tratamento" significa o uso de um animal que tem infecção microbiana a fim de reduzir ou deixar mais lenta ou parar o aumento ou espalhamento da infecção ou reduzir a infecção ou curar a infecção. "Prevenção" significa o uso em um animal que não tem quaisquer sinais aparentes de infecção microbiana a fim de prevenir qualquer infecção futura ou reduzir ou deixar mais lento o espalhamento de qualquer infecção futura.

De acordo com a presente invenção é provido o uso de um composto de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em um animal. É também provido o uso de um composto de fórmula (I) como um agente farmacêutico. É também provido o uso de um composto de fórmula (I) como um agente

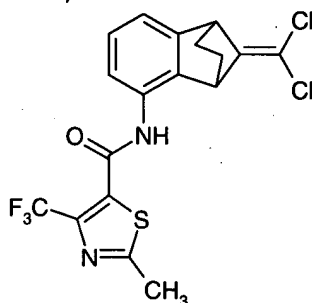
antimicrobiano no tratamento de um animal. De acordo com a presente invenção é também provida uma composição farmacêutica compreendendo como um ingrediente ativo um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Esta composição pode ser usada para o tratamento e/ou prevenção de infecção antimicrobiana em um animal. Esta composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para administração oral, tal como comprimido, pastilhas, cápsulas duras, suspensões aquosas, suspensões oleosas, emulsões, pós dispersáveis, grânulos dispersáveis, xaropes e elixires. Alternativamente, esta composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para aplicação tópica, tal como um *spray*, um creme ou loção. Alternativamente esta composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para administração parenteral, por exemplo, injeção. Alternativamente esta composição farmacêutica pode estar em forma inalável, tal como um *spray* aerossol.

Os compostos de fórmula (I) podem ser eficazes contra várias espécies microbianas capazes de causar uma infecção microbiana em um animal. Exemplos de tais espécies microbianas são aquelas que causam Aspergilose tal como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* e *A. niger*; aquelas que causam Blastomicose tal como *Blastomyces dermatitidis*; aquelas que causam Ceidíase tal como *Coccidioides albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. lusitanae*; aquelas que causam Coccidioidomicose tal como *Coccidioides immitis*; aquelas que causam Criptococose tal como *Cryptococcus neoformans*; aquelas que causam Histoplasmose tal como *Histoplasma capsulatum* e aquelas que causam Zicomocose tal como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus arrhizus*. Exemplos adicionais são *Fusarium spp.* tal como *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani* e *Scedosporium spp.* tal como *Scedosporium apiospermum* e *Scedosporium prolificans*. Exemplos adicionais são *Microsporium spp.*, *Trichophyton Spp.*, *Epidermophyton Spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix spp.*, *Phialophora spp.*, *Cladosporium spp.*, *Petriellidium spp.*, *Paracoccidioides spp.* e *Histoplasma spp.*

Os exemplos não-limitantes que seguem ilustram a invenção descrita acima em mais detalhes.

### Exemplo 1

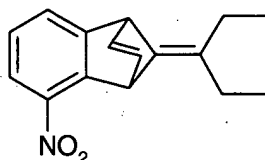
Este Exemplo ilustra a preparação de (9-diclorometilideno-5-il)amida do ácido 2-metil-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxílico (Composto N<sup>o</sup> 20.01).



9-Diclorometilideno-5-amino-benzonorborneno (175 mg, 0,73 mmol), ácido 2-metil-4-trifluormetil-tiazol-5-carboxílico (162 mg, 0,77 mmol, 1,05 eq.) e trietilamina (184 mg, 1,8 mmol, 2,5 eq.) foram reagidos com cloreto do ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (278 mg, 1,09 mmol, 1,5 eq.) em diclorometano (10 ml) a 25°C por 20 horas. A mistura de reação em acetato de etila foi lavada sucessivamente com água e solução de cloreto de sódio saturada, seca em sulfato de sódio, evaporada e purificada em sílica-gel (acetato de etil-hexano-(1:2) para dar 250 mg de cristais incolores (p.f. 136-139°C).

### Exemplo 2

Este exemplo ilustra a preparação de 9-(3-pentilideno)-5-nitro-benzonorbornadieno (Composto N<sup>o</sup> 32.01):

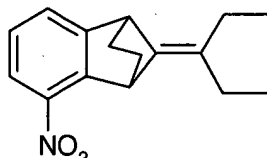


A uma solução bem agitada de isopentilnitreto (2,31 ml, 1,3 eq.) em dimetoxietano (50 ml) a 58°C uma mistura de ácido 6-nitroantranílico (2,76 g, 1 eq.) e 6,6-dietilfulveno (6,45 g de 79% de pureza, 2,5 eq.) dissolvida em 25 ml de dimetoxietano foi adicionada em gotas dentro de 8 minutos enquanto a temperatura aumentada para 67°C. Após 30 minutos a mistura de reação escura foi evaporada e purificada em sílica-gel em hexano-acetato

de etila (20:1) para dar 3,02 g (78%) do produto desejado como um óleo que solidificou em temperatura ambiente (p.f. 60-61°C).

### Exemplo 3

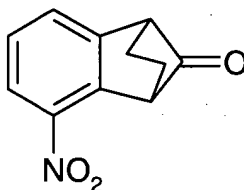
Este exemplo ilustra a preparação de 9-(3-pentilideno)-5-nitrobenzonorbordeno (Composto<sup>o</sup> 34.01):



O composto 32.01 (7,97 g preparado conforme descrito no Exemplo 2) em THF (70 ml) foi hidrogenado a 20°C na presença de Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (Catalisador de *Wilkinson*: 0,8 g). A reação cessou após absorção de um equivalente de hidrogênio. Evaporação e filtragem do bruto em sílica-gel em acetato de etil-hexano (100:2) deram o produto desejado como um óleo (7,90 g) que solidificou enquanto descansando em temperatura ambiente (p.f. 69-56°C).

### Exemplo 4

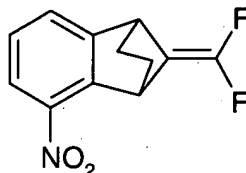
Este Exemplo ilustra a preparação de 9-oxo-5-nitrobenzonorborneno (Composto N<sup>o</sup> 36.01)



O composto 34.01 (7,0 g, 27,2 mmols; preparado conforme descrito no Exemplo 3) dissolvido em diclorometano (300 ml) e metanol (5 ml) foi ozonizado (2,8 l de O<sub>2</sub>/min, 100 Watt, correspondendo a 9,7 g de O<sub>3</sub>/h) a -70°C até que uma cor azul persistente foi observada (após aproximadamente 15 minutos). A mistura de reação foi incitada com gás nitrogênio. Trifenilfosfina (8,4 g, 32,03 mmols, 1,18 eq.) foi adicionada e a temperatura foi deixada aquecer para 20-25°C. Após evaporação do solvente o resíduo foi purificado em sílica-gel em hexano-EtOAc-3:1 para dar 5,2 g de Composto 36,01 (p.f. 112-114°C).

Exemplo 5

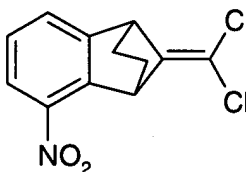
Este Exemplo ilustra a preparação de 9-difluormetilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto N° 37.01)



A uma solução de dibromodifluormetanol (6,30 g, 30 mmols) a  
 5 0°C em THF (50 ml) foi adicionado tris-(dimetilamino)-fosfano (10,1 g a 97%,  
 equivalente a 11,2 ml, 60 mmols) em THF (30 ml) dentro de 20 minutos. À  
 suspensão resultante, após agitação por 1 hora em temperatura ambiente,  
 foi adicionada em gotas uma solução de 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno  
 (Composto 36.01) (6,10 g, 30 mmols; preparada conforme descrito no E-  
 10 xemplo 4) em THF (20 ml) dentro de 25 minutos seguido por agitação por 21  
 horas. A suspensão foi vertida em água gelada e extraída com acetato de  
 etila. Purificação em sílica-gel em acetato de etil-hexano-(1:4) deu 4,675 g  
 de Composto 37.01 (p.f. 99-101°C).

Exemplo 6

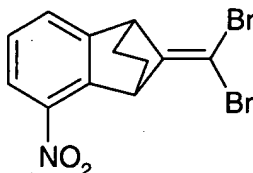
15 Este Exemplo ilustra a preparação de 2,9-Diclorometilideno-5-  
 nitro-benzonorborneno (Composto N° 37,02)



Tetracloroeto de carbono seco (5,9 g, 33 mmols) foi reagido com  
 trifenilfosfina (14,46 g, 55,1 mmols) em diclorometano (30 ml) em temperatu-  
 ra ambiente por uma hora. 9-Oxo-5-nitro-benzonorborneno (Composto  
 20 36.01) (5,60 g, 27,56 mmols; preparado conforme descrito no Exemplo 4) em  
 diclorometano (10 ml) foi adicionado em gotas e agitado por 20 horas em  
 temperatura ambiente. Após desenvolvimento aquoso (água gelada) e extra-  
 ção com diclorometano, o produto bruto foi purificado em sílica-gel em aceta-  
 to de etil-hexano-(1:4) para se obter o composto desejado 37.02 (1,83 g; p.f.  
 25 136-137°C). Um pouco de material de partida (4,06 g) foi recuperado.

Exemplo 7

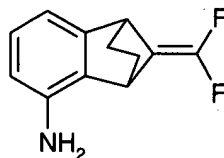
Este Exemplo ilustra a preparação de 3,9-Dibromometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto Nº 37.03)



5 Tetrabrometo de carbono (4,66 g a 98%, 13,8 mmols) foi reagido sob agitação com trifetilfosfina (7,23 g, 27,6 mmols) em diclorometano (50 ml) por 50 minutos em temperatura ambiente. 9-Oxo-5-nitro-benzonorborneno (Composto 36.01) (2,8 g, 13,8 mmols; preparado conforme descrito no Exemplo 4) em diclorometano (10 ml) foi adicionado em gotas e agitado da noite para o dia em temperatura ambiente. Desenvolvimento a-  
10 quoso (água gelada) e extração com diclorometano seguido por cromatografia de coluna (acetato de etil-hexano-(1:9)) do produto bruto deu o produto desejado Composto 37.03 (2,1 g; p.f. 153-155°C).

Exemplo 8

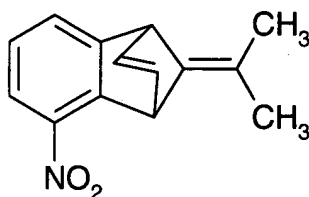
15 Este Exemplo ilustra a preparação de 9-difluormetilideno-5-amino-benzonorborneno (Composto Nº 39.01)



9-Difluormetilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto 37.01) (3,0 g, 12,65 mmols; preparado conforme descrito no Exemplo 5) em uma mistura de THF (25 ml) e ácido acético aquoso a 5% (8 ml) é reagido com pó de ferro (um total de 6,29 g) em temperatura de refluxo, adicionado em 3  
20 porções durante 4 horas, por 22 horas. A mistura de reação, após filtragem em Hyflo® e desenvolvimento aquoso em éter, foi purificada em sílica-gel em acetato de etil-hexano-(1:4) para dar o Composto anilina desejado 39.01 (2,06 g).

Exemplo 9

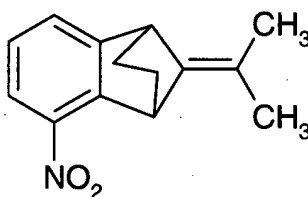
25 Este Exemplo ilustra a preparação de 9-Isopropilideno-5-nitro-benzonorbornadieno (Composto Nº 32.02)



- Uma mistura de 110,4 g de ácido 6-nitroantranílico (0,6 mol) e 98,5 g de 6,6-dimetilfulveno (1,5 equivalente) em 700 ml de dimetoxietano foi adicionada em gotas a uma solução de 96,3 g de t-butilnitrito (1,4 equivalente) em 2 litros de 1,2-dimetoxietano a 72°C sob atmosfera de nitrogênio.
- 5 A formação de gás começou e a temperatura aumentou para 79°C. A formação de gás parou após 30 minutos. A mistura de reação foi agitada por 3 horas e então esfriada para temperatura ambiente. A mistura de reação foi evaporada e purificada em sílica-gel em hexano-acetato de etila (95:5) para dar 76,7 g do produto desejado como cristais amarelos (p.f. 94-95°C). <sup>1</sup>H-
- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (brd s, 1H), 4,47 (brd s, 1H), 1,57 (2 d, 6H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>), ppm: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2x), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

#### Exemplo 10

- 15 Este Exemplo ilustra a preparação de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto N<sup>o</sup> 34.02)



- 49,0 g de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorbornadieno (Composto N<sup>o</sup> 32.02) foram dissolvidos em 500 ml de tetraidrofurano e hidrogenados a 20°C na presença de 5 g de Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Cl (catalisador de *Wilkinson*). A reação cessou após a absorção de 1 equivalente de hidrogênio (após 2,5 horas). Evaporação e filtragem do produto bruto em sílica-gel em acetato de etil-hexano-(1:6), seguido por trituração em hexano, deram 48,3 g do produto desejado como um sólido (rendimento: 98%; p.f. 88-89°C).
- 20

Exemplos de Formulação para Compostos de Fórmula (I):Exemplo F-1.1 a F-1.3: Concentrados emulsificáveis

Componentes	F-1.1	F-1.2	F-1.3
composto das Tabelas 1 a 30	25%	40%	50%
5 dodecilbenzenossulfonato de cálcio	5%	8%	6%
polietileno glicol éter de óleo de rícino (36 moles de unidades etilenóxi)	5%	-	-
tributilfenopolietileno glicol éter (30 moles de unidades etilenóxi)	-	12%	4%
10 cicloexanona	-	15%	20%
mistura de xileno		65%	25% 20%

Emulsões de qualquer concentração desejada podem ser preparadas diluindo tais concentrados com água.

Exemplo F-2: Concentrado emulsificável

Componentes	F-2
Compostos das Tabelas 1 a 30	10%
octilfenolpolietileno glicol éter (4 a 5 moles de unidades etilenóxi)	3%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	3%
20 poliglicol éter de óleo de rícino (36 moles de unidades etilenóxi)	4%
cicloexanona	30%
mistura de xileno	50%

Emulsões de qualquer concentração desejada podem ser preparadas diluindo tais concentrados com água.

25 Exemplos F-3.1 a F-3.4: Soluções

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
composto das Tabelas 1 a 30	80%	10%	5%	95%
propilene glicol monometil éter	20%	-	-	-
polietileno glicol (massa molecular relativa: 400 unidades de massa atômica)	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
benzina (faixa de ebulição: 160-190°)	-	-	94%	-

As soluções são adequadas para uso na forma de microgotas.

Exemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
composto das Tabelas 1 a 30	5%	10%	8%	21%
5 caulim	94%	-	79%	54%
ácido silícico altamente disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

O composto novo é dissolvido em diclorometano, a solução é pulverizada sobre o veículo e o solvente é então removido através de destilação sob vácuo.

Exemplos F-5.1 e F-5.2: Pós finos

Componentes	F-5.1	F-5.2
composto das Tabelas 1 a 30	2%	5%
ácido silícico altamente disperso	1%	5%
15 talco	97%	-
caulim	-	90%

Pós finos prontos para uso são obtidos através de mistura íntima de todos os componentes.

Exemplos F-6.1 a F-6.3: Pós umectantes

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
Composto das Tabelas 1 a 30	25%	50%	75%
lignino sulfonato de sódio	5%	5%	-
lauril sulfato de sódio	3%	-	5%
diisobutilnaftaleno sulfonato de sódio	-	6%	10%
25 octilfenolpolietileno glicol éter (7 a 8 moles de unidades etilenóxi)	-	2%	-
ácido silícico altamente disperso	5%	10%	10%
caulim	62%	27%	-

Todos os componentes são misturados e a mistura é totalmente moída em um moinho adequado para dar pós umectantes que podem ser diluídos com água para suspensões de qualquer concentração desejada.

Exemplo F7: Concentração fluível para tratamento de semente

	composto das Tabelas 1 a 30	40%
	propileno glicol	5%
	copolímero butanol PO/EO	2%
5	tristirenofenol com 10-20 moles de EO	2%
	1,2-benzisotiazolin-3-ona (na forma de uma solução a 20% em água)	0,5%
	sal de cálcio de pigmento monoazo	5%
	óleo de silicone (na forma de uma emulsão a 75% em água)	0,2%
	água	45,3%

10 O ingrediente ativo finamente moído é intimamente misturado com os adjuvantes, dando um concentrado de suspensão a partir do qual suspensões de qualquer diluição desejada podem ser obtidas através de diluição com água. Usando tais diluições, plantas vivas bem como material de propagação de planta podem ser tratados e protegidos contra infestação

15 por microorganismos, através de pulverização, derramamento ou imersão.

Exemplos Biológicos: Ações FungicidasExemplo B-1: Ação contra *Puccinia recondita*/trigo (Ferrugem marrom no trigo)

20 Plantas de trigo de uma semana de vida cv. *Arina* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, as plantas de trigo são inoculadas através de pulverização de uma suspensão de esporo ( $1 \times 10^5$  u-redosporos/ml) sob as plantas de teste. Após um período de incubação de 2 dias a 20°C e 95% r.h., as plantas são mantidas em uma estufa por 8 dias a

25 20°C e 60% r.h. A incidência de doença é avaliada 10 dias após inoculação.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-2: Ação contra *Podosphaera leucotricha*/maçã (Mofo em pó na maçã (*Powdery mildew on apple*))

30 Mudanças de maçã de 5 semanas de vida cv. *McIntosh* são tratadas com um composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma

câmara de pulverização. Um dia depois, as plantas de maçã de aplicação são inoculadas agitando plantas infestadas com mofo em pó da maçã em cima das plantas de teste. Após um período de incubação de 12 dias a 22°C e 60% r.h. sob um regime de luz de 14/10 horas (luz/escuro) a incidência de doença é avaliada.

Os compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 exibem cada um eficácia forte (<20% de infestação).

Exemplo B-3: Ação contra *Venturia inaequalis*/maçã (Crosta da maçã (*Scab on apple*))

Mudas de maçã de 4 semanas de vida cv. *McIntosh* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, as plantas de maçã são inoculadas através da pulverização de uma suspensão de esporo (4x10<sup>5</sup> conídias/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% r.h., as plantas são postas por 4 dias a 21°C e 60% r.h. em um estufa. Após outro período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% r.h. a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 exibem cada um eficácia forte (<20% de infestação).

Exemplo B-4: Ação contra *Erisiphe graminis*/cevada (Mofo em pó na cevada)

Plantas de cevada de uma semana cv. *Regina* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, as plantas de cevada são inoculadas agitando plantas infectadas com mofo em pó acima das plantas de teste. Após um período de incubação de 6 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 60% r.h. em uma estufa a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 exibem cada um eficácia forte (<20% de infestação).

Exemplo B-5: Ação contra *Botrytis cinerea*/uva (Botrite em uvas)

Mudas de uva de 5 semanas de vida cv. *Gutedel* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias após aplicação, as plantas de uva são inoculadas através de agitação de uma suspensão de esporo ( $1 \times 10^6$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% r.h. em uma estufa a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-6: Ação contra *Botrytis cinerea*/tomate (Botrite em tomates (*Botrytis on tomatoes*))

Plantas de tomate de 4 semanas de vida cv. *Roter Gnom* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias após a aplicação, as plantas de tomate são inoculadas agitando uma suspensão de esporo ( $1 \times 10^5$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 20°C e 95% r.h. em uma câmara de crescimento a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 exibem cada um boa eficácia (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-7: Ação contra *Septoria nodorum*/trigo (Mancha da folha de *Septoria* no trigo)

Plantas de trigo de uma semana de vida cv. *Arina* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, as plantas de trigo são inoculadas através de agitação de uma suspensão de esporo ( $5 \times 10^5$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 1 dia a 20°C e 95% r.h. as plantas são mantidas por 10 dias a 20°C e 60% r.h. em uma estufa. A incidência de doença é avaliada 11 dias após inoculação.

Os compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um

boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-8: Ação contra *Helminthosporium teres/cevada* (Mancha reticulada em cevada)

Plantas de cevada de 1 semana de vida cv. *Regina* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias após a aplicação, as plantas de cevada são inoculadas através de pulverização de uma suspensão de esporo ( $3 \times 10^4$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 20°C e 95% r.h. em uma estufa a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<20% de incidência de doença).

Exemplo B-9: Ação contra *Alternaria solani*/tomate (Pinta preta em tomates)

Plantas de tomate de 4 semanas de vida cv. *Roter Gnom* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias após a aplicação, as plantas de tomate são inoculadas através da pulverização de uma suspensão de esporo ( $2 \times 10^5$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 3 dias a 20°C e 95% r.h. em uma câmara de cultivo a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<20% de incidência de doença).

Exemplo B-10: Ação contra *Uncinula necator*/uva (Mofo em pó em uvas)

Mudas de uva de 5 semanas de vida cv. *Gutedel* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, as plantas de uva são inoculadas agitando plantas infectadas com mofo em pó de uva em cima das plantas de teste. Após um período de incubação de 7 dias a 26°C e 60% r.h. sob um regime de luz de 14/10 horas (luz/escuro) a incidência de doença é avaliada.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01,

13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram, cada um, boa atividade neste teste (<20% de incidência de teste).

Exemplo B-11: Ação Sistêmica contra *Erysiphe graminis*/cevada (Mofo em pó na cevada (Teste da bolsa)

5 O composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo) é aplicado a uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação sementes de cevada (cv. *Express*) são semeadas na falha do filtro de papel. As *bolsas* preparadas são então incubadas a 23°C/18°C (dia/noite) e 80% r.h. Uma semana após a semeadura as plantas de cevada  
10 são inoculadas agitando plantas infectadas com mofo em pó sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 6 dias a incidência de doença é avaliada. A eficácia de cada composto de teste é usada como um indicador para atividade sistêmica.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01,  
15 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B12: Ação contra *Fusarium culmorum*/trigo (doença da giberela do trigo) "*Fusarium head blight on wheat*" (Teste de Bolsa)

Uma suspensão de conídios de *F. culmorum* ( $7 \times 10^5$  conídios/ml) é  
20 misturada com o composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo). A mistura é aplicada a uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação as sementes de trigo (cv. *Orestis*) são semeadas na falha superior do papel filtro. As *bolsas* preparadas são então incubadas por 11 dias em cerca de 10-18°C e 100% r.h. com um período de luz diário  
25 de 14 horas. A avaliação é feita avaliando o grau de ocorrência de doença na forma de lesões marrons nas raízes.

Os compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

30 Exemplo B-13: Ação contra *Gaeumannomyces graminis*/trigo (Mal-do-pé em trigo (*Take-all on wheat*))

Uma quantidade definida de micélio de *G. graminis* é misturada

com água. O composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo) é adicionado à suspensão de micélio. A mistura é aplicada em uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação sementes de trigo (cv. *Orestis*) são semeadas na falha superior do papel filtro. As *bolsas* preparadas são então incubadas por 14 dias a 18°C/16°C (dia/noite) e 80% r.h. com um período de luz diário de 14 horas. A avaliação é feita avaliando o grau que a raiz fica marrom.

Os compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B1-4: Ação contra *Puccinia recondita*/trigo (Ferrugem marrom no trigo) (Teste de *Bolsa*)

Composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo) é aplicado em uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação sementes de trigo (cv. *Arina*) são semeadas na falha superior do papel filtro. As *bolsas* preparadas são então incubados a 23°C/18°C (dia/noite) e 80% r.h. Uma semana após a semeadura, as plantas de trigo são inoculadas através de pulverização de uma suspensão de esporo ( $1 \times 10^5$  uredosporos/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 1 dia a 23°C e 95% r.h. as plantas são mantidas por 9 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 80% r.h. A incidência de doença é avaliada 10 dias após inoculação. A eficácia de cada composto de teste é usada como um indicador para atividade sistêmica.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-15: Ação contra *Rhizoctonia solani*/arroz (Queima-da-bainha no arroz) (*Sheath blight on rice*) (Teste de *Bolsa*)

Uma quantidade definida de micélio de *R. solani* é misturada com água. O composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo) é adicionado à suspensão de micélio. A mistura é aplicada em uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação sementes de

arroz (cv. *Koshihikari*) são semeadas na falha superior do papel filtro. As *bolsas* preparadas são então incubadas por 10 dias a 23°C/21°C (dia/noite) e 100% r.h. com um período de luz diário de 14 horas. A avaliação é feita avaliando o grau de ocorrência de doença na forma de lesões marrons nas raízes.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-16: Ação contra *Septoria nodorum*/trigo (Mancha da folha de *Septoria* no trigo) (Teste de *Bolsa*)

O composto de teste formulado (0,002% de ingrediente ativo) é aplicado a uma *bolsa* que é previamente equipada com um papel filtro. Após a aplicação, sementes de trigo (cv. *Arina*) são semeadas na falha superior do papel filtro. As *bolsas* preparadas são então incubadas a 23°C/18°C (dia/noite) e 80% r.h. Uma semana após semeadura, as plantas de trigo são inoculadas através de pulverização de uma suspensão de esporo ( $5 \times 10^5$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 1 dia a 23°C e 95% r.h. as plantas são mantidas por 9 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 80% r.h. A incidência de doença é avaliada 8 dias após inoculação. A eficácia de cada composto de teste é usada com um indicador para atividade sistêmica.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01, 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-17: Ação contra *Septoria tritici*/trigo (Mancha da folha de *Septoria* em trigo)

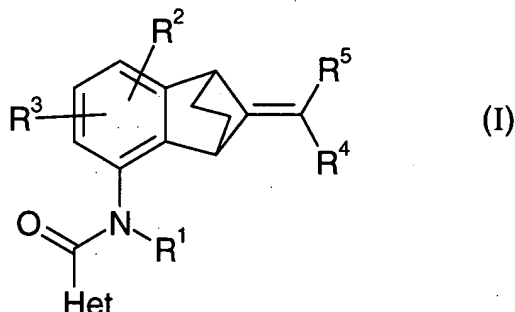
Plantas de trigo de duas semanas de vida cv. *Riband* são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia após a aplicação, plantas de trigo são inoculadas através de pulverização de uma suspensão de esporo ( $10 \times 10^5$  conídios/ml) sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 1

dia a 23°C e 95% r.h., as plantas são mantidas por 16 dias a 23°C e 60% r.h. em uma estufa. A incidência de doença é avaliada 18 dias após a inoculação.

Os Compostos 1.01, 1.11, 1.21, 12.01, 12.11, 12.21, 13.01,  
5 13.11, 13.21, 20.01, 20.11, 20.21, 27.01, 27.11 e 27.21 mostram cada um boa atividade neste teste (<20% de incidência de doença).

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I):



- onde Het é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um a três heteroátomos, cada um independentemente selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre, o anel sendo substituído pelos grupos  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$ ;
- 5  $R^1$  é hidrogênio,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalcóxi,  $CH_2C\equiv CR^9$ ,  $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$ ,  $CH=C=CH_2$  ou  $COR^{12}$ ;
- $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi;
- 10  $R^4$  e  $R^5$  são, cada um, independentemente selecionados de halo, ciano e nitro; ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é selecionado de halo, ciano e nitro;
- $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, nitro,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila,  $C_{1-4}$  haloalcóxi( $C_{1-4}$ )alquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi, contanto que pelo menos um de  $R^6$ ,  $R^7$  e  $R^8$  não seja hidrogênio;
- 15  $R^9$ ,  $R^{10}$  e  $R^{11}$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila; e
- $R^{12}$  é hidrogênio,  $C_{1-6}$  alquila,  $C_{1-6}$  haloalquila,  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila,  $C_{1-4}$  alquiltio( $C_{1-4}$ )-alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi ou arila.
- 20

2. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é flúor, cloro, bromo, iodo, ciano ou nitro.

3. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou ciano e de preferência ambos são flúor.

25

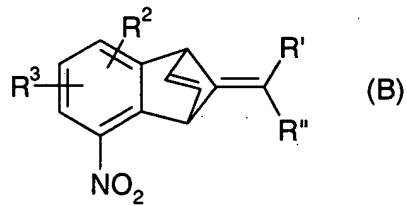
4. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, onde  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor.

5 5. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que Het é pirrol-3-ila substituída na posição 1 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila, substituída na posição 4 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila e opcionalmente substituída na posição 2 por halo, pirazol-4-ila substituída na posição 1 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi( $C_{1-4}$ )alquila, substituída na posição 3 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila e opcionalmente substituída na posição 5 por halo, tiazol-5-ila ou oxazol-5-ila substituída na posição 2 por  $C_{1-4}$  alquila e substituída na posição 4 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila, 2,3-dihidro[1,4]oxatiin-5-ila substituída na posição 6 por  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  haloalquila, pirid-3-ila substituída na posição 2 por halo ou  $C_{1-4}$  haloalquila ou 1,2,3-triazol-4-ila substituída na posição 2 por  $C_{1-4}$  alquila e na posição 5 por  $C_{1-4}$  haloalquila;  $R^1$  é hidrogênio,  $CH_2C\equiv CH$ ,  $CH=C=CH_2$  ou  $COR^{12}$  em que  $R^{12}$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{1-4}$  alcóxi;  $R^2$  é hidrogênio, 6-halo, 7-halo ou 7- $C_{1-4}$  alquila,  $R^3$  é hidrogênio ou  $R^2$  e  $R^3$  juntos são 6,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi, 6,8-dihalo ou 7,8-di- $C_{1-4}$  alcóxi; e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos halo ou ambos ciano ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio e o outro é halo, ciano ou nitro.

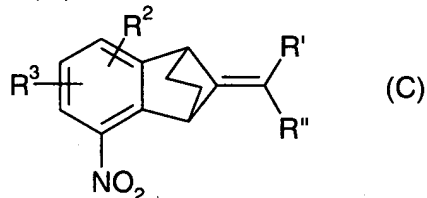
20 6. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que Het é 2- $C_{1-4}$  alquil-4- $C_{1-4}$  haloalquiltiazol-5-ila, 2-halopirid-3-ila, 1- $C_{1-4}$  alquil-4- $C_{1-4}$  haloalquilpirrol-3-ila, 1- $C_{1-4}$  alquil-3- $C_{1-4}$  haloalquilpirazol-4-ila ou 1- $C_{1-4}$  alquil-3- $C_{1-4}$  haloalquilpirazol-4-ila;  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são todos hidrogênio; e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos halo.

25 7. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, em que Het é 2-metil-4-trifluormetil-tiazol-5-ila, 2-cloropirid-3-ila, 1-metil-4-trifluormetil-pirrol-3-ila, 1-metil-3-trifluormetilpirazol-4-ila ou 1-metil-3-difluormetilpirazol-4-ila;  $R^1$ ,  $R^2$  e  $R^3$  são todos hidrogênio; e  $R^4$  e  $R^5$  são ambos flúor, ambos cloro ou ambos bromo.

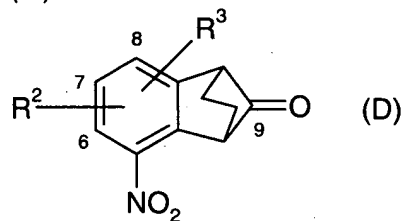
8. Composto da fórmula (B):



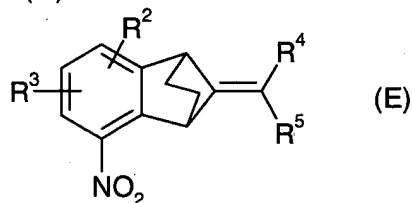
- Incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde  $R'$  é hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R''$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{3-6}$  cicloalquila ou  $R'$  e  $R''$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalquila de 4 a 6 membros e  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi; ou
- 5 um composto da fórmula (C):



- incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde  $R'$  é hidrogênio ou  $C_{1-4}$  alquila e  $R''$  é  $C_{1-4}$  alquila ou  $C_{3-6}$  cicloalquila ou  $R'$  e  $R''$ , junto com o átomo de carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel cicloalquila de 4 a 6 membros e  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi; ou
- 10 im composto da fórmula (D):

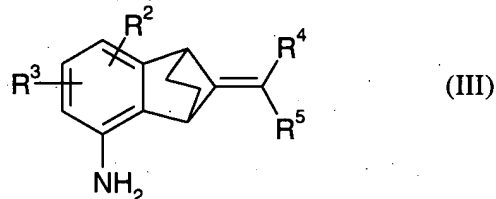


- 15 onde  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi; ou
- um composto da fórmula (E):



incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde  $R^2$  e  $R^3$  são cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi; e  $R^4$  e  $R^5$  são, cada um, independentemente, halo, ciano ou nitro, ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é hidrogênio;

5 ou um composto da fórmula (III):

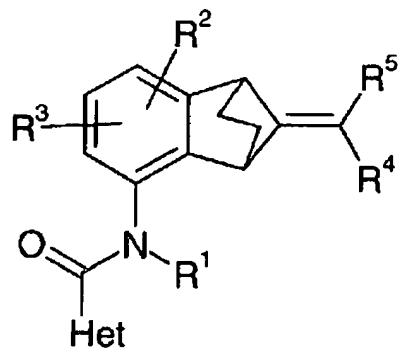


incluindo os isômeros *E* e *Z* individualmente, onde eles existirem, ou em mistura, onde  $R^2$  e  $R^3$  são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo,  $C_{1-4}$  alquila,  $C_{1-4}$  alcóxi,  $C_{1-4}$  haloalquila ou  $C_{1-4}$  haloalcóxi,  $R^4$  e  $R^5$  são, cada um, independentemente, selecionados de halo, ciano e nitro; ou um de  $R^4$  e  $R^5$  é

10 hidrogênio e o outro é selecionado de halo, ciano e nitro.

9. Composição para controle e proteção contra microorganismos patogênicos compreendendo um composto de fórmula (I) como definido na reivindicação 1 e um veículo inerte.

15 10. Método de controle ou prevenção de infestação de plantas úteis por microorganismos fitopatogênicos, em que um composto de fórmula I como definido na reivindicação 1 ou uma composição, compreendendo este composto como ingrediente ativo, é aplicado às plantas, a suas partes ou ao *locus* das mesmas.



(I)

## RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE AMIDA HETEROCÍCLICOS ÚTEIS COMO MICROBIOCIDAS".

A presente invenção refere-se a um composto fungicidamente ativo de fórmula (I): onde Het é um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros contendo um a três heteroátomos, cada um independentemente selecionado de oxigênio, nitrogênio e enxofre, o anel sendo substituído pelos grupos R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup>; R<sup>1</sup> é hidrogênio, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, CH<sub>2</sub>C≡CR<sup>9</sup>, CH<sub>2</sub>CR<sup>10</sup>=CHR<sup>11</sup>, CH=C=CH<sub>2</sub> ou COR<sup>12</sup>; R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup> são, cada um, independentemente hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi; R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> são, cada um, independentemente selecionados de halo, ciano e nitro; ou um de R<sup>4</sup> e R<sup>5</sup> é hidrogênio e o outro é selecionado de halo, ciano e nitro; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, ciano, nitro, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> haloalcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila ou C<sub>1-4</sub> haloalcóxi, contanto que pelo menos um de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> e R<sup>8</sup> não seja hidrogênio; R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> e R<sup>11</sup> são, cada um, independentemente, hidrogênio, halo, C<sub>1-4</sub> alquila, C<sub>1-4</sub> haloalquila ou C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila; e R<sup>12</sup> é hidrogênio, C<sub>1-6</sub> alquila, C<sub>1-6</sub> haloalquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi(C<sub>1-4</sub>)alquila, C<sub>1-4</sub> alquiltio(C<sub>1-4</sub>)-alquila, C<sub>1-4</sub> alcóxi ou arila; à preparação desses compostos, a novos intermediários usados na preparação desses compostos, a composições agroquímicas que compreendem pelo menos um dos novos compostos como ingrediente ativo, à preparação das composições mencionadas e ao uso dos ingredientes ativos ou composições em agricultura ou horticultura para controle ou prevenção de infestação por microorganismos fitopatogênicos, de preferência fungos.