(19) OFICIUL DE STAT
PENTRU INVENȚII ȘI MĂRCI
București

ROMANIA

(11) Nr. brevet: 114254 B1
(51) Int.Cl.[6] C 07 D 249/12;
C 07 D 239/52; A 01 N 43/653;

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotarârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **95-00441**

(22) Data de depozit: **25.08.1993**

(30) Prioritate: **26.08.1992 US 935.601;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
26.02.1999 BOPI nr. **2/1999**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **US 93 / 07837 25.08.1993**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO W094/04514 03.03.1994**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4816065; 5084085

(71) Solicitant: **FMC CORPORATION, PHILADELPHIA, US;**

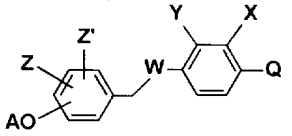
(73) Titular: **FMC CORPORATION, PHILADELPHIA, US;**

(72) Inventatori: **THEODORIDIS GEORGE, PRINCETOWN, US;**

(74) Mandatar: **CABINET ENPORA, BUCUREȘTI**

(54) DERIVAȚI SUBSTITUIȚI AI 2-/(4-HETEROCICLICFENOXIMETIL)FENOXI/ALCANOAȚILOR

(57) Rezumat: Invenția se referă la compuși erbicizi 2-/(4-heterociclic-fenoximetil)fenoxi/-alcanoați de formula:



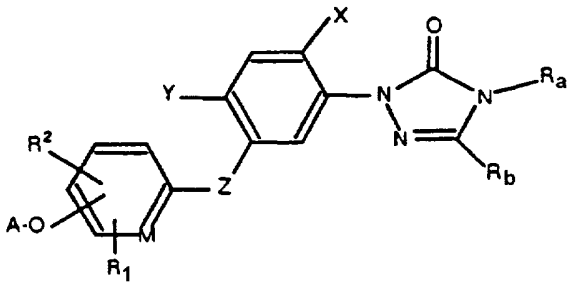
în care A este derivatul unui alcanoat legat la oxigenul fenoxi la carbonul α, și Q este 4 - difluormetil-4,5- dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5 (1H)-on-1-il și 1-metil-6-trifluormetil-2,4-pirimidindionă-3-il; X este hidrogen, metil, fluor, sau clor; Y este hidrogen, W este oxigen sau sulf; Z este hidrogen, fluor, clor, brom, alchil inferior sau metoxi; Z' este hidrogen, fluor, clor, brom, alchil inferior sau metoxi; Z' este hidrogen, fluor sau clor; și gruparea AO - poate fi în poziția 2, 3 sau 4 a ciclului de fenil, cu proprietăți erbicide, utilizați pentru controlul buruienilor în agricultură.

Revendicări: 11

RO 114254 B1

Invenția se referă la derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)fenoxi]alcanoați, mai ales propionați și acetați, care au proprietăți erbicide și care pot fi folosiți pentru controlul buruienilor, în agricultură, horticultură și în alte domenii în care se dorește controlarea plantelor nedorite, cum ar fi specii de plante ierboase sau cu frunza mare.

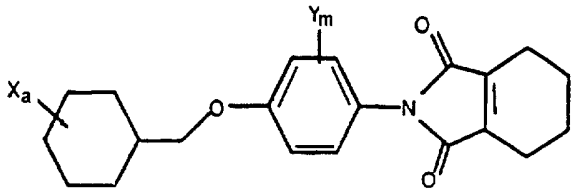
Se cunosc alcanoați de triazolinonă cu formula:



în care: R_a este, de preferință, haloalchil inferior și Rb este de preferință, alchil inferior; R_1 și R_2 au diferite semnificații; X și Y sunt în mod independent halogen, alchil, alcoxi, alchiltio, haloalchil, nitro, ciano, sulfonilalchil sau -$SOCF_3$; Z este CH sau N; și A este radicalul unui alcanoat legat la oxigenul fenoxi prin carbonul *alfa*. (**US 5.084.085**)

Se cunosc alți derivați heterociclic fenoxi-alcanoați, în care radicalul heterociclic este un radical de 3,4,5,6-tetrahidroftalimida. (**US 4.816.065**)

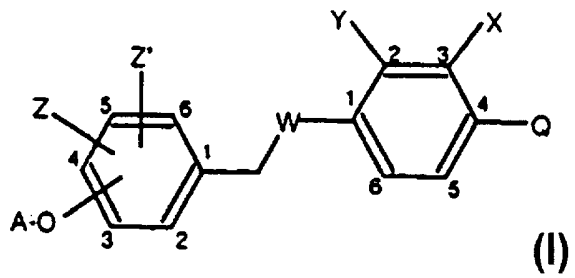
Se cunosc, de asemenea, derivați cu formula generală:



în care: X este hidrogen, halogen, nitro, alchil sau alcoxi; Y este hidrogen, halogen, alchil și *n* și *m* sunt fiecare 1 până la 4. (**US 3.984.434, JP 54-26534** și **JP 60-39668** și *Cererile de brevet* **JP 49-000434, 54-19965**).

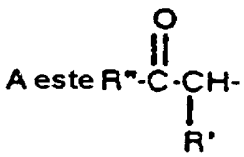
Nu s-au descris alcanoați substituiti de 2,4-(heterocicli-fenoximetil)fenoxi care au puternice efecte erbicide, ce formează obiectul invenției.

Obiectul invenției constă în anumiți derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, cu formula generala (I):



(I)

în care:



Q este 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il, sau 1-metil-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion-3-il; R este hidrogen; M, alchil inferior, cicloalchil, alchenil inferior sau alchinil inferior, fiecare substituit în mod opțional cu unul sau mai mulți atomi de clor, fluor, sau /CHR_7-(CH_2)$_m$O/$_n$$R_8$; R' este hidrogen sau metil; R" este OR sau amino, fenilamino, alchilamino inferior, alchenilamino inferior, alcoxiamino, cian sau alchil-inferior, haloalchil-inferior, sau fenilsulfonil - amino de formula -N(alchil inferior)-SO_2R_9 sau -$NHSO_2R_9$; R_7 este hidrogen sau metil; R_8 este alchil inferior; R_9 este alchil inferior, haloalchil inferior, sau fenil; X este hidrogen, fluor, metil sau clor; Y este hidrogen; W este oxigen sau sulf; Z este hidrogen, fluor, clor, brom, alchil inferior sau metoxi; Z' este hidrogen, fluor sau clor; Z și Z' împreună pot fi o grupă -(CH_2)$_4$- pentru a forma un radical de tetrahidronaftil; *m* este 0 până la 2, și *n* este 1 până la 6; M este sodiu, potasiu sau amoniu; și gruparea AO- se poate afla în poziția 2, 3,sau 4 a inelului de fenil.

Sunt preferați derivații substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, cu formula generală (I), în care R" este -OH; X este hidrogen, fluor sau clor; și Z este hidrogen, clor sau alchil inferior.

Alți derivați preferați ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, cu formula generală (I), sunt cei în care R este alchil inferior, cloralchil inferior, sau -/CHR_7-(CH_2)$_m$O/$_n$$R_8$; R' este metil; Z este în poziția 4-; Z' este hidrogen sau clor în poziția 3-; *m* este 0 sau 1, și *n* este 1 până 3; și gruparea AO- este în poziția 2- a ciclului de fenil, Q este 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il; R este metil sau $CH_3O(CH_2)_2$-O-(CH_2)$_2$-; și X este fluor, și W este oxigen și Z' este hidrogen; de preferință R este metil, și Z este etil, metil, metiletil sau clor, sau R este 2-(2-metoxietoxi)etil, și Z este metil, sau R și Z sunt fiecare metil, W este sulf, și Z' este hidrogen.

Deosebit de preferați sunt compușii cu formula generală (I), în care Q este 1-metil-6-trifluor-metil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindionă-3-il, R este metil, 2,2,2-tricloretil, sau $CH_3O(CH_2)_2$-O-(CH_2)$_2$-, W este oxigen, X este hidrogen sau fluor, și Z' este hidrogen, sau cei în care R și Z sunt fiecare metil și X este hidrogen sau fluor, sau R este metil, X este hidrogen și Z este etil, sau R este metil, X este fluor și Z este etil.

Derivații substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, în care formula generală (I), R este 2,2,2-tricloretil, X este hidrogen și Z este metil, sau R este 2,2,2-tricloretil, X este hidrogen și Z este etil, sunt deosebit de importanți.

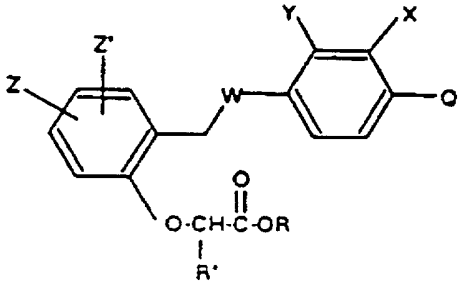
Compușii conform invenției se pot utiliza sub formă de compoziție erbicidă, în amestec cu un purtător acceptabil din punct de vedere agricol, pentru controlarea creșterii plantelor nedorite, prin aplicarea în locul în care cresc, sau vor crește acestea, a unei cantități eficiente din punct de vedere erbicid.

Invenția prezintă avantaje prin aceea că realizează anumiți alcanoați de 2-[(4-heterociclicsubstituiți-3-halo-fenoximetil)fenoxi/ și anume la cei în care partea heterociclică este selectată dintre grupările: 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il; 3,4,5,6-tetrahidroftalimid-1-il; 1-(1-metiletil)imidazolidin-2,4-dion-

3-il; 1,4-dihidro-1-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-on-il; 3-clor; 4,5,6,7-tetrahidroindazol-2-il; 4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dion-2-il; 8-tis-1,6-diazaiciclio-/4,3,0/-nonan-7-on-9-ilimino; și 1-metil-6-trifluormetil,2,4-pirimidindion-3-il, compuși care au deosebit de importante proprietăți erbicide atât pre-, cât post răsărire.

În această descriere, gruparea "alchil inferior" conține 1 până la 6 atomi de carbon, de preferință 1 până la 4, grupările "alchenil inferior" sau "alchinil inferior" conțin 2 până la 6 atomi de carbon, de preferință 2 până la 4, grupările "cicloalchil" conțin 3 până la 6 atomi de carbon, și "halogen" sau " halo" înseamnă brom, clor sau fluor, de preferință clor sau fluor.

Se exemplifică în tabelul 1 de mai jos, compuși reprezentativi, conform invenției, iar în tabelul 2 se dau datele caracteristicice ale acestor compuși.



Tabelul 1

R'=CH_3, W=O

Compus Nr.	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
1	A	H	H	H	H	CH_3
2	A	F	H	H	H	H
3	A	F	H	H	H	CH_3
4	A	F	H	4-F	H	CH_3
5	A	F	H	3-Cl	H	CH_3
6	A	F	H	4-Cl	H	H
7	A	F	H	4-Cl	H	CH_3
8	A	F	H	5-Cl	H	CH_3
9	A	F	H	4-Br	H	CH_3
10	A	F	H	3-F	4-F	CH_3
11	A	F	H	3-Cl	4-Cl	CH_3
12	A	F	H	4-CH_3	H	CH_3
13	A	F	H	5-OCH_3	H	CH_3
14	A	Cl	H	H	H	CH_3
15	A	Cl	H	H	H	CH_3O-$(CH_2)_2$-$O(CH_2)_2$
16	A	Cl	H	4-F	H	CH_3

Compus Nr.	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
17	A	Cl	H	3-Cl	H	CH_3
18	A	Cl	H	4-Cl	H	CH_3
19	A	Cl	H	4-Br	H	CH_3
20	A	Cl	H	3-F	4-F	CH_3
21	A	Cl	H	3-Cl	4-Cl	CH_3
22	A	Cl	H	4-CH_3	H	CH_3
23	B	H	H	H	H	CH_3
24	B	F	H	H	H	CH_3
25	B	F	H	4-F	H	CH_3
26	B	F	H	3-Cl	H	CH_3
27	B	F	H	4-Cl	H	CH_3
28	B	F	H	5-Cl	H	CH_3
29	B	F	H	4-Br	H	CH_3
30	B	F	H	3-F	4-F	CH_3
31	B	F	H	3-Cl	4-Cl	CH_3
32	B	F	H	4-CH_3	H	CH_3
33	B	Cl	H	4-F	H	CH_3
34	B	Cl	H	3-Cl	H	CH_3
35	B	Cl	H	4-Cl	H	CH_3
36	B	Cl	H	4-Br	H	CH_3
37	B	Cl	H	3-Cl	4-Cl	CH_3
38	B	Cl	H	4-CH_3	H	CH_3
39	B	3-OC-$(CH_3)_2$-CH_2-2		H	H	CH_3
40	B	3-OC-$(CH_3)_2$-CH_2-2		4-Cl	H	CH_3
41	C	F	H	H	H	CH_3
42	C	F	H	4-F	H	CH_3
43	C	F	H	3-Cl	H	CH_3
44	C	F	H	4-Cl	H	CH_3
45	C	F	H	3-Cl	4-Cl	CH_3
46	C	F	H	3-Cl	4-Cl	CH_3

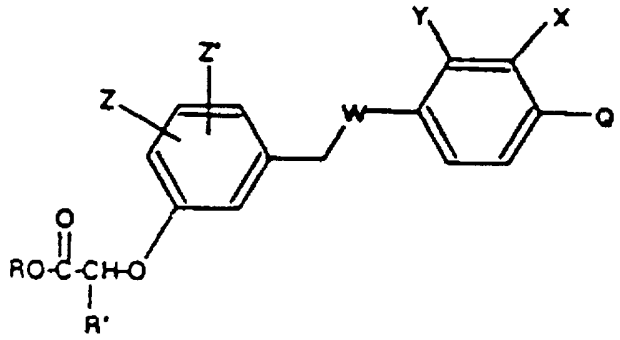
Compus Nr.	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
46	A	F	H	4-Cl	6-Cl	CH_3
47	A	F	H	4-CH_3	H	H
48	A	F	H	4-CH_3	H	C_2H_5
49	A	F	H	4-CH_3	H	i-C_3H_7
50	A	F	H	4-C_2H_5	H	H
51	A	F	H	4-C_2H_5	H	CH_3
52	A	F	H	4-C_3H_7	H	CH_3
53	A	F	H	4-i-C_3H_7	H	CH_3
54	A	F	H	4-C_4H_9	H	CH_3
55	A	F	H	4-t-C_4H_9	H	CH_3
56	A	F	H	4-C_2H_5	H	$CH_3OCH_2CH_2(CH_3$
57	A	F	H	4-CH_3	H	$CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$
58	A	F	H	4-C_2H_5	H	$CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$
59	A	F	H	4-t-C_4H_9	H	$CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2$
60	A	F	H	4-Ø	H	CH_3
61	A	F	H	3-$(CH_2)_4$-4		CH_3
62	A	Cl	H	4-C_2H_5	H	CH_3
63	D	F	H	4-Cl	H	CH_3
64	D	F	H	4-CH_3	H	CH_3
65	D	F	H	4-C_2H_5	H	CH_3
66	E	F	H	4-Cl	H	CH_3
67	E	F	H	4-CH_3	H	CH_3
68	F	F	H	4-CH_3	H	CH_3
69	G	F	H	4-Cl	H	CH_3
70	G	F	H	4-CH_3	H	CH_3
71	G	F	H	4-C_3H_7	H	CH_3

R' = CH_3 ; W = S

Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
72	A	F	H	4-Cl	H	CH_3
73	A	F	H	4-CH_3	H	CH_3

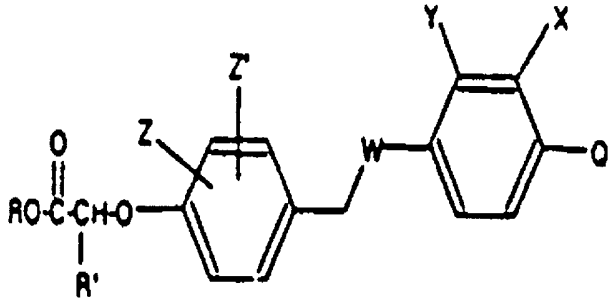
R' = H ; W = O

Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
74	A	F	H	H	H	CH_3
75	A	F	H	4-CH_3	H	CH_3
76	A	F	H	4-CH_3	H	H
77	B	F	H	H	H	CH_3
78	D	F	H	4-CH_3	H	CH_3



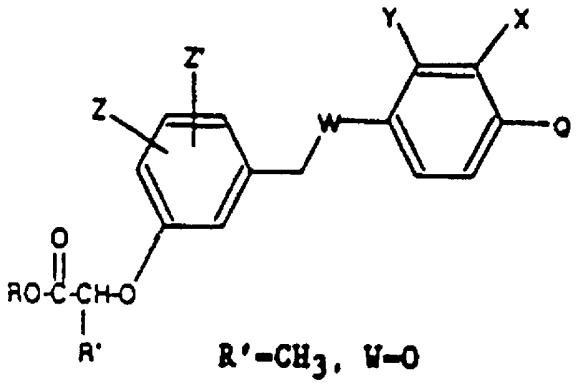
R'=CH_3, W=O

Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
79	A	F	H	H	H	H
80	A	F	H	H	H	CH_3



R'=CH_3, W=O

Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
81	A	F	H	H	H	CH_3
82	A	F	H	H	H	CH_3O $(CH_2)_2$ $O(CH_2)_2$
83	A	Cl	H	H	H	CH_3
84	B	F	H	H	H	CH_3

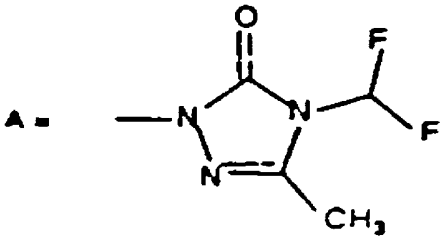


R'=CH_3, W=O

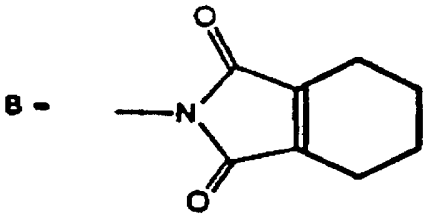
Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
85	H	H	H	H	H	CH_3
86	H	H	H	4-Cl	H	CH_3
87	H	H	H	4-CH_3	H	CH_3
88	H	H	H	4-CH_3	H	i-C_3H_7
89	H	H	H	4-CH_3	H	CH_3O $(CH_2)_2$ $O(CH_2)_2$
90	H	H	H	4-C_2H_5	H	CH_3
91	H	H	H	4-C_2H_5	H	CH_3O $(CH_2)_2$ $O(CH_2)_2$
92	H	H	H	4-C_3H_7	H	CH_3
93	H	H	H	4-CH_3O	H	CH_3
94	H	F	H	4-Cl	H	CH_3
95	H	F	H	4-CH_3	H	CH_3
96	H	F	H	4-C_2H_5	H	CH_3
97	H	F	H	4-C_3H_7	H	CH_3
98	H	Cl	H	4-Cl	H	CH_3
99	H	Cl	H	4-CH_3	H	CH_3
100	H	CH_3	H	4-Cl	H	CH_3
101	H	CH_3	H	4-CH_3	H	CH_3

Comp.Nr	Q_a	X	Y	Z	Z'	R
102	H	CH_3	H	4-C_2H_5	H	CH_3
103	H	H	H	4-CH_3	H	CCl_3 CH_2
104	H	H	H	4-C_2H_5	H	CCl_3 CH_2

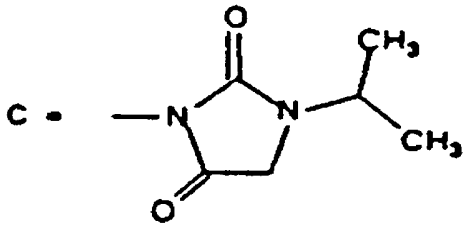
A -



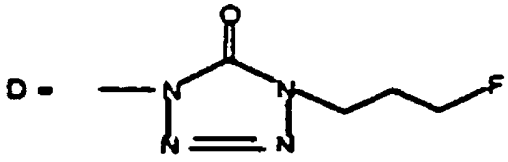
B -



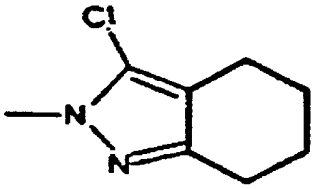
C -



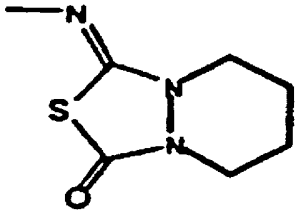
D -



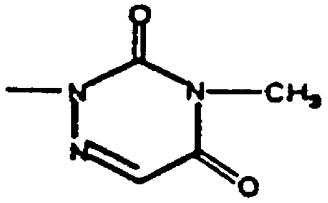
E -



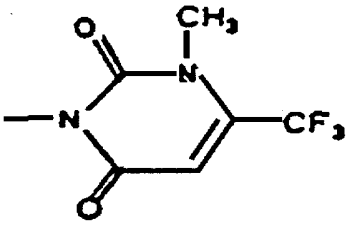
F -



G -



H -



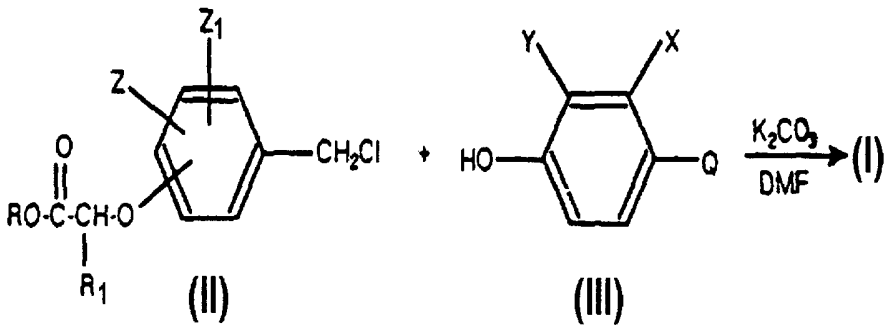
Tabelul 2

Date de caracterizare

Com.Nr	P.t. °C	Comp.Nr.	P.t. °C	Comp. Nr.	P.t. °C
1	ulei	35	109-111	69	sticlos
2	74-76	36	ulei	70	sirop consistent
3	ulei	37	ulei	71	sirop consistent
4	84-87	38	ulei	72	sirop
5	ulei	39	ulei	73	sirop
6	ulei	40	ulei	74	lichid galben

Com.Nr	P.t. °C	Comp.Nr.	P.t. °C	Comp. Nr.	P.t. °C
7	ulei	41	ulei	75	lichid galben consistent
8	86-88	42	ulei	76	110-112
9	86-88	43	ulei	77	123-125
10	103-105	44	ulei	78	sirop
11	94-96	45	ulei	79	ulei
12	74-76	46	ulei	80	ulei
13	ulei	47	gel	81	83-95
14	ulei	48	98-101	82	ulei
15	ulei	49	ulei	83	ulei
16	89-92	50	lichid galben	84	118-119,5
17	ulei	51	lichid galben	85	ulei
18	97-89	52	sirop galben	86	ulei
19	89-92	53	ulei	87	52-54
20	80-82	54	sirop	88	ulei
21	68-70	55	ulei oranj	89	ulei
22	ulei	56	ulei galben	90	ulei
23	131-133	57	gel	91	ulei
24	ulei	58	ulei galben	92	75-78
25	83-86	59	ulei galben	93	ulei
26	141-143	60	ulei oranj	94	ulei
27	110-112	61	sirop	95	ulei
28	102-103	62	lichid galben	96	ulei
29	113-115	63	sirop	97	ulei
30	73-76	64	ulei	98	ulei
31	ulei	65	sirop	99	ulei
32	81-83	66	sirop	100	ulei
33	ulei	67	sirop	101	ulei
34	116-118	68	sirop	102	ulei
				103	ulei
				104	ulei

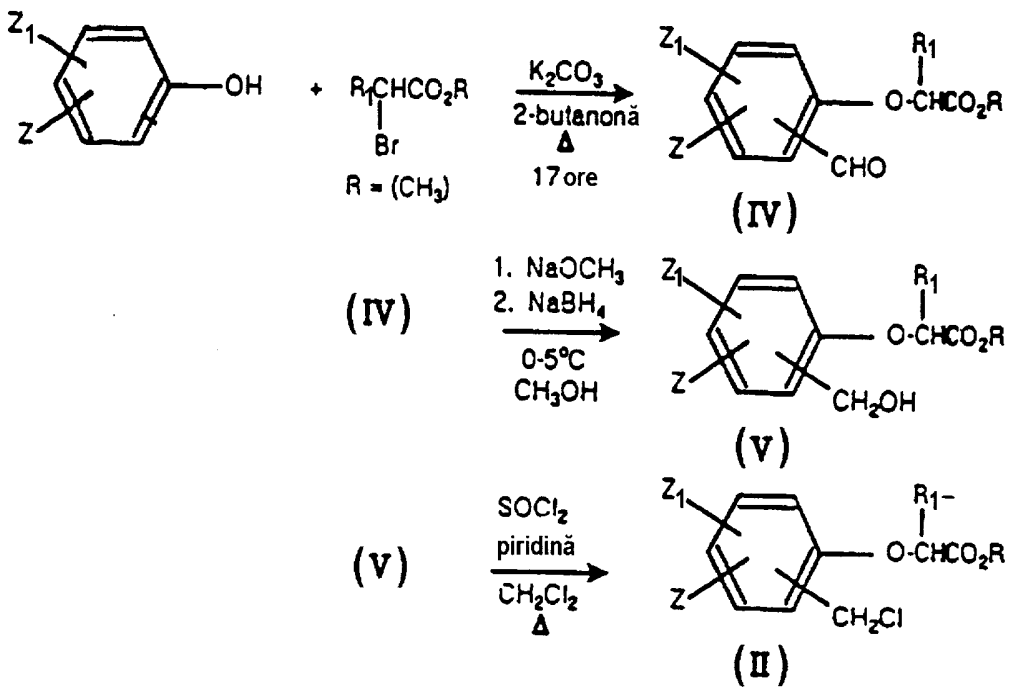
Mulți dintre compușii din invenție se prepară prin următoarea reacție.



Conform reacției, un metil 2-(clormetilfenoxi)alcanoat substituit în mod corespunzător și un fenol 4-heterociclic substituit, substituit în mod corespunzător se încălzesc în N,N-dimetilformamidă la 80 °C în prezența a cel puțin un echivalent molar de carbonat de potasiu. De regulă reacția are loc peste noapte. Prepararea acidului corespunzător (R=H) are loc prin hidroliza esterului cu hidroxid de sodiu apos și apoi acidulând produsul cu acid clorhidric. Pentru acei compuși în care R este 2-(2-metoxietoxi)etil, se utilizează transenterificarea metil esterului cu 2-(2-metoxietoxi)etanol în prezența de izopropoxi de titan (IV).

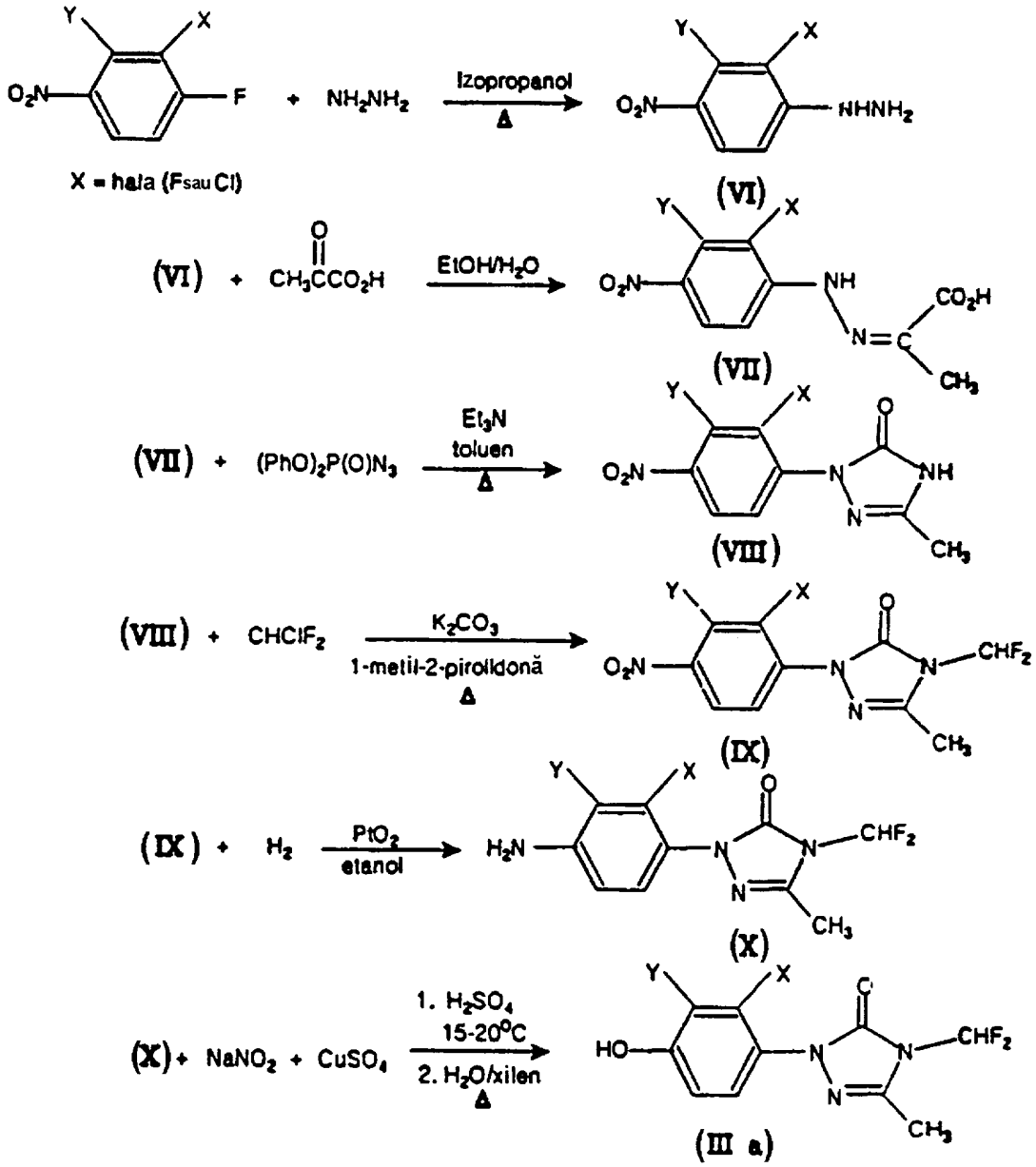
Intermediarii se prepară conform următoarei scheme:

Schema A



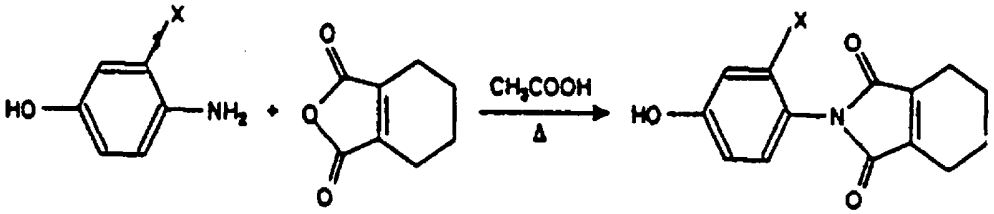
Astfel, un amestec de fenol substituit cu formil substituit în mod corespunzător și metil-2-bromalcanoat se încălzește la 70 °C în 2-butanonă în prezența de carbonat de potasiu. De regulă, reacția are loc pe timpul nopții, producând 2-(formilfenoxi-substituit) alcanoatul (IV), corespunzător. Acest compus este apoi redus cu metoxid de sodiu și borohidrură de sodiu în metanol, dând 2-(hidroximetil-fenoxi) alcanoatul (IV) corespunzător. Reacția compusului (V) cu clorură de tionil în clorură de metilen în prezența unei cantități catalitice de piridină produce 2-(clormetilfenoxi) alcanoatul (II) corespunzător.

Schema B



Pentru a prepara compușii din invenție, în care Q este 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il, se tratează 3-halo-4-fluor-nitrobenzen cu hidrazină în izopropanol la reflux, preparând 2-halo-4-nitrofenilhidrazină (VI) corespunzătoare. Reacția compusului (VI) cu acid piruvic în etanol și apă produce 2-halo-4-nitrofenilhidrazona acidului piruvic (VII). Prepararea ciclului de triazolină are loc încălzind (VII) cu difenilfosforil azidă și trietilamină în toluen la reflux, producând 1-(2-halo-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă (VIII). Clordifluormetanul reacționează apoi cu compusul (VIII) și carbonat de potasiu în 1-metil-2-pirolidină încălzind amestecul la 120 °C, producând 1-(2-halo-4-nitrofenil)-4-difluormetil-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă (IX). Hidrogenarea lui (IX) în etanol folosind oxid de platină drept catalizator, produce 1-(4-amino-2-halofenil)-4,5-dihidro-4-difluormetil-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă (X). Prepararea intermediarului (IIIa) este terminată prin tratarea compusului (X) cu azotit de sodiu în acid sulfuric și apoi cu sulfat de benzen (II) în prezența sulfatului de fier (II) într-un amestec de apă și xileni.

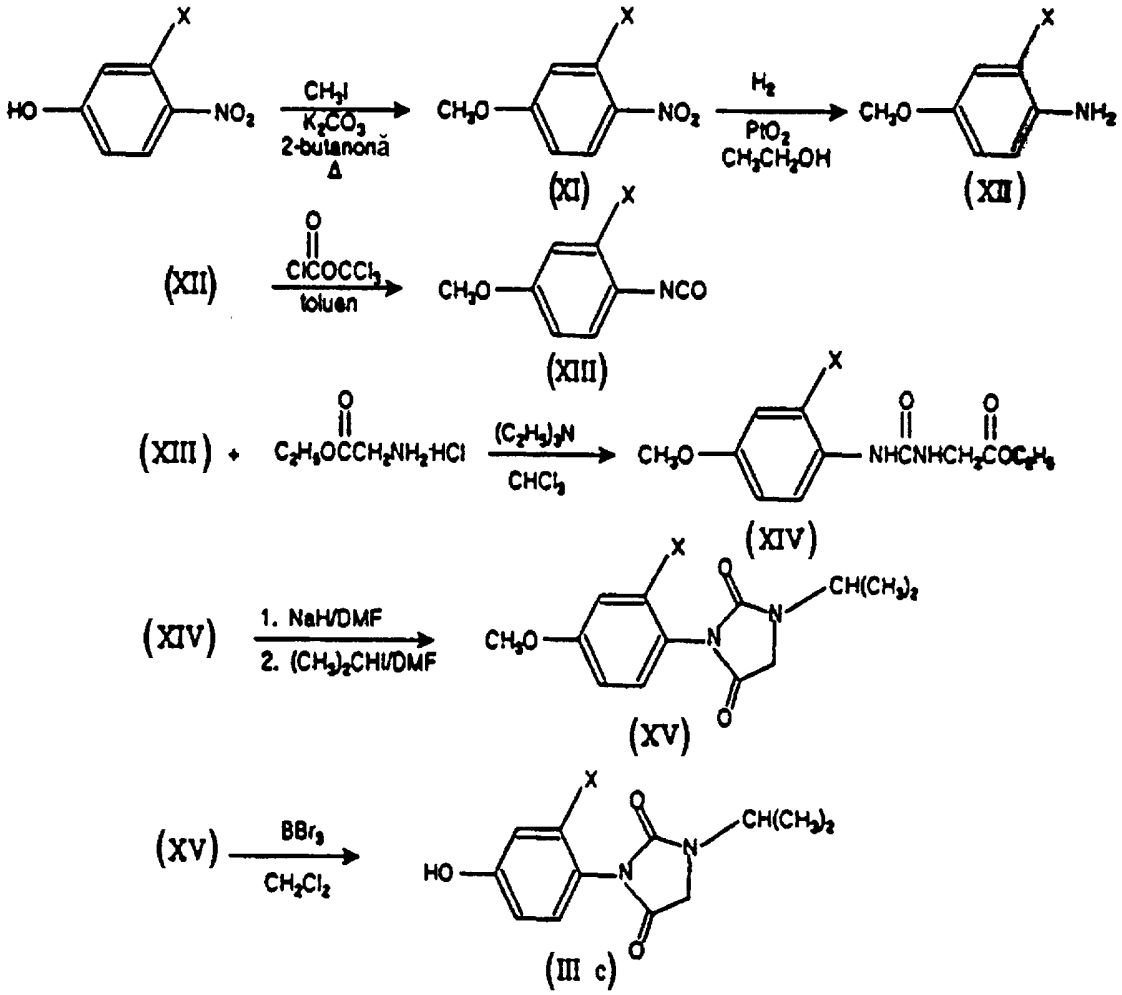
Schema C



(IIIb)

Pentru a prepara intermediarul substituit de tetrahidroftalimidă, (IIIb) se refluxează un 4-aminofenol substituit, în mod corespunzător, cu anhidridă tertahidroftalică, producând N-(fenil-4-hidroxi substituit) tetrahidroftalimida corespunzătoare.

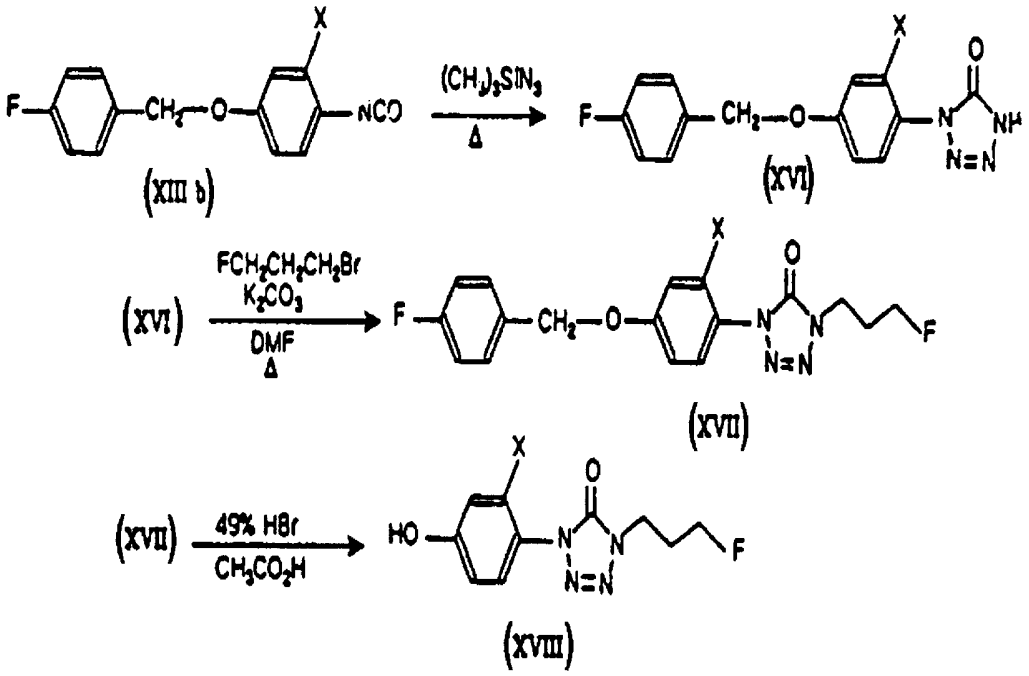
Schema D



Un 4-nitrofenol substitit în mod adecvat este încălzit cu iodură de metil, în prezența de carbonat de potasiu, în 2-butanonă pentru a prepara 4-nitroanisolul substituit corespunzător (XI). Compusul (XI) se hidrogenează pe oxid de platină, producând 4-metoxianilină substituită (XII). Reacția compusului (XII) cu triclormetil cloroformiat duce la obținerea 4-metoxifenil izocianatului (XIII) substituit corespunzător. Reacția acestui izocianat cu etil esterul clorhidratului de glicină și trietilamină în cloroform dă N-(fenil-4-metoxi substituit)-N'-etoxi-carbonil-metiluree (XIV). Apoi (XIV)

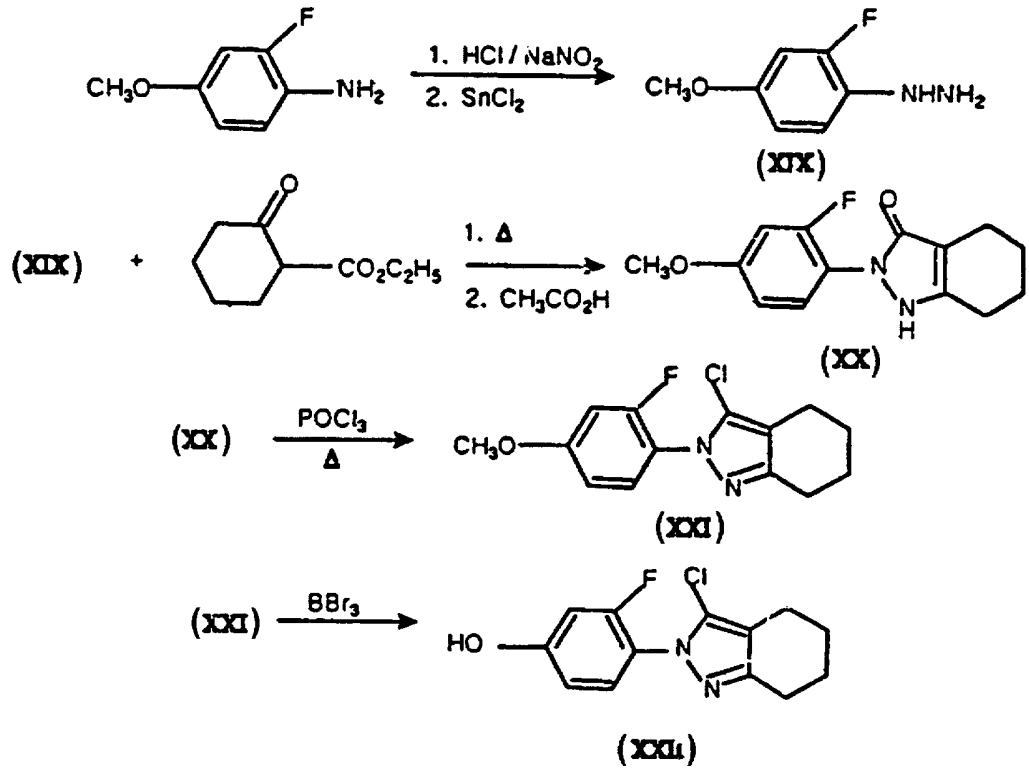
reacționează cu hidrura de sodiu și apoi cu 2-iod propanul, dând până la urmă 1-(1-metiletil)-3-(fenil-4-metoxi-substituit) imidazodin-2,4-dionă (XV). Scindarea grupării metoxi a (XV) cu tribromură de bor dă intermediarul (IIIc).

Schema E



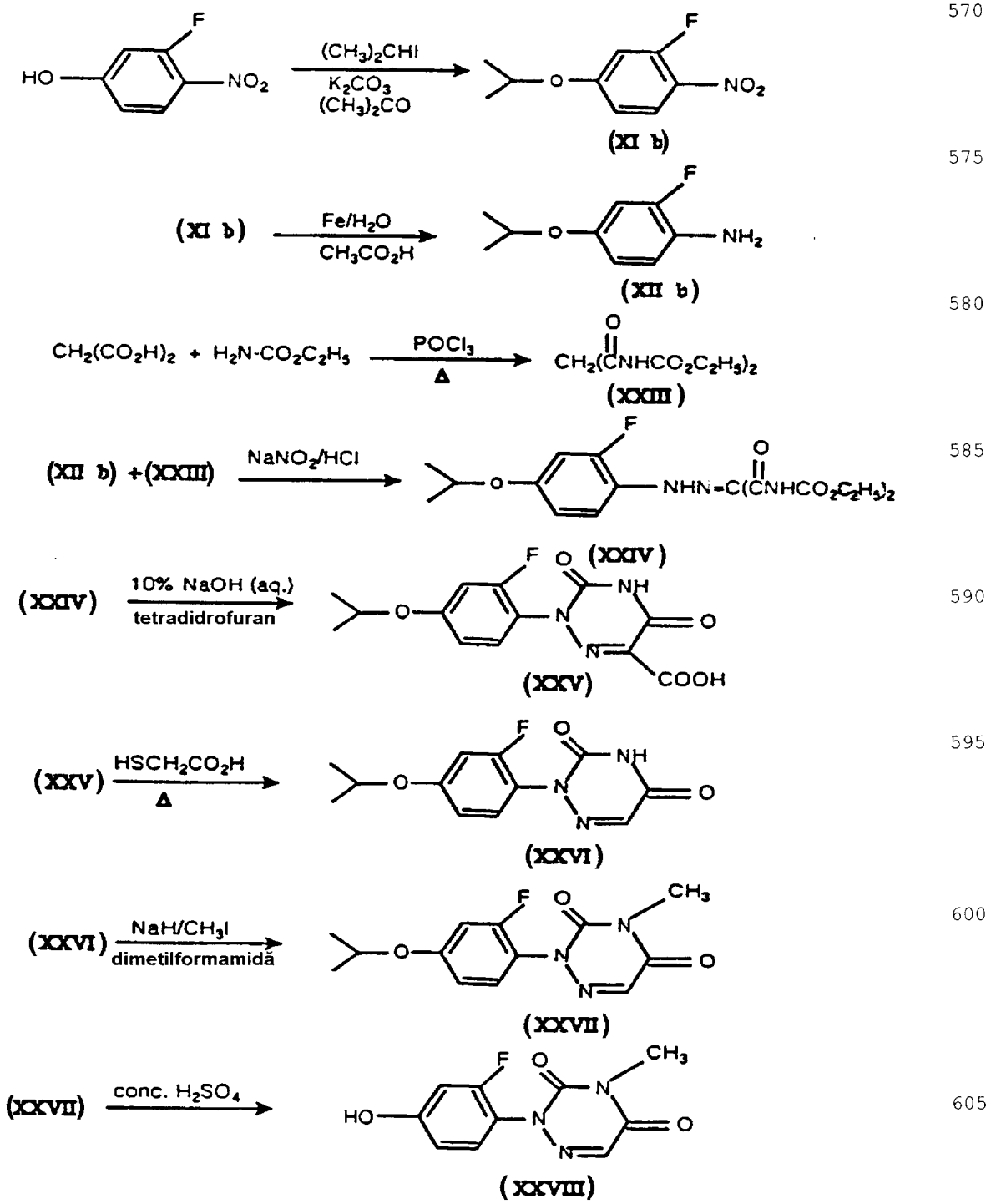
Un fenol izocianat substituit în mod corespunzător (XIIIb) se prepară prin primele trei etape din schema D și apoi reacționează cu trimetilsilil azida, pentru a prepara tetrazolinona substituită cu fenil substituit în mod corespunzător. După ce această tetrazolinonă se alchilează în poziția 4 cu 1-brom-3-fluorpropan pentru a prepara compusul substituit cu 3-fluorpropil (XVII), gruparea protectoare 4-fluorbenzil este îndepartată cu acid bromhidric 49 %, în acid acetic, dând intermediarul dorit substituit în hidroxi (XVIII).

Schema F



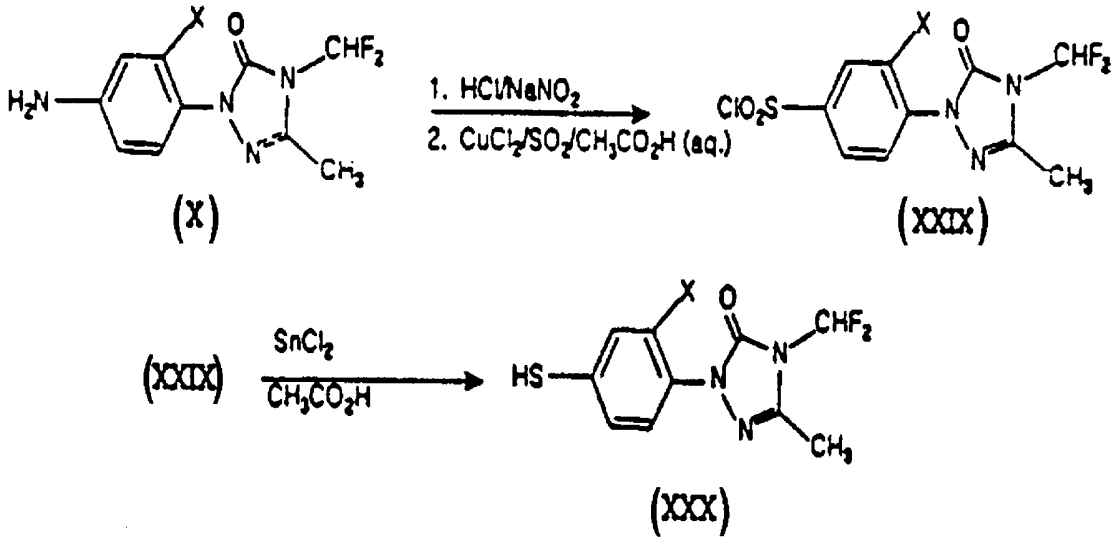
Sarea de diazoniu a 2-fluor-4-metoxianilinei se prepară, folosind azotit de sodiu și acid clorhidric și apoi este redusă "*in situ*" cu clorură de staniu (II) pentru a prepara fenilhidrazina substituită în mod corespunzător. Reacția acestei hidrazine cu etil 2-ciclohexanoncarboxilat și apoi încălzirea produsului, în prezența acidului acetic, produce un amestec de 2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-onă (XX) și 2-fluor-4-metoxifenil-hidrazona acidului 2-ciclohexanon carboxilic. Acest amestec se încălzește în oxiclorură de fosfor, dând 3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)4,5,6,7-tetrahidroindazol (XXI), care este apoi scindat cu tribromură de bor la 3-clor-2-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroxiindazolul (XXII) dorit.

Schema G



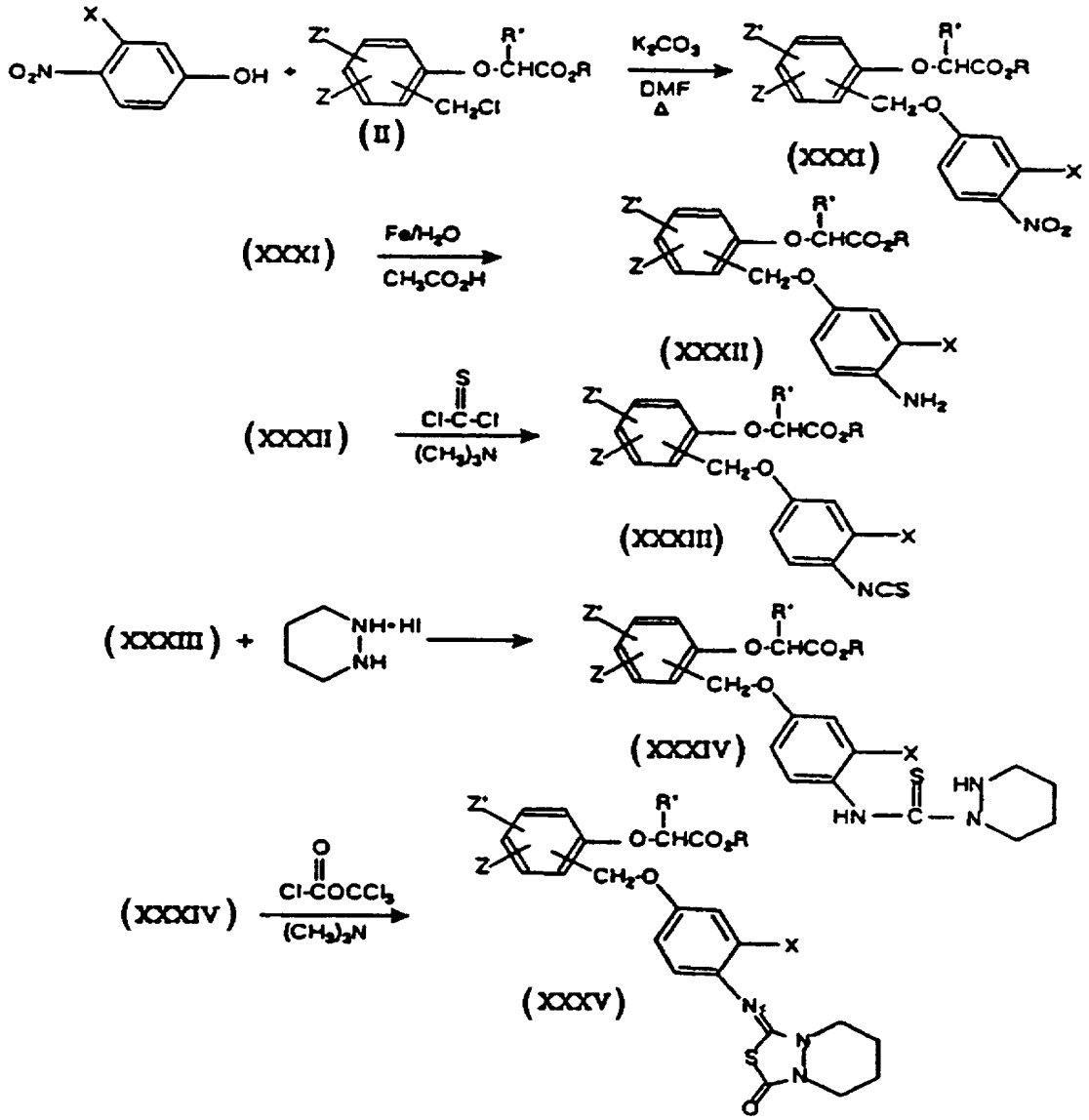
Esterificarea 3-fluor-4-nitrofenolului cu iodură de izopropil, în prezența de carbonat de potasiu, produce 2-fluor-4-izopropoxinitrobenzen (XI b), care se reduce la 2-fluor-4-izopropoxianilină (XII b) cu fier în acid acetic apos. Acidul malonic reacționează cu uretan (carbonat de etil) în oxiclorură de fosfor pentru a produce malonildiuretan (XXIII) reacția (XII b) și (XXIII) se efectuiază cu azotit de sodiu și acid clorhidric producând 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil) hidrazonmalonildiuretan (XXIV), care este ciclizat cu hidroxid de sodiu la acidul 2-(fenil substituit)-1,2,4-triazin-3,5-dion-6-carboxilic corespunzător (XXV). Prin de-cararboxilarea (XXV) cu acid tioglicolic și căldură rezultă (XXVI) care este apoi metilat în poziția (4) cu hidrură de sodiu și iodură de metil producând 2-(fenil substituit)-1,2,4-triazin-3,5-dionă (XXVII). În etapa finală grupările protectoare de izopropil se scindează din moleculă cu acid sulfuric concentrat, producând intermediarul dorit substituit cu hidroxi (XXVIII).

Schema H



Prepararea analogului mercapto, a intermediarului (III a), pornește cu intermediarul (X), care este transformat în sarea de diazoniu corespunzătoare. Acest compus de diazoniu reacționează imediat cu clorura de cupru (XI) și dioxid de sulf în acid acetic apos, producând clorura de fenilsulfonil (XXIX) substituită corespunzător, reducerea radicalului de clorură de sulfonil la gruparea tiol este efectuată folosind clorura de staniu (II) în acid acetic, rezultând, de exemplu, 4-(4-diflormetil-4,3-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluortiofenol (XXX), intermediarul dorit.

Schema I



Spre deosebire de prepararea celorlalți compuși erbicizi heterociclici substituiți din această invenție, unde etapa finală este reacția dintre (I) și (II) pentru a forma erbicidul, în prepararea compușilor în care Q este S-tio-1,6-diazaiciclo /4,3,0/ nonan-7-on-9-ilimina, (II) și (III) reacționează mai întâi pentru a forma un intermediar înaitea formării heterociclice. Astfel, (II) reacționează cu 3-fluor-4-nitrofenol în N,N-dimetilformamidă în prezența carbonatului de potasiu, rezultând un 2-(4-nitrofenoxi-metilfenoxi)alcanoat (XXXI). Reducerea compusului (XXXI) cu fier și apă în acid acetic produce compusul amino corespunzător (XXXII), care este apoi transformat în izotiocianat (XXXIII) cu tiofosgen și trimetilamină. Monoiodhidratul de perhidropiridazină și compusul (XXXIII) reacționează apoi, formând un 2-(4-perhidropiridazin-1-iltiocar-bonilaminofenoximetilfenoxi/alcanoat (XXXIV). Ciclizarea (XXXIV) folosind clorformiat de triclormetil și trietilamină dă, de exemplu 2-/2-/4-(8-tia-1,6-diazabiciclo /4,3,0/ nonal-7-on-9-ilimino)-3-fluorfenoximetil/-5-fluorfenoximetil/-5-metilfenoxi/propionat de metil (XXXV), compusul erbicid dorit.

In mod similar, compușii în care Q este 1-metil-trifluormetil-2.4-pirimidindion-3-il pot fi preparați prin metoda din Schema I, prin prepararea lui (XXXII). Apoi (XXXII) este transformat în izocianat cu fosgen în loc de tiofosgen, și izocianatul reacționează cu etil-3-amino-4,4,4-trifluor-2-butenoat pentru a rezulta compusul erbicid dorit.

Metodele pentru prepararea noilor compuși erbicizi din această invenție sunt exemplificate mai jos. Toate spectrele RMN sunt raportate ca proton în ppm în $CDCl_3$.

Exemplul 1. *2-[2-[4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]-propionat de metil. (Compusul 12)*

Etapa A: *2-fluor-4-nitrofenilhidrazona acidului piruvic.* Un amestec constituit din 21,6 g (0,126 moli) de 2-fluor-4-nitrofenil-hidrazină umedă în 100 ml de etanol și 11,27 g (0,128 moli) de acid piruvic în 20 ml de apă, se amestecă. Amestecul de reacție se agită timp de 20 min, se filtrează pentru a da 15,5 g dintr-un solid galben, cu punct de topire 210 °C (descompusul). Un spectru RMN al produsului concordă cu strucura 2-fluor-4-nitrofenilhidrazonei acidului piruvic. Această reacție se repetă pentru a obține produse adiționale.

Etapa B: *1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă.* Un amestec de 29,62 g (0,123 moli) de 2-fluor-4-nitrofenil hidrazonă a acidului piruvic, 12,45 g (0,123 moli) de trietilamină și 33,85 g (0,123 moli) de difenilfosforil azidă în 200 ml de toluen, este încălzit ușor până la reflux. Încălzirea la reflux continuă, timp de 2 h, în timpul cărora acest amestec galben devine o soluție portocalie. După răcire până la temperatura camerei, amestecul se extrage cu o soluție de 17,0 g (0,425 moli) de hidroxid de sodiu în 200 ml de apă. Extractul apos se separă și este aproape complet neutralizat cu acid clorhidric concentrat. Chiar înainte să se atingă un *p*H = 7, se adaugă gheață uscată la soluție, completând neutralizarea și precipitându-se un solid maro. Filtrarea acestui amestec dă 26,15 g de 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă sub forma unui solid maro, cu punct de topire 211-212 °C. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa C: 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-1,2,4-triazol-5(1H)-onă. Un amestecu de 5,0 g (25 mmoli) de 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă și 29,0 g (210 mmoli) de carbonat de potasiu uscat, măcinat în 200 ml de 1-metil-2-pirolidonă, se încălzește, la 120 °C, timp de 30 min. Clordifluormetan este barbotat în amestecul de reacție, timp de 5 min. Cromatografia în strat subțire a amestecul de reacție arată că reacția nu a fost terminată. Deci, clordifluormetan este barbotat în amestecul de reacție pentru încă 3 min. Amestecul de reacție se toarnă pe gheață și apoi este neutralizat cu acid clorhidric concentrat. Acest amestec se extrage de două ori cu dietil eter. Extractele combinate se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Filtratul se evaporă sub presiune redusă, lăsând un reziduu solid maro închis. Acest solid se dizolvă în 100 ml de acid acetic și 5 ml de acid bromhidric, și soluția se încălzește la reflux timp de o oră. Acest amestec se toarnă peste gheață și apoi se extrage cu acetat de etil. Acest extract se spală de două ori cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Filtratul se evaporă sub presiune redusă,

lăsând ca reziduu un ulei negru. Acest reziduu se pune pe o coloană de silicagel și se eluează cu clorură de metilen/acetat de etil (97,4:2,5). După ce fracțiile care conțin produsul se combină, solvenții se evaporă sub presiune redusă, lăsând 4,6 g de 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă sub forma unui reziduu, cu punct de topire 72-77 °C. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Reacția se repetă pentru a mai obține 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă pentru restul sintezei.

Etapa D: *1-(2-fluor-4-aminofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă.* Un amestec de 24,5 g (85 mmoli) de 1-(2-fluor-4-nitrofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă și 0,3 g de oxid de platină în 250 ml de etanol absolut se hidrogenează într-un aparat de hidrogenare. Parr. Cantitatea de hidrogen calculată necesară este preluată în 45 de min. Amestecul de reacție se filtrează printr-o pâlnie Buchner, și filtratul se evaphază la presiune redusă, lăsând un reziduu solid maro închis. Reziduul se plasează pe o coloană de silicagel și se eluează cu clorură de metilen/acetat de etil (75:25). După ce fracțiunile care conțin produsul se combină, evaporarea solvenților la presiune redusă dă 20,1 g de 1-(2-fluor-4-aminofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa E: *1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă.* O soluție de 20,0 g (77,4 mmoli) de 1-(2-fluor-4-aminofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă în 100 ml de acid sulfuric concentrat se răcește la 15-20 °C. O soluție de 5,3 g (77,4 mmoli) de azotit de sodiu în 20 ml de apă, se adaugă încet la soluția de acid sulfuric, în timp ce temperatură se menține între 15 °C și 20 °C. Soluția portocaliu închis se agită timp de o oră, la aceași temperatură. Soluția se adaugă apoi rapid la o soluție de 250 g (1 mol) de sulfat de cupru (II) pentahidrat și 2,0 g (7,2 mmoli) de sulfat de fier (II) heptahidrat, în 250 ml de apă și 250 ml de xilen amestecate. Această soluție bifazică se încălzește la reflux timp de o oră, după care se răcește și fazele se separă. Stratul organic se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se filtrează. Filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând un ulei maro. Stratul apos se extrage cu acetat de etil, și se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Extractul se combină cu uleiul maro din faza organică, și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând din nou un ulei maro. Acest ulei maro se plasează pe coloană de silica gel și se eluează cu clorură de metilen/acetat de etil (90:10). Fracțiunile care conțin produs, se combină, și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând 12,17 g de 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă, cu punct de topire 112-114 °C. Spectrul RMN constă în structura produsă.

Etapa F: *2-(formil-5-metilfenoxi)propionat de metil.* Un amestec de 6,0 g (44,1 mmoli) de 4-metilsalicilaldehidă, 7,31 g (52,9 mmoli) de carbonat de potasiu, și 8,02 g (52,9 mmoli) de 2-brompropionat de metil, în 50 ml de 2-butanonă, se încălzește la 70 °C, timp de aproximativ 17 h. Amestecul este apoi filtratul și filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un ulei galben deschis. Acest ulei

se plasează pe coloană cu silica gel și se eluează mai întâi cu dietil eter/eter de petrol (25:75) și apoi cu dietil eter. După ce fracțiile care conțin produsul, se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, se recuperează 8,2 g de 2-(2-formil-5-metilfenoxi)propionat de metil sub forma unui solid alb, cu punct de topire 65-69 °C. Spectrele RMN și IR confirmă structura propusă.

Etapa G: *2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil.* La o soluție de 7,89 g (35,5 mmoli) de 2-(2-formil-5-metilfenoxi)-propionat de metil, în 20 ml de metanol, răcit la 5 °C, adaugă o soluție de 0,1 g (1,8 mmoli) de metoxid de sodiu în 20 ml de metanol. În timp ce temperatura se menține între 0 °C și 5 °C, 0,3 g (9,4 mmoli) de borohidrură de sodiu și se adaugă la reacție, pe o perioadă de 10 min. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei, unde este agitat timp de 2 h. La sfârșitul acestei perioade, amestecul de reacție se toarnă în 75 ml de acid clorhidric 0,25 N. Acest amestec se extrage de două ori cu clorură de metilen. Extractele combinate se spală cu o soluție saturată de clorură de sodiu, se usucă pe sulfat de magneziu, și se filtrează. Filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un ulei incolor. Acest ulei se plasează pe o coloană cu silica gel și se eluează mai întâi cu clorură de metilen/acetat de etil (95/5) și apoi cu aceeași soluție (90/10). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, se izolează 5,76 g de 2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil sub forma unui ulei incolor. Spectrele RMN și IR confirmă structura propusă.

Etapa H: *2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil.* O soluție de 2,2 g (9,8 mmoli) 2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil în 10 ml de clorură de metilen uscată se adaugă la o soluție incoloră de 1,28 g (10,8 mmoli) de clorură de tionil împreună cu 5 picături de piridină în 10 ml de clorură de metilen uscată pe o perioadă de 10 min. Acest amestec se încălzește la reflux timp de o oră și apoi se toarnă în 50 ml de apă. Fazele se separă, și faza apoasă se extrage de trei ori cu clorură de metilen. Aceste extracte se combină cu faza organică, care se spală de trei ori cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și o dată cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un ulei galben. Acest ulei se plasează pe o coloană cu silica gel și se eluează cu clorură de metilen. După ce fracțiile care conțin produsul se combină și solventul se evaporă la presiune redusă, se recuperează 2,06 de metil 2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat sub forma unui ulei incolor. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa I: *2[-2-[4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]-propionat de metil.* Un amestec de 0,5 g (1,9 mmoli) de 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă, 0,39 g (2,8 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru și 0,92 g (3,8 mmoli) de 2-(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil în 20 ml de N,N-dimetilformamidă se încălzește la 90 °C, timp de aproximativ 17 h. La sfârșitul acestei perioade amestecul se toarnă peste gheață, și amestecul care rezultă, se extrage cu acetat de etil.

Extractul se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un ulei portocaliu. Acest ulei se plasează pe o coloană cu silica gel și se eluează mai întâi cu clorură de metilen și apoi cu clorură de metilen/acetat de etil (97,5/2,5). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă se recuperează 0,82g de 2[-2-[4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]-propionat sub forma unui ulei galben. Spectrele RMN și IR confirmă structura propusă. RMN: 1,60 (d, 3H, J_{HH}=8,0 Hz); 2,30 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,84 (q, 1H, J_{HH}=8,0 Hz); 5,16 (dd, 2H, J_{HH}=10,0 Hz); 6,56 (s, 1H); 6,78-7,32 (m, 6H).

Exemplul 2. *2-[2-[-fluor-4-(3,4,5,6-tetrahidro-1-ftalimidil)fenoximetil]-5-clorfenoxi]propionat de metil. (Compusul 27)*

Etapa A: *Sinteza 4-amino-3-fluorfenolului.* La un amestec de 10 g (64 mmoli) de 3-fluor-4-nitrofenol în 100 ml de acid acetic și 10 ml de apă, încălzit la 50 °C, se adaugă 10 g (179 mmoli) de pulbere de fier în mici porțiuni pe timpul unei perioade de 35 min. Amestecul de reacție agitat se încălzește la 50 °C timp de3 h, după care se răcește și se filtrează. Filtratul se folosește în Etapa B fără altă purificare.

Etapa B: *N-(2-fluor-4-hidroxifenil)-3,4,5,6-tetrahidroftalimidă.* Filtratul din Etapa A se amestecă cu 9,74 g (64 mmoli) de anhidridă 3,4,5,6-tetrahidroftalică, și amestecul se încălzește la reflux, timp de aproximativ 64 de h. La sfârșitul acestei perioade, soluția maro închis se toarnă pe gheață și se extrage succesiv cu acetat de etil și dietil eter. Extractele se combină, se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Solventul se evaporă la presiune redusă din filtrat, lăsând ca filtrat un ulei maro închis. Acesta se plasează pe o coloană cu silica gel și se eluează cu clorura de metilen/acetat de etil (95/5). După ce fracțiile care conțin produsul se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, 14,71 g de N-(2-fluor-4-hidroxifenil-3,4,5,6-tetrahidroftalimidă se recuperează sub forma unui solid portocaliu, punct de topire 132-136 °C. Spectrul RMN confirmă structura propusă.

Etapa C: *Metil-2-(5-clor-2-formilfenoxi)-propionat.* Un amestec de 22 g (141 mmoli) de 4-clorsalicilaldehidă, 30 g (220 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru și 39 g (184 mmoli) de 2-brompropionat de metil în 120 ml de N,N-dimetilformamidă se încălzesc la 80 °C timp de aproximativ 17 h. La sfârșitul acestei perioade, amestecul de reacție se toarnă peste gheață și se extrage succesiv cu dietil eter și acetat de etil. Extractele combinate se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidridu și se filtrează. Solvenții se evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu cântărind 20 g. Acest reziduu se purifică plasându-l pe coloana cu silicagel și eluând cu dietil eter/eter de petrol (25/75). După ce fracțiile care conțin produsul se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, 0,23 g de (5-clor-2-formilfenoxi)-propionat de metil se izolează sub forma unui lichid galben. În mod similar, celelalte fracțiuni se combină și se evaporă, dând 1,69 g de 2-(3-clor-2-formilfenoxi)-propionat de metil sub forma unui lichid galben. Spectrele RMN ale celor doi compuși concordă cu structurile produse ale fiecăruia. Această reacție se repetă de câteva ori.

Etapa D: *2-(5-clor-2-hidroximetilfenoxi)-propionat metil.* La o soluție de 0,1 g (18 mmoli) de metoxid de sodiu în 20 ml de metanol care este răcit la 5 °C, se adaugă o soluție de 8,0 g de 2-(5-clor-2-formilfenoxi)-propionat de metil în 200 ml de metanol. În timp ce temperatura se menține între 0 °C și 5 °C, la acest amestec se adaugă 0,5 g (13 mmoli) de borhidrură de sodiu. Această adăugare necesită 10 min, timp în care se degajă gaz. Acestă soluție este lăsată să se încălzească până la temperatura camerei, unde se agită timp de 4 h. La sfârșitul acestei perioade amestecul de reacție se toarnă în 100 ml de acid clorhidric 0,25 N. Acest amestec se extrage cu clorură de metilen. Extractul se spală cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu,se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un ulei galben. Acest ulei se plasează pe o coloană de silicagel și se eluează cu clorură de metilen/acetat de etil (95/5). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, 4,42 g de 2-(5-clor-2-hidroximetilfenoxi)-propionat de metil se izolează sub forma unui ulei portocaliu, care apoi se solidifică, cu punct de topire 51-52 °C.

Etapa E: *2-(2-clormetil-5-clorofenil)-propionat de metil.* Prin metoda din exemplul (1), etapa H, 1,0 g (3,8 mmoli) de 2-(5-clor-2-hidroximetilfenoxi)-propionat de metil și 0,5 g (4,2 mmoli) de clorură de tionil reacționează cu 20 ml de clorură de metilen. După purificare 0,88 g de 2-clormetil-5-clorfenoxi)-propionat de metil se izolează sub forma unui lichid galben. Spectrul RMN confirmă structura.

Etapa F: *2-[-2[-3-fluor-4-[3,4,5,6-tetrahidro-1-ftalimidil]fenoximetil]-5-clorfenoxi]-propionat de metil.*

Prin metoda din exemplul (1), etapa I, 0,5 g (1,9 mmoli) de N-(2-fluor-4-hidroxifenil)-3,4,5,6-tetrahidroftalimidă, 0,88 g (9,4 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-clorfenoxi)-propionat de metil și 0,39 g (2,8 mmoli) de carbonat de potasiu reacționează în 200 ml de 2-butanonă. După purificare se izolează 0,58 g de 2-/-2/-3-fluor-4-/3,4,5,6-tetrahidro-1-ftalimidil)fenoximetil/-5-clorfenoxi/-propionat de metil se izolează sub forma unui solid galben cu punct de topire 110-112 °C. Spectrele RMN și IR confirmă structura propusă. RMN: 1,64 (d, 3H, J_{HH}=8 Hz); 1,80 (bs, 4H); 2,40 (bs, 4H); 3,78 (s, 3H); 4,84 (q, 1H, J_{HH}=8 Hz); 5,14 (s, 2H); 6,78-7,38 (m, 6H).

Exemplul 3. *2-[-2[-3-fluor-4-[1-(1-metiletil)-imidazolidin-2,4-dion-3-il]fenoximetil]-5-clorfenoxi]-propionat de metil. (Compusul 44)*

Etapa A: *Izocianat de 2-fluor-4-metoxifenil.* La o soluție de 13,75 g (96,7 mmoli) de 2-fluor-4-metoxianilină în 120 ml de toluen se adaugă încet timp de 30 min o soluție de 19,13 g (96,7 mmoli) de triclormetil clorformiat în 30 ml de toluen. În timpul adăugării temperatura crește până la 35 °C. Amestecul de reacție se agită fără încălzire externă timp de 30 de min și apoi se încălzește la reflux, timp de aproximativ 17 h. La sfârșitul acestei perioade solventul este îndepărtat prin distilare, lăsând izocianat de 2-fluor-4-metoxifenil sub forma unui lichid purpuriu, care este imediat folosit în etapa B.

Etapa B: *N-(2-fluor-4-metoxifenil)-N'-etoxicarbonilmetiluree.* O soluție de izocianat de 2-fluor-4-metoxifenil, care are 16,2 g (96,7 mmoli) din etapa A, 13,5 g

(96,7 mmoli) de clorhidrat de etil ester al glicinei în 100 ml de cloroform se plasează într-un vas, și o soluție de 9,28 g (96,7 mmoli) de trietilamină în 25 ml de cloroform se adaugă pe o perioadă de 20 min. În timpul adăugarii temperatura crește la 38 °C. După completarea adăugarii, amestecul de reacție se agită la temperatura camerei timp de trei h și apoi se toarnă într-un amestec de heptan și apă. Prin filtrare, N-(2-fluor-4-metoxifenil)-N'-etoxicarbonilmetilurea se izolează din acest amestec sub forma unui solid purpuriu cu punct de topire 158-159 °C. Faza organică a filtratului se separă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Solventul se evaporă din filtrat la presiune redusă, lăsând ca reziduu un solid purpuriu. Acest solid se recristalizează din acetat de etil/eter de petrol. Solidul recristalizeazat este plasat pe o coloana de silica gel și se eluează succesiv cu clorură de metilen, clorură de metilen/acetat de etil (90/10) și în final clorură de metilen/acetat de etil (75/25). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, N-(2-fluor-4-metoxifenil)-N'-etoxicarbonil-metiluree adițional se izolează sub forma unui solid purpuriu cu punct de topire 158-159 °C. Randamentul total de, N-(2-fluor-4-metoxifenil)-N'-etoxicarbonil-metiluree are 17,33 g. Spectrele RMN ale acestor solide confirmă structura propusă.

Etapa C: *1-(1-metiletil)-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazolin-2,4-dionă.*

O soluție de 17,02 g (63 mmoli) de, N-(2-fluor-4-metoxifenil)-N'-etoxi-carbonil-metiluree în 50 ml de N,N-dimetilformamidă se adaugă în picături la o suspensie de 2,65 g (66,2 mmoli) de hidrură de sodiu în 30 ml de N,N-dimetilformamidă, pe o perioadă de 20 min. Degajarea gazului și o ușoară creștere în temperatură apar în timpul adiției. Acest amestec se agită la temperatura camerei timp de 45 de min, timp în care devine o soluție omogenă. La această soluție se adaugă în picături, pe o perioadă de 15 min, o soluție de 21,42 g (126 mmoli) de 2-iodpropan și 10 ml de N,N-dimetilformamidă. Temperatura crește la 38 °C în timpul periodei de adiție. Amestecul de reacție se agită timp de aproximativ 65 de h, apoi se toarnă gheață și se extrage cu dietil eter. Extractele se spală de două ori cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Filtratul se evaporat la presiune redusă, lăsând un ulei portocaliu ca reziduu. Acest ulei se plasează pe o coloană cu silica gel și se eluează succesiv cu amestecuri de (97,5/2,5) și (95/5) de clorură de metilen și acetat de etil. După ce fracțiile care conțin produsul se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, 585 g de 1-(1-metiletil-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazoldin-2,4-dionă se izolează sub forma unui solid portocaliu cu punct de topire 88-90 °C.

Etapa D: *1-(1-metiletil-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazoldin-2,4-dionă.*

O soluție 1M de tribromură de bor în 41,6 ml (41,6 mmoli) de clorură de metilen se răcește la -20 °C. În timp ce se menține această temperatură, o soluție de 5,35 g (20,8 mmoli) de 1-(1-metiletil-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazoldin-2,4-dionă în 25 ml de clorură de metilen se adaugă la reacție pe o perioadă de opt min. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei, unde se agită timp de aproximativ 17 h. La sfârșitul acestei perioade amestecul de reacție se toarnă pe

gheață, și amestecul cu două faze care rezultă se filtrează. Faza organică se separă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând ca reziduu un solid negru. Acest solid se recristalizează din acetat de etil/eter de petrol, pentru a da 3,25 g de 1-(1-metiletil-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazoldin-2,4-dionă, un solid de culoarea bronzului cu punct de topire 190-192 °C. Spectrele RMN și IP concordă cu structura propusă.

Etapa E: *2-[2-[3-fluor-4-[1-(1-metiletil)-imidazoldin-2,4-dionă-3-il]-fenoximetil]-5-clorfenoxi]propioanat de metil.* Prin metoda din exemplul (1), etapa I, 0,6 g (2,4 mmoli) de 1-(1-metiletil-3-(2-fluor-4-metoxifenil)-imidazoldin-2,4-dionă, 1,24 g (4,8 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-clorfenoxi)-propionat de metil (exemplul 2, etapa E) și 0,5 g (3,6 mmoli) de carbonat de potasiu reacționează în 25 ml de 2-butanonă. După purificare se izolează 1,04 g metil-2-[2-[3-fluor-4-/-1-(1-metiletil)-imidazoldin-2,4-dion-3-il]fenoximetil]-5-clorfenoxi]propionat - sub forma unui ulei galben. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN: 1,24 (d, 6H, J_{HH}=8 Hz); 1,64 (d, 3H, J_{HH}= 8 Hz); 3,68 (s, 3H); 3,96 (s, 1H); 4,44 (septet, 1H, J_{HH}=8 Hz); 5,04 (q, 1H, J_{HH}=8 Hz); 5,24 (s, 2H); 6,80-7,34 (m, 5H).

Exemplul 4. *2-[2-[4-[1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5-tetrazol-5-on-1-il]-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]propionat de metil. (Compusul 64)*

Etapa A: *4-fluorfenilmetil-3-fluor-4-nitrofenil eter* Un amestec de 10 g (63 mmoli) de 3-fluor-4-nitrofenil, 17 g (90 mmoli) de clorură de fluorfenilmetil și 12,42 g (90 mmoli) de carbonat de potasiu în 80 ml de metiletilcetonă, se încălzește la 70 °C timp de aproximativ 17 h și se agită. Amestecul de reacție se răcește apoi și se filtrează și filtratul se evaporă la presiune redusă lăsând 13,1 g de 4-fluormetil-3-fluor-4-nitrofenil eter sub forma unui solid cu punct de topire 90-91 °C.

Etapa B: *4-fluorfenilmetil-4-amino-3-fluorfenil eter.* O soluție de 11 g (41 mmoli) de 4-fluorfenilmetil-3-fluor-4-nitrofenil eter în 100 ml de acid acetic glacial și 10 ml de apă se încălzește până la 50 °C. La această soluție fierbinte se adaugă 10 g (180 mmoli) de pulbere de fier. Amestecul de reacție este lăsat să se răcească la temperatura camerei , unde se agită timp de încă o oră. Amestecul de reacție se filtrează printr-un strat ajutător de filtrare Celită (R), și stratul de Celită se spală apoi cu acetat de etil și 200 ml de apă. Soluțiile de spălare și filtratul se combină, și faza organică se separă. Faza organică se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează și solventul se evaporă la presiune redusă lăsând ca reziduu un ulei închis la culoare. Acest ulei se plasează pe o coloană de silica gel și se eluează cu clorură de metilen. Fracțiile care conțin produs, se combină și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând 0,8 g de 4-fluorfenilmetil-4-amino-3-fluorfenil eter sub forma unui solid cu punct de topire 42-43 °C.

Etapa C: *izocianatul de 4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil.* La o soluție de 6,5 g (27,6 mmoli) de 4-fluorfenilmetil-4-amino-3-fluorfenil eter în toluen, agitată la temperatura camerei, se adaugă încet 3,95 g (20 mmoli) de clorformiat de triclormetil. În timpul adiției se formează un precipitat dens. La terminarea adiției, amestecul de reacție se agită timp de o oră la temperatura camerei și apoi la reflux

timp de aproximativ 17 h. Toluenul este îndepartat prin distilare, lăsând 7,1 g de izociant de 4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil.

Etapa D: *1-[4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil]-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-onă.* Un amestec de 7,1 g (27 mmoli) de izocianat de 4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil și 7,0 g (60 mmoli) de trimetilsilil azidă se încălzește la reflux, timp de aproximativ 17 h. Soluția este apoi lăsată să se răcească la temperatura camerei înainte de a fi turnată pe gheață. Se formează un solid care este recuperat prin filtrare. Solidul se usucă, lăsând 8,08 g de 1-/4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil/-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-onă cu punct de topire 171-172 °C.

Etapa E: *1-[4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil]-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă.* Un amestec de 7,0 g (23 mmoli) de 1-/4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil/-1,4-dihidro-5H-tetrazol-5-onă, 4,23 g (30 mmoli) de 1-brom-3-fluorpropan și 4,14 g (30 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 60 ml de N,N-dimetilformamidă se încălzește la 70 °C timp de aproximativ 17 h. Amestecul este lăsat să se răcească la temperatura camerei înainte de a fi turnat pe gheață. Solidul format este îndepărtat prin filtrare și uscat. Acest solid este plasat apoi pe o coloană de silica gel și este eluat cu clorură de metilen. Fracțiile care conțin produsul se combină și solvenții se evaporat la presiune redusă, lăsând 6,35 g de 1-/4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluor-fenil/-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă cu punct de topire 86-88 °C.

Etapa F: *1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă.* La o soluție de 5,6 g (15,3 mmoli) de 1-/4-(4-fluorfenilmetoxi)-2-fluorfenil/-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă în 60 ml acid acetic glacial se adaugă 5 ml de acid bromhidric 49 %. Acest amestec este încălzit la reflux timp de 90 de min, după care este răcit la temperatura camerei. Amestecul de reacție este turnat pe gheață, și soluția apoasă care rezultă, se extrage cu dietil eter. Extractul combinat se usucă pe sulfat de magneziu, se filtrează, și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând 4,35 g de 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă ca reziduu.

Etapa G: *2-[2-[4-[1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-on-1-il]-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul (1), etapa I, 0,85 g (3,3 mmoli) de 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-onă și 1,21 g (5 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-metilfenoxi)-propionat de metil (Exemplul 1, etapa H) reacționează în prezența a 0,7 g (5 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 60 ml de N,N-dimetilformamidă, dând 0,42 g de 2-[2-[4-[1,4-dihidro-4-(3-fluorpropil)-5H-tetrazol-5-on-1-il]-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]propionat de metil sub forma unui ulei. Spectrul RMN confirmă structura propusă. RMN: 1,64 (d, 3H, J_{HH}=8 Hz); 2,2-2,4 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,18 (t, 2H, J_{HH}=8 Hz); 4,50-4,64 (d t, 2H, J_{HH}= 8 Hz, J_{HF}=45 Hz); 4,84 (q, 1H, J_{HH}=8 Hz); 5,20 (q, 2H, J_{HH}=8 Hz); 6,58-7,40 (m, 6H).

Exemplul 5. *2-[2-[4-(3-clor-4,5,6,7-tetrahidroimidazol-2-il)-3-fluorfenoximetil]-5-clorfenoxi]-propionat de metil. (Compusul 66)*

Etapa A: *2-fluor-4-metoxifenilhidrazină*. Cu o agitație puternică, 9,15 g (65 mmoli) de 2-fluor-4-metoxianilină se adaugă la 60 ml de acid clorhidric concentrat care este răcit la -10 °C. O soluție de 4,83 g (70 mmoli) de azotit de sodiu în 30 ml de apă, se adaugă încet în picături, în timp ce temperatura este menținută la, sau sub -10 °C. La completarea adăugării, amestecul de reacție se agită la -10 °C timp de o oră, după care se adaugă 33,85 g (150 mmoli) de dihidrat de clorură de staniu (II) în 50 ml de acid clorhidric concentrat se adaugă încet, în picături, în timp ce temperatura este menținută sub -5 °C. După ce amestecul de reacție este agitat timp de o oră, în timp ce se încălzește la temperatura camerei, produsul brut se filtrează din amestec și se dizolvă în 250 ml de apă. Această soluție este făcută în principiu cu hidroxid de sodiu 4N și se extrage cu clorură de metilen. Extractele combinate se usucă pe sulfat de sodiu anhidru și se filtrează. Filtratul se plasează pe o coloană de silica gel și se eluează cu clorură de metilen pentru a îndepărta impuritățile colorate și apoi cu acetat de etil pentru a obține produsul dorit. Solventul se evaporă la presiune redusă pentru a da 6,30 g de 2-fluor-4-metoxifenilhidrazină. Spectrele RMN confirmă structura propusă.

Etapa B: 2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-onă. La o soluție de 6,28 g (40 mmoli) de 2-fluor-4-metoxifenilhidrazină în 200 ml de toluen, se adaugă după agitare 6,82 g (40 mmoli) de 2-ciclohexanoncarboxilat de etil. Acest amestec se încălzește la reflux sub o atmosferă de azot, în timp ce apa este îndepărtată cu un dispozitiv Dean-Stark. După ce toată apa este îndepărtată amestecul de reacție este lăsat să se răcească și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu care se dizolvă apoi în acid acetic. Această soluție se încălzește la reflux timp de aproximativ 16 h, după care solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu. Acest reziduu se dizolvă în toluen, care se evaporă de asemenea la presiune redusă. Reziduul se dizolvă în acetat de etil și se plasează pe o coloană de silica gel și se eluează cu acetat de etil. O încercare de a cristaliza produsul dizolvându-l în dietil eter după ce acetatul de etil s-a evaporat nu a fost încununată cu succes. După ce solventul se evaporă din acest produs, este încălzit din nou la reflux în acid acetic și este lăsat să se răcească la temperatura camerei, unde soluția se agită timp de 48 h. Solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu de 4,32 g. Încă două fracții cântărind 0,80 g și 2,75 g se recuperează extrăgând amestecul de reacție înainte ca solventul să se evaphze. Spectrul RMN al reziduului arată că este un amestec de 2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-3-onă și 2-fluor-4-metoxifenilhidrazona acidului 2-ciclohexanoncarboxilic.

Etapa C: *3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol*. 4,32 g de reziduu din etapa B, se amestecă la temperatura camerei cu 5,37 g (35 mmoli) de oxiclorură de fosfor până când are loc dizolvarea completă. La acest punct amestecul de reacție se încălzește la reflux sub azot timp de o oră. Oxiclorura de fosfor

se evaporă din amestecul de reacție la presiune redusă, lăsând un reziduu de 1,50g. Acest reziduu, împreună cu un reziduu similar de 0,30 g dintr-un experiment anterior, se plasează pe o coloană de silica gel și se eluează cu hexan/acetat de etil (4:1). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă se izolează 0,50 g de 3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol. RMN-ul confirmă structura propusă.

Etapa D: *3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol.*

O soluție 1N de 18 ml (18 mmoli) de tribromură de bor în clorură de metilen se diluează cu 17 ml de clorură de metilen și apoi se răcește sub -10 °C sub o atmosferă de azot. O soluție de 3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol în 25 ml de clorură de metilen se adaugă în în picături menținând temperatura sub -10 °C. După terminarea adiției, amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei, la care este agitat timp de 16 h. Amestecul se toarnă apoi în apă rece ca ghiața, și amestecul care rezultă se agită timp de 30 min. Amestecul se filtrează și filtratul se trece printr-o coloană scurtă de silica gel. Faza organică se separă, se usucă pe sulfat de sodiu anhidru, și se filtrează. Solventul se evaporă din filtrat la presiune redusă, lăsând 0,60 g de 3-clor-2-(2-fluor-4-metoxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol sub forma unui solid aproape alb cu punct de topire 214-216 °C. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa E: *2-[2-[4-(3-clor-4,5,6,7-tetrahidroindazol-2-il)-3-fluor-fenoximetil]-5-clorfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul I, etapa I, 0,49 g (1,6 mmoli) de 3-clor-2-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4,5,6,7-tetrahidroindazol și 0,52 g (2 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-clorfenoxi)propionat de metil. (Exemplul 2, etapa E) reacționează în prezența a 0,41 g (3 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 30 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 0,64 g de 2-/2-/4-(3-clor-4,5,6,7-tetrahidro-indazol-2-il)-3-fluor-fenoximetil/-5-clorfenoxi/propionat de metil sub forma unui sirop. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN: 1,64 (d, 3H, J_{HH}=8 Hz); 1,82 (m, 4H); 2,50 (t, 2H, J_{HH}=4 Hz); 2,68 (t, 2H, J_{HH}=4 Hz); 3,76 (s, 3H); 4,82 (q, 1H, J_{HH}=8 Hz); 5,18 (s, 2H); 6,78-7,40 (m, 6H).

Exemplul 6. *2-[2-[-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dion-2-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]propionat de metil. (Compusul 70)*

Etapa A: *4-izopropoxi-2-fluoranilină.* Un vas agitat care conține 350 ml de acid acetic se încălzește la 80-85 °C într-o atmosferă de azot. În acest vas se adaugă 39,1 g (700 mmoli) de pulbere de fier, și acest amestec se agită timp de o oră. O soluție de 4-izopropoxi-2-fluornitrobenzen în 250 ml, se adaugă la amestec sub forma de picături. La terminarea adiției, amestecul de reacție se încălzește la 80-85 °C timp de o oră. După ce se răcește la sub 40 °C, amestecul se filtrează, și solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu. Acest reziduu se dizolvă într-un amestec de apă și dietil eter. Stratul organic se separă și se spală succesiv cu soluții apoase saturate de bicarbonat de sodiu și clorură se sodiu. Se usucă apoi pe sulfat de magneziu anhidru, se filtrează printr-o coloană scurtă de silica gel și solventul se

evaporă la presiune redusă, lăsând un reziduu impur care conține cantități semnificative de acetamidă pe lângă produsul dorit. Acest reziduu se suspendă în 500 ml de acid clorhidric 2N timp de o oră. Amestecul de acid clorhidric se extrage cu dietil eter, și cele două faze se separă. Soluția apoasă de hidroxid de sodiu se adaugă la soluția apoasă de clorhidrat până când devine bazică. Soluția bazică se extrage cu dietil eter, și extractul se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Dupa evaporarea solventului la presiune redusă, reziduul se recristalizează din dietil eter/eter de petrol pentru a da 16,9 g de 4-izopropoxi-2-fluoranilină sub forma unui ulei care pe măsură ce stă se închide la culoare. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa B: *Malonildiuretan.* Cu un mojar și pistil se macină 10,4 g (100 mmoli) de acid malonic și 18,0 g (210 mmoli) de carbamat de etil până la o pulbere fină. Această pulbere se plasează într-un vas și se adaugă 16,0 ml (167 mmoli) de oxiclorură de fosfor. Acest amestec se încălzește la 80 °C până când degajarea gazului încetează. După ce amestecul de reacție se răcește la temperatura camerei, se adaugă 210 ml de apă. Când amestecul sticlos devine fluid, se extrage cu acetat de etil. Extractele combinate se spală succesiv cu soluții apoase saturate de bicarbonat de sodiu și clorura de sodiu și apoi se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Soluția se filtrează printr-o coloană scurtă de silica gel, care apoi se eluează cu acetat de etil. Solventul se evaporă apoi la presiune redusă, lăsând o masa cristalină de malonildiuretan care cântărește 10,62 g. Spectrele RMN concordă cu structura propusă.

Etapa C: *2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)hidrazone-malonildiuretan.* Un amestec de 5,92 g (35 mmoli) de 4-izopropoxi-2-fluoranilină, 10,6 g (43 mmoli) de maloniluretan și 42,02 g (500 mmoli) de acetat de sodiu se suspendă în 1000 ml de apă cu agitare puternică. La această suspensie se adaugă 25 ml de acid clorhidric 12 N. Amestecul de reacție se răcește la 10 °C, și în timp ce această temperatură se menține se adaugă încet, o soluție de 2,42 g (35 mmoli) de azotit de sodiu în 25 ml de apă. Amestecul de reacție se lasă să se încălzească ușor până la temperatura camerei unde se agită sub o atmosferă de azot timp de aproximativ 16 h. În timpul acestei perioade se formează un solid galben care precipită. Amestecul se filtrează, și solidul galben se spală succesiv cu apă și dietileter. După ce se usucă, 9,2 g de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-hidrazonmalonildiuretan se izolează sub forma unui solid galben. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa D: *Acidul 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-3,5-dion-6-carboxilic.* La o soluție agitată de 8,94 g (21 mmoli) de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-hidrazonmalonildiuretan în 125 ml de etanol și 125 ml de tetrahidrofuran se adaugă 75 ml (134 mmoli) de hidroxid de potasiu apos, formând inițial un precipitat, care apoi se dizolvă. După ce acest amestec se agită timp de 30 min, la temperatura camerei, se adaugă 300 ml de acid clorhidric 11,7 N agitând cu grijă. Tetrahidrofuranul se evaporă la presiune redusă, și reziduul se extrage apoi cu acetat de etil. Extractele combinate se tratează cu cărbune decolorant, se usucă pe sulfat de magneziu

anhidru, și se filtrează printr-o coloană scurtă de silica gel, care este apoi eluată cu acetat de etil. Solventul se evaporă din filtrat, dând 4,7 g de acid 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-3,5-dion-6-carboxilic cu formă amorfă. Spectrele RMN concordă cu structura propusă.

Etapa E: *2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-3,5-dionă.* O soluție de 4,7 g (15,2 mmoli) de acid 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-3,5-dion-6-carboxilic în 5 ml de acid mercaptoacetic se încălzește la 140-145 °C timp de2 h într-o atmosferă de azot. După ce acest amestec se răcește, se toarnă 150 ml de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu cu agitare puternică. La acest ametec se adaugă un volum egal de acetat de etil, și straturile care rezultă se separă. Stratul organic se spală de două ori cu 150 ml de soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și o dată cu 150 ml de soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Soluția organică se usucă pe urmă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând un sirop care cristalizează într-un solid galben-portocaliu când stă. Acest solid este recristalizat din acetat de etil/ eter de petrol (1:1), dând 0,6 g de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-2,5-dionă sub forma unui solid galben. RMN-ul confirmă structura propusă. Acestă reacție se repetă pentru a obține material adițional pentru reacția următoare.

Etapa F: *2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă.*
O soluție de 3,25 g (12,3 mmoli) de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-1,2,4-triazin-3,5-dionă în 30 ml de N,N-dimetilformamidă se adaugă la o suspensie de 0,5 g (12,5 mmoli) de hidrură de sodiu în 30 ml de N,N-dimetilformamidă la temperatura camerei. Când degajarea gazului încetează, 3,55 g (25 mmoli) de iodmetan se adaugă într-o porțiune. Acest amestec se agită timp de o oră, fără încălzire, după care se toarnă în 300 ml de acid clorhidric diluat. Amestecul se extrage de mai multe ori cu dietil eter și extractele se combină. Extractul de eter se spală succesiv cu apă și cu o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Se usucă pe urmă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează printr-o coloană de silica gel. Solventul se evaporă la presiune redusă, lăsând 2,8 g de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă sub forma unui sirop. Spectrele RMN confiră structura propusă.

Etapa G: *2-(4-hidroxi-2-fluormetil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă.* Acid sulfuric concentrat, 5 ml, care se răcește la 0-5 °C se amestecă cu 0,8 g (10 mmoli) de 2-(4-izopropoxi-2-fluorfenil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă răcită la 0 °C. Amestecul se menține la 0 °C, timp de 10 min, timp în care devine omogen. Amestecul apoi se toarnă în apă cu gheață, și amestecul care rezultă se extrage cu acetat de etil. Extractul se spală succesiv cu o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu și o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu. Extractul se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Solventul se evaporă din filtrat la presiune redusă, lăsând un reziduu. Acest reziduu se plasează pe coloană de silicagel și se eluează cu acetat de etil/hexan (1:1). După ce fracțiile care conțin produs se combină și solvenții se evaporă la presiune redusă, 1,38 g de 2-(4-hidroxi-2-fluorfenil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă sunt recuperați sub forma unui sirop. RMN-ul confirmă structura propusă.

Etapa H: *2-[2-[-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dion-2-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa I, 0,47 g (2 mmoli) de 2-(4-hidroxi-2-fluorfenil)-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dionă și 0,73 g (3 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-metilfenoxi)propionat de metil reacționează în prezența a 0,41 g (3 mmoli) de carbonat de potasiu anhidridru în 30 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 0,70 g de 2-/2-/-4-metil-1,2,4-triazin-3,5-dion-2-il)-3-fluorfenoximetil/-5-metilfenoxi-/propionat de metil sub forma unui sirop. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN 1,60 (d, 3H, J_{HH}=8,0 Hz); 2,30 (s, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,84 (q, 1H, J_{HH}=8,0 Hz); 5,18 (d d, 2H, J_{HH}=10 Hz); 6,58 (s, 1H); 6,8-7,3 (m, 5H); 7,54 (s, 1H).

Exemplul 7. *2-[2-[-4(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi-]propionat de metil. (Compusul 72)*

Etapa A: *clorură de 4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenilsulfonil.* Un amestec de 2,02 g (7,8 mmoli) de 1-(2-fluor-4-aminofenil)-4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă (Exemplul 1 etapa D) în 20 ml de acid clorhidric se răcește la 0 °C și 0,55 g (8,4 mmoli) de azotit de sodiu în 5 ml de apă se adaugă încet în timp ce temperatura este menținută la 0-5 °C. Soluția galbenă este agitată la temperatura camerei timp de 2 h. Între timp se prepară o soluție de 1,08 g (8 mmoli) de clorură de cupru (II) în 5 ml de apă și 20 ml de acid acetic și dioxid de sulf este introdus în soluție până când aceasta este saturată, timp de zece min. După ce este agitată timp de 2 h, soluția galbenă se adaugă încet la soluția saturată cu dioxid de sulf. Amestecul devine verde și se formează un precipitat galben. În timpul adiției, temperatură crește până la 32 °C. Amestecul de reacție se agită timp de 1 oră la temperatura camerei și apoi se toarnă pe gheață. Solidul galben pal care se formează se izolează prin filtrare, rezultând 1,86 g de clorură de 4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluor-fenilsulfonil. Spectrele RMN concordă cu structura propusă. Această reacție se repetă pentru a obține produs adițional pentru reacțiile următoare.

Etapa B: *4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluortiofenol.* Acid clorhidric gazos se introduce într-un amestec de 3,29 g (14,6 mmoli) de clorură de staniu (II) în 40 ml de acid acetic, timp de aproximativ 5 min, transformându-se într-uo soluție limpede. Această soluție este apoi încălzită la 85 °C, și o soluție fierbinte de 1,66 g (4,85 mmoli) de clorură de 4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenilsulfonil se adaugă la prima soluție. Acest amestec de reacție este încălzit la 85 °C timp de 45 de min. După răcire la temperatura camerei, soluția galbenă care rezultă se toarnă în 120 ml de acid clorhidric. La acest amestec se adaugă 100 ml dintr-o soluție apoasă saturată de clorură de sodiu, și amestecul care rezultă se extrage cu acetat de etil, dar straturile nu se separă. Adaugarea unei soluții apoase saturate de clorură de sodiu efectuează o separare parțială. Stratul apos se extrage de încă două ori cu acetat de etil, dar toate extractele se combină. După evaporarea la presiune redusă, reziduul reține un miros de acid clorhidric. Se adaugă apă la reziduu, și acest amestec se extrage de trei ori cu acetat de etil. Extractele combinate se spală cu apă, se usucă pe sulfat de

magneziu anhidru, și se filtrează. După evaporarea solventului la presiune redusă, reziduul galben care rămâne se usucă în vid. Reziduul uscat se plasează pe o coloana de silica gel și este eluat cu clorură de metilen/acetat de etil (2:1). După ce se usucă în vid timp de mai multe h, se obțin 0,81 g de 4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluortiofenol sub forma unui sirop galben. Spectrele RMN concordă cu structura propusă. Această reacție se repetă pentru a obține produse adiționale pentru următoarele reacții.

EtapaC: *2-[2-[-4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il)-3-fluorfeniltiometil]-5-clorofenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa I; 1,35 g (4,9 mmoli) de 4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluortiofenol și 3,0 g (11 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-clorfenoxi)-propionat de metil (Exemplul 2, etapa E) reacționează în prezența a 1,02 g (7,4 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 75 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 0,54 g de 2-[2-[4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfeniltiometil]-5-clorofenoxi-]propionat de metil sub forma unui sirop galben. Spectrele RMN concordă cu structura propusă. RMN: 1,65 (d, 3H, J_{HH}=8,0 Hz); 2,44 (3, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,20 (d d, 2H, J_{HH}=13,o Hz); 4,78 (q, 1H, J_{HH}=8,0 Hz); 6,70-7,38 (m, 7H).

Exemplul 8. *2-[2-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]acetat de metil. (Compusul 75)*

Etapa A: *(2-formil-5-metilfenoxi)acetat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa F; 8,27 g (60 mmoli) de 4-metilsalicil-aldehidă și 11,15 g (73 mmoli) de bromacetat de metil reacționează în prezența a 10,1 g (73 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 150 ml acetonă, rezultând 11,47 g de (2-formil-5-metilfenoxi)acetat de metil sub forma unui solid alb cu punct de topire 63-64 °C. RMN-ul concordă cu structura propusă.

Etapa B: *(2-hidroximetil-5-metilfenoxi)acetat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa G 11,27 g (54 mmoli) de (2-formil-5-metilfenoxi)-acetat de metil reacționează cu 0,54 g (14 mmoli) de borhidrură de sodiu și 0,10 g (1,8 mmoli) de metoxid de sodiu în 30 ml de metanol, rezultând 9,41 g de (2-hidroximetil-5-metilfenoxi)acetat de metil sub forma unui ulei galben Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa C: *(2-clormetil-5-metilfenoxi)acetat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa H 9,21 g (44 mmoli) de (2-hidroximetil-5-metilfenoxi)acetat de metil reacționează cu 7,40 g (62 mmoli) de clorură de tionil și 5 picături de piridină în 50 ml de clorură de metilen, rezultând 5,57 g de (2-clormetil-5-metilfenoxi)acetat de etil sub forma unui lichid portocaliu.

Etapa D: *(2-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi/acetat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa I 2,0 g (7,7 mmoli) 1-(2-fluor-4-hidroxifeniș)-4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă, exemplul 1, etapa E și 3,53 g (15,1 mmoli) de (2-clormetil-5-metilenoxi)acetat de metil reacționează în prezența a 1,60 g (11,6 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 40 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 2,75 g de

[2-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]acetat de metil. Spectrul RMN confirmă structura propusă. RMN: 2,30 (s, 3H); 2,44 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 4,70 (s, 2H); 5,18 (s, 2H); 6,60-7,36 (m, 7H).

Exemplul 9. *2-[3-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]fenoxi]propionat. (Compusul 80)*

Etapa A: *metil 2-(3-formilfenoxi)propionat.* Prin metoda din exemplul 1, etapa F 10,0 g (81,9 mmoli) de 3-hidroxibenz-aldehidă și 16,0 g (98,2 mmoli) de metil 2-brompropionat reacționează în prezența a 13,6 g (98,3 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 50 ml N,N-dimetil-formamidă, rezultând 16,1 g de metil 2-(3-formilfenoxi)propionat sub forma unui lichid portocaliu. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa B: *metil 2-(3-formilfenoxi)propionat.* Prin metoda din exemplul 1, etapa G 15,7 g (76,1 mmoli) de metil 2-(3-formilfenoxi)propionat, 0,76 g (20 mmoli) de gorhidrură de sodiu și 0,10 g (1,8 mmoli) de metoxid de sodiu reacționează în 40 ml metanol, rezultând 15,6 metil 2-(3-formilfenoxi)propionat sub forma unui lichid galben. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa C: *2-(3-clormetilfenoxi)propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa H 1,98 g (9,5 mmoli) de 2-(3-hidroximetil-fenoxi)propionat de metil și 1,24 g (10,5 mmoli) de clorură de tionil reacționează în prezența a cinci picături de piridină în 40 ml de clorură de metilen, rezultând 1,93 g de metil 2-(3-clormetilfenoxi)propionat de metil sub forma unui lichid galben Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa D: *2-[3-[-4-(4-difluormetil-4,5-dihidro-3-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-fenoxi]propionat de metil.*

Prin metoda din exemplul 1, etapa I 1,0 g (3,8 mmoli) de 1-(2-fluor-4-hidroximetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă, exemplul 1, etapa F, și 1,72 g (7,6 mmoli) de 2-(3-clormetilfenoxi)propionat de metil reacționează în prezența a 0,79 g (5,7 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 25 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 1,54 g de 2-[3-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]fenoxi]propionat de metil. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN: 1,60 (d, 3H, J_{HH}=8,0 Hz); 2,44 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,78 (q, 1H, J_{HH}=8,0 Hz); 5,04 (s, 2H); 6,76-7,38 (m, 8H)

Exemplul 10. *2-[2-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-fenoxi]propionat de metil. (Compus 81)*

Etapa A: *2-(4-formilfenoxi)propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa F 10,0 g (81,9 mmoli) de 4-hidroxibenzaldehidă și 16,4 g (98,3 mmoli) de 2-brompropionat de metil reacționează în prezența a 13,6 g (98,3 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în N,N-dimetilformamidă, rezultând 12,2 g de 2-(4-formilfenoxi)propionat de metil sub forma unui lichid galben. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa B: *2-[4-hidroximetilfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa G 11,1 g (53,3 mmoli) de 2-(4-formilfenoxi)propionat de metil și 2,02 g (53,3 mmoli) de borhidrură de sodiu reacționează în metanol rezultând 9,31 g 2-(4-hidroximetilfenoxi)propionat de metil sub forma unui ulei galben. Spectrul RMN concordă cu structura propusă.

Etapa C: *2-[4-clormetilfenoxi]propionat de metil.* Un amestec de 2,19 g (10,4 mmoli) de 2-(4-hidroximetilfenoxi)propionat de metil și 3,0 g (82,3 mmoli) de acid clorhidric 36 %, se agită timp de 15 min, la temperatura camerei. Apoi amestecul de reacție se toarnă în apă cu gheață, și amestecul de reacție se extrage cu dietil eter. Extractele se combină și se spală succesiv cu apă și o soluție apoasă saturată de bicarbonat de sodiu. Extractul se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează, și solventul se evaporă din filtrat la presiune redusă, lăsând un lichid incolor. Acest lichid se plasează pe o coloană cu silicagel și se eluează cu clorură de metilen. După ce fracțiile care conțin produs se combină și solventul se evaporă la presiune redusă, 1,6 g de 2-(4-clormetilfenoxi)-propionat de metil se izolează substanțe forma unui lichid incolor. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa D: *2-[4-[4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil]-fenoxi]-propionat de metil.* Prin metoda din exemplu 1, etapa i, 0,50 g (1,9 mmoli) de 1-(2-fluor-4-hidroxifenil)-4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-onă (exemplul 1, etapa E) și 0,87 g (3,8 mmoli) de 2-(4-clormetilfenoxi)propionat de metil reacționează în prezența a 0,2 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxacicloactadican în 15 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 0,80 g de 2-/4-/4-(4-diflormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5(1H)-on-1-il)-3-fluorfenoximetil/fenoxi/propionat de metil substanțe forma unui solid incolor care se solidifică când stă, punct de topire 83-85 °C. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN: 1,60 (d, 3H, J=8,0 Hz); 2,44 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,78 (q, 1H, J=8,0 Hz); 4,90 (s, 2H); 6,78-7,38 (m, 8H).

Exemplul 11. *2-[2-[4-(8-tia-1,6-diazabiciclo[4,3,0]nonan-7-on-9-ilimino)-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]prpionat (Compusul 68)*

Etapa A: *2-[2-(3-fluor-4-nitrofenoximetil)-5-metilfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa I, 1,71 g (10 mmoli) de 3-fluor-4-nitro-fenol și 2,85 g (11 mmoli) de 2-(2-clormetil-5-metilfenoxi)propionat de metil reacționează în prezența a 1,66 g (12 mmoli) de carbonat de potasiu anhidru în 100 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 3,55 g de 2-/2-(3-fluor-4-nitrofenoximetil)-5-metilfenoxi/-propionat de metil substanțe forma unui solid gălbui, cu punct de topire 92-94 °C. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa B: *2-[2-(4-amino-3-fluorfenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil.*Prin metoda din exemplul 2, etapa A, 3,35 g (9,1 mmoli) de 2-[2-(3-fluor-4-nitrofenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil reacționează cu 2,8 g (50 mmoli) de pudră de fier în 100 ml de acid acetic, rezultând 1,86 g de 2-[2-(4-amino-3-fluorfenoximetil)-5-

metilfenoxi]-propionat de metil substanțe formă unui sirop brun. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa C: *2-[2-(3-fluor-4-izotiocianatfenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil.* O soluție de 1,66 g (5 mmoli) de 2-[2-(4-amino-3-fluorfenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil și 1,26 g (12,5 mmoli) de trietilamină în 40 ml de clorură de metilen se prepară la temperatura camerei. La această soluție se adaugă în picături o soluție de 0,58 g (5 mmoli) de tiofosgen în 10 ml de clorură de metilen. Amestecul de reacție se agită timp de 16 h după care se filtrează printr-o coloană scurtă de silica gel. Solventul se evaporă din filtrat la presiune redusă, lăsând 1,50 g de 2-[2-(3-fluor-4-izotiocianatofenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil substanță sub forma unui sirop. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Etapa D: *2-[2-[4-(perhidropiridazil-1-il-tiocarbonilamino)-3-fluorfenoxi-metil)]5-metilfenoxi]-propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa C, din brevetul SUA 4.906.281, 1,50 g (4 mmoli) de 2-/2-(3-fluor-4-izotiocianatfenoximetil)-5-metilfenoxi/-propionat de metil și 1,07 g (5 mmoli) de monoiodhidrat de perhidropiridazină, preparată prin metoda din exemplul 1, etapa B, din brevetul SUA 4.906.281, reacționează îm prezența a 0,20 g (5 mmoli) de hidroxid de sodiu din 40 ml de apă și 10 ml de tetrahidrofuran, rezultând 1,50 g de 2-/2-/4-(perhidropiridazin-1-il-tiocarbonilamino)-3-fluorfenoxi-metil)-5-metilfenoxi/-propionat de metil substanțe forma unui sirop. Spectrul RMN confirmă structura propusă.

Etapa E: *2-[2-[4-(8-tia-1,6-diazabiciclo-[4,3,0]nonan-7-on-il-imino)-3-fluorfenoxi-metil]-5-metilfenoxi]-propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa D din brevetul SUA 4.906.281, 1,50 g (3,25 mmoli) de 2-[2-[4-(perhidropirazin-1-il-tiocarbonilamino)-3-fluorfenoximetil]-5-metilfenoxi]-propionat de metil și 0,36 g (90,17 mmoli) de clorformiat de clormetil reacționează în prezența a 0,36 g (3,5 mmoli) de trietilamină în 35 ml de dioxan, rezultând 0,50 g de 2-[2-[4-(8-tio-1,6-diazabiciclo[4,3,0]nonan-7-on-9-)-3-fluorfenoximetil)-5-metilfenoxi]-propionat de metil substanțe forma unui sirop. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă. RMN: 1,60 (d, 3H, J=8,0 Hz); 1,78-1,96 (m, 4H); 2,30 (s, 3H); 3,64-3,80 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 4,80 (q, 1H, j=8,0 Hz); 5,10 (dd, 2H); 6,58-7,30 (m, 6H).

Exemplul 12. *2-[2-[4-1-metil-7-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindion-3-il)-fenoximetil]-5-metilfenoxi]-propionat de metil. (Compusul 87)*

Etapa A: *1-metil-3-(4-metoxifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dionă.* Într-un vas se plasează 8,27 g (207 mmoli) dintr-o suspensie de 60 % de hidrură de sodiu în ulei mineral. Uleiul mineral se îndepărtează spălând hidrura de sodiu de două ori c heptan. Apoi în vas se adaugă 300 ml de tetrahidrofuran. Această suspensie se răcește la -20 °C la care este menținută în timpul adăugării în picături a 37,9 g (207 mmoli) de 3-amino-4,4,4-trifluorcrotonoat. Acest amestec este lăsat să fie agitat timp de 10 min înainte ca adăugarea în picături a 30,83 g (207 mmoli) de izocianat de 4-metoxifenil să înceapă. După complectarea adăugării, amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de aproximativ 16 h. La terminarea acestei perioade amestecul de reacție se răcește la temperatura mediului, și 28,56 (207

mmoli) de carbonat de potasiu și 58,75 g (228 mmoli) de iodură de metil i se adaugă. Amestecul de reacție este încălzit la reflux timp de șapte h. La terminarea acestei perioade amestecul de reacție se răcește, și i se adaugă dietileter și apă. Faza apoasă se separă de faza organică. Cea din urmă se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru, și se filtrează. Filtratul se concentrează la presiune redusă, lăsând un reziduu. Reziduul se trece printr-o coloană de silica gel, eluând cu amestecuri de acetat de etil/heptan, începând cu 1:8 și terminând cu 1:1. Fracțiile care conțin produs se combină, și solventul se evaporă la presiune redusă, rezultând 27,1 g de 1-metil-3-(4-metoxifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidinedionă. Spectrul RMN confirmă structura propusă.

Etapa B: *1-metil-3-(4-hidroxifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dionă.* Într-un vas se plasează 25,88 g (86 mmoli) de 1-metil-3-(4-metoxifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindionă și 200 ml de clorură de metilen. În acest vas se adaugă în picături 258 ml (258 mmoli) de soluție, 1 molară de tribromură de bor în clorură de metilen. La terminarea adăugării, amestecul de reacție este agitat la temperatura camerei timp de aproximativ 64 de h după care se toarnă în gheață. Acest amestec se filtrează pentru a îndepărta materialul insolubil și stratul apoas și organic ale filtratului se separă. Sratul organic se spală cu apă, se usucă pe sulfat de magneziu anhidru și se filtrează. Filtratul se evaporă la presiune redusă, lăsând 1-metil-3-(4-hidroxifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindionă ca reziduu. Spectrul RMN confirmă structura propusă.

Etapa C: *2-[2-[4-(1-metil-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindion-3-il)-fenoximetil]-5-metilfenoxi]propionat de metil.* Prin metoda din exemplul 1, etapa 1, 0,7 g (2,9 mmoli) de metil 2-(2-clormetil-5-metilfenoxi)propionat, exemplul 1, etapa H, 0,30 g (1,1 mmoli) de 1-metil-3-(4-hidrohifenil)-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindionă, și 0,22 g (1,6 mmoli) de carbonat de potasiu reacționează în 80 ml de N,N-dimetilformamidă, rezultând 0,33 g de 2-/2-/4-(1-metil-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindion-3-il)-fenoximetil/-5-metilfenoxi/propionat de metil (Compusul 87) substanțe forma unui solid galben cu punct de topire 52-54 °C. Spectrele RMN și IR concordă cu structura propusă.

Compușii, conform invenției, alcanoații de 2-[(4-heterociclicsubstituit-3-halofenoximetil)fenoxi sunt neașteptat de activi ca erbicizi atât post- cât și pre-răsărite. În particular, ca erbicizi de preparație mulți dintre acești compuși prezintă toleranța fasolei de soia și într-o anumită măsură, a porumbului. Un interes mai mare îl prezintă poate activitatea post-răsărire, unde este cerută toleranța recoltei, facânud-i excelenți candidați totali de control a vegetației.

În continuare se arată activitatea erbicidă a compușilor conform invenției.

Derivații 2-[(4-heterociclicsubstituit-3-halofenoximetil)fenoxi/alcanoați din această invenție sunt testați în evaluările pre- și post-răsărire folosind o varietate cu frunză mare și ierboase sau buruieni. Speciile pentru testare demonstrează de obicei că activitatea erbicidă a cestor compuși include soia (*Glycine maxim. var. Wiliams*), porumb de câmp (*Zea mays var. Agway 425 X*), grâu (*Triticum aestivum var. Wheaton*), zhle (*Ipomea lacunosa sau Ipomea hederacea*), holus (*Abutilon theophrasti*),

coada vulpii verde (*Setaria viridis*), iarba lui Johnson (*Sorghum halepease*), coada vulpii (*Alapecurus myosurcides*), roccina obișnuită (*Stellaris media*), scaietele popii obișnuit (*Xanthium pensylvanicum*).

Prepararea vaselor din fibre.

Pentru testul pre-răsărire două vase disponibile din fibre (8 cm x 15 cm x 25 cm) pentru fiecare cantitate de apicare a fiecărui candidat erbicid se umplu până la o adâncime aproximativ de 6,5 cm de sol nisipos argilos sterilizat cu aburi. Solul este nivelat 3i imprimat cu un tipar pentru a asigura cinci brazde spațiate lungi de 13 cm și adânci de 0,5 cm la fiecare lamelă. Semințele de soia, grâu, porumb, coada vulpii verde și iarba lui Johnson se plantează în brazdele din primul vas și semințe de holcus, zhle, rocoina obișnuită, scaietele popii și coada vulpii se plantează în brazdele din al doilea vas. Tiparul cu cinci șiruri se folosește pentru a apăsa cu putere seminșele în locul respectiv. Solul de deasupra cu porșiuni egale de nisip și sol nisipos argilos se plantează uniform deasupra fiecărui vas la o adâncime de aproximativ 0,5 cm. Vasele pentru testarea la post-răsărire se prepară în același mod, cu excepția faptului că se plantează cu 8-12 zile înaintea celor de pre-răsărire și se plantează într-o seră și se udă, astfel permițând semiințelor să germineze și frunzișului să se dezvolte.

O soluție stocată din candidatul erbicid se prepară dizolvând o cantitate predeterminată din compus în 20 ml apă/acetonă (50:50) care conține 0,5 % v/v monolaurat de sorbitan. Astfel pentru aplicarea cantității de 3000 g/ha de erbicid, 0,21 g de candidat erbicid se dizolvă în 20 ml de acetonă apoasă pentru a prepara stocul de soluție. Pentru cantitatea de 300 g/ha de aplicare folosită în cele mai multe dintre teste raportate mai jos, o porțiune de soluție stocată de 1,0 ml se diluează cu apă/acetonă (50:50) până la 35 ml, volumul necesar pentru un volum de pulverizare de 1000 l/ha. Soluția de stoc care rămâne se folosește apoi pentru a prepara soluțiile de pulverizare pentru alte cantitați de aplicare.

Soluția de pulverizare, 35 ml, este apoi pulverizată pe patru vase simultan, adică, pe suprafața solului din vasele pre-răsărire și pe frunzișul apărut din vasele post-răsărire. Toate vasele se plasează în seră, dar numai vasele pre-răsărire se udă imediat. Frunzișul din vasele post-răsărire se țin uscate timp de 24 de h, după care începe udarea regulată. Datele fitotoxicitații, luate ca procent de control, se înregistrează 17-21 de zile după ce se aplică substanțele chimice.

Procentul de control se determină printr-o metodă similară printr-o numărătoare de la 0 până la 100 sistemul descris în "Research Methos în Weed Science", 2nd ed., B. Truelove, Ed.; Southern weed Science Society; Auburn University, Auburn, Alabama, 1977, Sistemul de dozaj este următorul.

Sistemul cantitativ erbicid

Controlul procentajului cantității	Descrierea efectului principal	Descrierea recoltei	Descrierea buruienilor
0	Nici-un efect	Nici o reducere sau afectare a recoltei	Nici un control al buruienilor
10	Ușor efect	Decolorarea ușoară sau decolorare	Foarte slab control al buruienilor
20		Decolorare ușoară, decolorare sau pierdere	Slab control al buruienilor
30		Afectare a recoltei mai pronunțată dar care nu durează	Control slab până la deficient al buruienilor
40	Efect moderat	Afectare moderată recolta de regulă își revine	Controlul deficient al buruienilor
50		Afectare mai durabilă a recoltei revenire îndoielnică.	Controlul deficient până la moderat al buruienilor
60		Afectare puternică a recoltei, nu-și revine	Controlul moderat al buruienilor
70	Sever	Afectare puternică și pierderea suportabilă	Control mai puțin decât satisfăcător
80		Recoltă aproape distrusă, câțiva supraviețuitori	Control al buruienilor satisfăcător până la bun
90		Numai câteva plante au mai rămas	Bun până la excelent
100	Efect complet	Distrugere completă a recoltei	Distrugerea completă a buruienilor

Date erbicide de 300 sau 250 g/ha sunt prezentate în Tabelul 2 (activitate pre-răsărire) și Tabelul 4 (activitate post-răsărire). Compușii din test sunt identificați în Tabelele 2 și 3 prin numere care corespund celor din Tabelul 1.

Pentru aplicare erbicidă compușii activi sunt formulați în compoziții erbicide amestecând în cantități eficiente din punct de vedere erbicid cu adjuvanți și purtători folosiți în mod normal în mediul pentru ușurarea dispersiei ingredienților activi pentru folosirea particulară dorită, recunoscând faptul că formularea și modul de aplicare a unui toxic poate afecta activitatea materialului într-o aplicare dată. Astfel, pentru folosirea agricolă prezenții compuși erbicizi pot fi formulați ca granule cu o mărime a

particulei relativ mare, ca granule solubile sau dispersabile în apă, ca prafuri, ca pulberi umectabile, ca concentrate emulsionabile, ca soluții sau ca oricare dintre câteva tipuri cunoscute de formulări, în funcție de modul dorit de aplicare.

Aceste compoziții erbicide pot fi aplicate fie ca spray-uri diluate cu apă, sau prafuri sau granule în zonele în care este dorită suprimarea vegetației. Aceste formulări pot conține de la 0,1 %, 0,2 % sau 0,5 % până chiar 95 % sau mai mult în greutate ingredient activ.

Prafurile sunt amestecuri care curg singure, de ingredient activ, cu solide fin divizate, cum ar fi talc, argile naturale, diatomit, făini cum ar fi coaja de nucă și de semințe de bumbac, și alte solide orgaanice și anorganice care acționează ca dispersanți sau purtători pentru otravă; aceste solide fin divizate au o mărime medie a particolei de mai puțin de aproximativ 50 de microni. O formulare tipică de praf folositoare aici este una care conține o parte sau mai puțin, de compus erbicid și 99 părți de talc.

Pulberi umectabile, formulări, de asemenea folositoare atât pentru erbicide pre-cât și post-răsărire, sunt sub forma unor particole fin divizate care se dispersază foarte ușor în apă sau orice alt dispersant. Pulberea umectabilă este în final aplicată pe sol fiie sub forma unui praf uscat sau sub forma unei emulsii în apă sau alt lichid. Purtători tipici pentru pulberile umectabile includ pământul lui Fuller, argile caolinice, silice și alți absorbanți puternici, diluanți anorganici ușor de umezit. Pulberile umectabile sunt de regulă preparate pentru a conține aproximativ 5-80 % ingredient activ, în funcție de absorbanța purtătorului, și conținând de regulă de asemenea o mică cantitate dintr-un agent de umectare, dispersare sau emulsionare pentru a ușura dispersia. De exemplu, o pulbere umectabilă folositoare conține 80,8 părți de compus erbicid, 17,9 părți de argilă. Palmetto și o parte de lignosulfonat de sodiu și 0,3 părți de poliester alifatic sulfonat ca agenți de umectare. În mod frecvent agent adițional de umectare și/sau ulei se adaugă în amestecul din vas pentru aplicarea post-răsărire pentru a falicita dispersia pe frunziș și absorbirea de către plantă.

Alte formulări folositoare pentru aplicările erbicide sunt concentratele emulsionabile (EC-uri) care sunt compoziții lichide omogene dispersabile în apă sau alt dispersant, și pot consta în întregime din compusul erbicid și un agent de emulsionare lichid sau solid, sau pot conține de asemenea un purtător lichid, cum ar fi xilen, naftaleni aromatici puternici, izoforonă sau alt solvent organic nevolatil. Pentru aplicarea erbicidă aceste concentrate se dispersează în apă sau alt purtător lichid, și în mod normal se pulverizează pe zona care trebuie tratată. Procentajul în greutate al ingredientului activ principal poate varia conform modului în care se aplică compoziția, dar în general cuprinde 0,5 până la 95 % ingredient activ în greutate din compoziția erbicidă.

Formulările care curg sunt similare cu CE-urilecu excepția faptului că ingredientul activ este suspendat într-un purtător lichid, în general apă. Formularile care curg, ca CE-urile pot include o mică cantitate de agent activ de suprafață, și conțin ingredient activ între 0,5 până la 95 %, adesea de la 10 la 50 % în greutate din compoziție. Pentru aplicare, formularile curgătoare pot fi diluate în apă sau alt vehicol lichid, și în mod normal se aplică prin pulverizare pe zona care trebuie tratată.

Agenții tipici de umectare, dispersare sau emulsionare folosiți în formulari agricole includ, dar nu se limitează la, sulfonați de alchil și alchilaril și sărurile lor de

sodiu; alcooli de poliester alchilaril; sulfonați de alcooli superiori; oxizi de polietilen; uleiuri sulfonate animale și vegetale; uleiuri de petrol sulfonate; esteri de acid gras ai alcoolilor polihidrici și produse de adiție de oxid de etilen ale acestor tipuri de esteri; și produsul de adiție a mercaptanului cu catenă lungă și oxidul de etilen. Multe alte tipuri de agenți activi de suprafață folositori se găsesc în comerț. Agent activ de suprafață, atunci când este folosit, cuprinde în mod normal de la 1 la 15 % în greutate din compoziție.

Alte formulări folositoare includ suspensii ale ingredientul activ într-un lichid relativ nevolatil cum ar fi apă, ulei de porumb, kerosen, propilen glicol, sau alt purtător lichid chspunzător.

Alte formulări lichide pentru aplicații erbicide includ soluții simple din ingredientul activ într-un solvent în care se poate dizolva complet în concentrația dorită, cum ar fi acetonă, naftaleni alchilați, xilen sau alți solvenți organici. Formularile granulare, unde substanța toxică este sub forma unor particole relativ mici au o deosebită utilitate pentru distribuirea aeriană sau pentru penetrarea acoperirii recoltei. Pulverizările presurizate, aerosoli de regulă unde ingredientul activ este dispersat într-o formă fin divizate ca rezultat al vaporizării unui purtător dispersant de solvent cu un punct de fierbere scăzut, cum ar fi hidrocaruri fluorurate cu Freon, pot fi de asemenea folosiți. Granulele solubile sau dispersabile în apă sunt formulările de asemenea folositoare pentru aplicarea erbicidă a prezenților compuși. Astfel de formulări granulate curg liber, nu sunt sub formă de praf și sunt ușor solobile sau miscibile în apă. Formulări granulare solubile sau dispersabile descrise în Brevetul SUA Nr. 3.929.442 sunt folositoare cu compușii erbicizi prezenți. Folosite de către fermier pe câmp, formulările granulare, concentrațiile emulsionabile concentrate curgătoare, soluțiile, etc., pot fi diluate cu apă pentru a da o concentrație a ingredientului activ de la 0,1 % sau 0,2 % până la 1,5 % sau 2 %. Compușii erbicizi activi din această invenție pot fi formulați și/sau aplicați cu insecticide, fungicide, nematocide, regulatori ai creșterii plantelor, fertilizatori sau alte substanțe chimice agricole și pot fi folosiți ca sterilizanți eficienți ai solului șica erbicizi selectiivi în agricultură. Aplicând un compus activ din această invenție, formulat singur sau cu alte substanțe chimice agricole bineînțeles că se folosește o cantitate și concentrație efecientă de compus activ; cantitatea poate fi de exemplu aproximativ 10 până la 100 g/ha, de preferință 30 până la 60 g/ha. Pentru folosirea pe câmp, unde sunt pierderi de erbicid, pot fi folosite cantități mai mari de aplicare, de exemplu de patru ori cantitățile de test pentru seră menționate mai sus.

Compușii erbicizi activi din această invenție pot fi folosiți în combinație cu alți erbicizi de exemplu pot fi amestecați cu să zicem o cantitate mai mică, egală sau mai mare dintr-un erbicid cunoscut cum ar fi cloracetanilidă, erbicizi cum ar fi 2-clor-N-(2,6-dietilfenil)-N-(metoximetil)acetilamidă (alaclor), 2-clor-N-(2-etil-6-metilfenil)-N-(2-metoxi-1-metiletil)-acetamidă (metalaclor), și N-cloracetil-N-(2,6-dietilfenil) glicină (dietatil etil); erbicizi de benzotiadiazonină cum ar fi 3-(1-metiletil)-(1H-2,1,3-benzetiadiazin-4-(3H)-onă-2,2-dioxid (bentazon); erbicizi, traizinici cum ar fi 6-clor-N-etil-N-(1-metiletil)-1,3,5-triazină-2,4-diamină (atrazină), și 2-/4-clor-6-(etilamină)-1,3,5-triazin-2-il/ amino-2-metilpropannitril (cianazină); erbicizi de dimitroanilină cum ar fi 2,6-dinitro-N,N-dipropil-4-(trifluormetil)-benzenamină (trifluralia); erbicizi de aril uree cum ar fi N'-(3,4-diclorfenil)-N,N-di-metiluree (diuren) și N,N-dimetil-N'-/3-(trifluormetil)fenil/uree

(fluormeturon); și 2-/(2-clorfenil)metil/-4,4-dimetil-3-izoxazolidionă.

Se poate că se pot face diferite modificări în formularea și aplicarea compușilor din această invenție fără a se îndepărta de conceptele invenției de față după cum reiese din revendicări.

Tabelul 3

Activitatea erbicidă înainte de răsărire (% control)

Compus nr. Cantitate (kg/ha)	103	2 0,3	3 0,25	4 0,3
Specii Soia	0	0	90	80
Grâu	70	80	20	80
Porumb	15	15	15	70
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	90	80	90	100
Scaietele-popii	10	20	70	80
Coada vulpii	80	40	70	80
Coada vulpii verde	90	80	100	100
Iarba lui Johnson	80	70	70	95

Compus nr.	5	6	7	8
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	10	10	50	0
Grâu	10	50	95	0
Porumb	20	85	10	5
Holcus	100	100	100	85
Zorele	100	100	100	85
Rocină	100	100	100	90
Scaietele-popii	70	100	100	0
Coada vulpii	90	100	100	0
Coada vulpii verde	100	100	100	10
Iarba lui Johnson	95	80	70	40

Compus nr.	9	10	11	12
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	100	10	0	20
Grâu	80	20	10	70
Porumb	95	10	10	50
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	95	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	10	60	90
Coada vulpii	100	70	20	80
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	95	40	90	60

Compus nr.	13	14	15	16
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	0	0	10
Grâu	0	5	5	15
Porumb	5	10	5	15
Holcus	100	85	100	100
Zorele	60	70	100	100
Rocină	20	45	90	100
Scaietele-popii	30	0	5	60
Coada vulpii	0	0	0	20
Coada vulpii verde	85	75	50	100
Iarba lui Johnson	10	30	0	60

Compus nr.	17	18	19	20
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	10	0	60	0
Grâu	70	10	-	0
Porumb	10	30	20	0
Holcus	100	100	100	100
Zorele	30	90	90	80

Compus nr.	17	18	19	20
Rocină	40	100	100	50
Scaietele-popii	20	40	60	0
Coada vulpii	80	10	90	10
Coada vulpii verde	90	100	100	100
Iarba lui Johnson	90	90	90	60

Compus nr.	21	22	23	24
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,25
Specii Soia	0	10	-	5
Grâu	0	60	5	10
Porumb	30	50	5	5
Holcus	100	100	30	80
Zorele	70	90	100	70
Rocină	20	80	85	95
Scaietele-popii	20	10	0	20
Coada vulpii	10	30	5	90
Coada vulpii verde	95	95	40	30
Iarba lui Johnson	70	50	60	15

* Media a două teste -în care media nu este un multiplu de cinci, dată ca următorul multiplu mai mic de cinci

Compus nr.	25	26	27	28
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	20	0	10	90
Grâu	20	0	0	95
Porumb	10	0	15	95
Holcus	100	85	100	50
Zorele	100	95	100	20
Rocină	100	-	100	85
Scaietele-popii	80	10	80	0
Coada vulpii	0	40	70	60
Coada vulpii verde	60	20	0	15
Iarba lui Johnson	10	0	40	85

Compus nr.	29	30	31	32
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	30	40	10	30
Grâu	0	0	0	0
Porumb	20	0	0	0
Holcus	100	85	100	100
Zorele	100	90	95	100
Rocină	100	95	10	100
Scaietele-popii	85	100	20	80
Coada vulpii	-	30	10	30
Coada vulpii verde	95	70	0	100
Iarba lui Johnson	80	10	10	10

Compus nr.	33	34	35	36
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	0	0	0
Grâu	0	0	0	0
Porumb	15	0	10	0
Holcus	100	95	100	100
Zorele	100	90	95	80
Rocină	100	-	95	100
Scaietele-popii	10	10	10	20
Coada vulpii	0	10	10	10
Coada vulpii verde	70	0	0	10
Iarba lui Johnson	10	0	20	0

Compus nr.	37	34	39	40
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	0	10	10
Grâu	0	0	-	10
Porumb	0	0	-	0
Holcus	80	70	0	0
Zorele	60	20	10	0

Compus nr.	37	34	39	40
Rocină	0	50	-	100
Scaietele-popii	0	10	0	10
Coada vulpii	0	0	-	0
Coada vulpii verde	10	40	-	0
Iarba lui Johnson	10	10	20	10

Compus nr.	41	42	43	44
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	0	0	20
Grâu	0	0	0	0
Porumb	20	50	30	20
Holcus	-	0	0	80
Zorele	10	0	0	80
Rocină	0	0	0	80
Scaietele-popii	10	20	0	70
Coada vulpii	0	0	0	10
Coada vulpii verde	10	0	0	20
Iarba lui Johnson	30	0	20	30

Compus nr.	45	46	47	48
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	20	30	90
Grâu	0	10	75	90
Porumb	0	10	75	95
Holcus	0	100	100	100
Zorele	-	95	100	100
Rocină	0	100	100	100
Scaietele-popii	-	60	75	100
Coada vulpii	0	40	95	95
Coada vulpii verde	0	100	100	100
Iarba lui Johnson	0	90	75	75

Compus nr.	49	50	51	52
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	75	60	80	90
Grâu	85	75	80	20
Porumb	75	30	75	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	85	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	75	85	95
Coada vulpii	90	80	80	40
Coada vulpii verde	100	80	95	90
Iarba lui Johnson	100	80	95	90

Compus nr.	53	54	55	56
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	100	95	70	90
Grâu	80	0	20	50
Porumb	40	30	30	40
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	90	50	80	75
Coada vulpii	100	20	75	75
Coada vulpii verde	100	95	95	100
Iarba lui Johnson	70	70	75	95

Compus nr.	57	58	59	60
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	40	60	50	75
Grâu	80	75	20	20
Porumb	75	40	20	20
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	85	100

Compus nr.	57	58	59	60
Rocină	100	100	90	100
Scaietele-popii	70	30	75	60
Coada vulpii	80	75	70	60
Coada vulpii verde	100	100	90	100
Iarba lui Johnson	80	90	80	70

Compus nr.	61	62	63	64
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	40	40	40	30
Grâu	20	70	10	20
Porumb	20	50	10	30
Holcus	100	100	100	100
Zorele	80	100	100	100
Rocină	70	100	100	100
Scaietele-popii	10	60	75	60
Coada vulpii	40	85	70	30
Coada vulpii verde	40	85	70	30
Iarba lui Johnson	70	80	75	30

Compus nr.	65	66	67	68
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	85	10	10	40
Grâu	10	10	10	10
Porumb	10	0	10	10
Holcus	100	80	100	100
Zorele	80	10	100	90
Rocină	100	0	60	100
Scaietele-popii	80	10	30	40
Coada vulpii	50	30	60	30
Coada vulpii verde	100	0	75	80
Iarba lui Johnson	80	0	10	40

Compus nr.	69	70	71	72
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	60	20	85	40
Grâu	40	40	20	40
Porumb	20	30	30	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	80	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	90	30	85	75
Coada vulpii	40	0	0	75
Coada vulpii verde	100	100	100	90
Iarba lui Johnson	95	20	75	50

Compus nr.	73	74	75	76
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	0	10	10	20
Grâu	0	80	60	60
Porumb	0	20	20	70
Holcus	100	100	100	100
Zorele	80	100	100	100
Rocină	100	80	75	80
Scaietele-popii	20	0	10	30
Coada vulpii	70	95	75	60
Coada vulpii verde	100	80	100	100
Iarba lui Johnson	30	70	70	80

Compus nr.	77	78	79	80
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	10	10	0	0
Grâu	5	20	10	85
Porumb	10	10	20	5
Holcus	10	100	100	100
Zorele	80	100	95	100

Compus nr.	77	78	79	80
Rocină	20	30	95	90
Scaietele-popii	10	60	0	20
Coada vulpii	5	30	40	50
Coada vulpii verde	20	80	70	100
Iarba lui Johnson	20	50	95	80

Compus nr.	81	82	83	84
Cantitate (kg/ha)	0,25	0,25	0,25	0,25
Specii Soia	0	0	0	10
Grâu	0	5	5	0
Porumb	10	40	5	5
Holcus	50	95	0	0
Zorele	80	85	0	10
Rocină	15	30	90	5
Scaietele-popii	20	40	0	5
Coada vulpii	60	60	0	0
Coada vulpii verde	95	85	-	30
Iarba lui Johnson	10	80	5	10

Compus nr.	85	86	87	88
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	60	85	75	90
Grâu	10	30	50	0
Porumb	75	75	60	20
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	45	100	70	50
Coada vulpii	90	75	60	20
Coada vulpii verde	100	90	95	100
Iarba lui Johnson	90	95	95	30

Compus nr.	89	90	91	92
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	100	100	100	95
Grâu	30	90	10	0
Porumb	75	90	90	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	95	90	95
Coada vulpii	95	60	85	40
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	95

Compus nr.	93	94	95	96
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	40	100	90	95
Grâu	20	0	10	60
Porumb	40	45	85	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	95	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	75	100	100	90
Coada vulpii	75	85	70	40
Coada vulpii verde	70	100	100	100
Iarba lui Johnson	75	100	95	75

Compus nr.	97	98	99	100
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	95	10	20	50
Grâu	20	0	0	0
Porumb	30	20	20	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	60	20	90

Compus nr.	97	98	99	100
Rocină	100	100	ND	100
Scaietele-popii	90	40	40	80
Coada vulpii	30	0	20	20
Coada vulpii verde	95	70	100	100
Iarba lui Johnson	60	40	80	80

Compus nr.	101	102	103	104
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	70	75	60	100
Grâu	10	0	60	20
Porumb	75	10	80	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	60	60	100	100
Rocină	100	95	100	100
Scaietele-popii	60	70	90	80
Coada vulpii	30	0	95	80
Coada vulpii verde	95	100	100	100
Iarba lui Johnson	60	100	95	95

Tabelul 4

Activitate erbicidă după răsărire (% Contr.)

Compus nr. Cantitate (kg/ha)	1 0,3	2 0,3	3 0,25	4 0,3
Specii Soia	60	85	95	95
Grâu	85	100	95	95
Porumb	70	100	95	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	90	-	100	100
Scaietele-popii	50	100	100	100
Coada vulpii	30	90	95	100
Coada vulpii verde	100	100	100	100

Compus nr. Cantitate (kg/ha)	1 0,3	2 0,3	3 0,25	4 0,3
Iarba lui Johnson	80	100	90	100

Compus nr.	5	6	7	8
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	80	90	95	40
Grâu	95	100	100	20
Porumb	100	100	100	40
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	40
Scaietele-popii	40	100	100	0
Coada vulpii	100	100	100	70
Coada vulpii verde	95	100	90	10
Iarba lui Johnson	95	80	70	40

Compus nr.	9	10	11	12
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	100	95	80	95
Grâu	100	100	95	100
Porumb	95	10	10	50
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	95	100	100
Scaietele-popii	100	95	100	-
Coada vulpii	100	100	95	100
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	95	100	100

Compus nr.	13	14	15	16
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	70	50	50	75
Grâu	20	50	95	100

Compus nr.	13	14	15	16
Porumb	75	75	95	95
Holcus	80	100	100	100
Zorele	60	100	100	100
Rocină	0	5	10	100
Scaietele-popii	60	55	60	100
Coada vulpii	5	10	5	60
Coada vulpii verde	20	90	100	100
Iarba lui Johnson	40	35	70	95

Compus nr.	17	18	19	20
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	60	85	60	70
Grâu	30	100	100	95
Porumb	95	100	100	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	95	100	100	100
Rocină	20	100	100	80
Scaietele-popii	80	100	100	90
Coada vulpii	10	95	100	70
Coada vulpii verde	30	100	100	100
Iarba lui Johnson	85	100	95	100

Compus nr.	21	22	23	24
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,25
Specii Soia	30	70	40	90
Grâu	20	100	15	20
Porumb	30	90	30	100
Holcus	95	100	80	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	20	95	40	100
Scaietele-popii	80	-	20	100
Coada vulpii	20	95	5	60

Compus nr.	21	22	23	24
Coada vulpii verde	95	100	15	85
Iarba lui Johnson	90	70	10	70

* Media a două teste -în care media nu este un multiplu de cinci, dată ca următorul multiplu mai mic de cinci

Compus nr.	25	26	27	28
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	75	60	95	95
Grâu	10	20	15	90
Porumb	75	75	100	80
Holcus	100	60	100	90
Zorele	100	100	100	95
Rocină	100	20	100	95
Scaietele-popii	100	100	100	70
Coada vulpii	0	0	10	85
Coada vulpii verde	80	0	90	20
Iarba lui Johnson	95	10	50	40

Compus nr.	29	30	31	32
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	90	90	40	95
Grâu	30	20	15	10
Porumb	80	80	100	80
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	95	100	100
Rocină	100	95	30	100
Scaietele-popii	90	100	85	-
Coada vulpii	0	10	0	0
Coada vulpii verde	50	80	80	60
Iarba lui Johnson	0	60	30	20

Compus nr.	33	34	35	36
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	70	10	60	40
Grâu	0	10	15	0
Porumb	50	25	25	80
Holcus	100	50	100	100
Zorele	100	90	100	100
Rocină	80	-	100	95
Scaietele-popii	80	10	80	95
Coada vulpii	10	0	0	0
Coada vulpii verde	20	0	50	30
Iarba lui Johnson	0	0	50	0

Compus nr.	37	34	39	40
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	30	20	10	0
Grâu	15	0	0	0
Porumb	10	60	10	15
Holcus	85	80	10	0
Zorele	50	100	0	0
Rocină	10	80	20	0
Scaietele-popii	60	-	0	0
Coada vulpii	10	0	0	0
Coada vulpii verde	10	30	20	0
Iarba lui Johnson	4	0	0	0

Compus nr.	41	42	43	44
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	30	70	30	80
Grâu	0	10	0	40
Porumb	30	40	0	70
Holcus	100	85	70	100
Zorele	100	100	85	100

Compus nr.	41	42	43	44
Rocină	-	70	0	90
Scaietele-popii	-	90	60	100
Coada vulpii	0	0	0	0
Coada vulpii verde	20	30	10	20
Iarba lui Johnson	50	30	30	10

Compus nr.	45	46	47	48
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	50	60	80	95
Grâu	0	90	95	100
Porumb	40	75	100	100
Holcus	60	100	100	100
Zorele	80	100	100	100
Rocină	0	100	100	100
Scaietele-popii	95	100	100	100
Coada vulpii	0	80	100	100
Coada vulpii verde	30	100	100	100
Iarba lui Johnson	70	100	100	100

Compus nr.	49	50	51	52
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	75	95	100	100
Grâu	95	90	95	100
Porumb	50	90	100	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	100	100	100	85
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	95	100

Compus nr.	53	54	55	56
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	100	100	90	90
Grâu	100	60	70	95
Porumb	80	70	50	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	95	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	100	60	90	95
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	95	100

Compus nr.	57	58	59	60
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	80	95	90	100
Grâu	85	100	95	90
Porumb	100	100	60	-
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	95	100	100
Coada vulpii	95	100	90	75
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	100

Compus nr.	61	62	63	64
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	95	85	85	75
Grâu	40	90	80	85
Porumb	60	80	75	60
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100

Compus nr.	61	62	63	64
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	70	95	75	80
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	95	90

Compus nr.	65	66	67	68
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	95	40	40	95
Grâu	90	0	10	20
Porumb	70	20	20	60
Holcus	100	95	100	100
Zorele	100	80	100	100
Rocină	100	100	95	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	85	10	10	70
Coada vulpii verde	100	95	80	100
Iarba lui Johnson	100	-	70	95

Compus nr.	69	70	71	72
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	80	80	95	60
Grâu	100	100	100	100
Porumb	100	100	100	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	95	80	80	85
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	100

Compus nr.	73	74	75	76
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	60	50	85	85
Grâu	100	85	50	50
Porumb	100	100	100	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	90	100	100
Scaietele-popii	100	90	100	60
Coada vulpii	100	95	80	100
Coada vulpii verde	100	90	100	100
Iarba lui Johnson	95	70	95	85

Compus nr.	77	78	79	80
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	15	60	70	50
Grâu	20	50	70	85
Porumb	50	80	100	100
Holcus	95	100	80	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	-	100	0	90
Scaietele-popii	90	100	90	90
Coada vulpii	10	20	15	40
Coada vulpii verde	10	95	70	100
Iarba lui Johnson	20	85	85	90

Compus nr.	81	82	83	84
Cantitate (kg/ha)	0,25	0,25	0,25	0,25
Specii Soia	85	70	50	95
Grâu	95	70	15	20
Porumb	100	80	70	50
Holcus	100	95	40	30
Zorele	100	100	40	80

Compus nr.	81	82	83	84
Rocină	-	90	10	15
Scaietele-popii	80	85	60	85
Coada vulpii	95	90	5	0
Coada vulpii verde	100	100	85	60
Iarba lui Johnson	85	80	40	50

Compus nr.	85	86	87	88
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	95	100	95	80
Grâu	45	90	40	85
Porumb	100	85	75	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	80	100
Coada vulpii	75	95	90	90
Coada vulpii verde	100	90	95	100
Iarba lui Johnson	100	95	95	100

Compus nr.	89	90	91	92
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii Soia	95	100	100	100
Grâu	95	95	100	40
Porumb	100	100	100	75
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	95	ND	100
Coada vulpii	100	100	80	90
Coada vulpii verde	100	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	100

Compus nr.	93	94	95	96
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	90	100	100	100
Grâu	100	85	90	95
Porumb	100	75	95	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	95	100
Coada vulpii	100	100	100	95
Coada vulpii verde	100	90	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	100

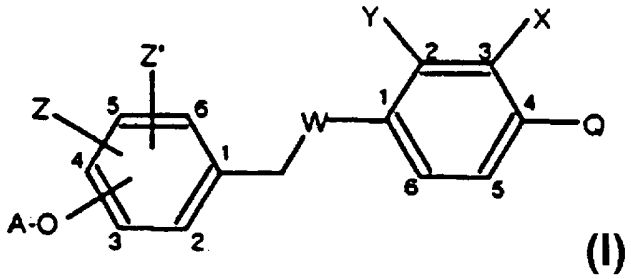
Compus nr.	97	98	99	100
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	100	85	60	90
Grâu	ND	40	40	30
Porumb	80	70	70	95
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	100	100	100
Coada vulpii	80	30	30	70
Coada vulpii verde	90	90	70	80
Iarba lui Johnson	95	90	70	95

Compus nr.	101	102	103	104
Cantitate (kg/ha)	0,3	0,3	0,3	0,3
Specii				
Soia	80	90	95	100
Grâu	10	70	100	90
Porumb	90	80	95	100
Holcus	100	100	100	100
Zorele	100	100	100	100

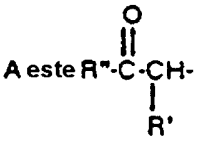
Compus nr.	101	102	103	104
Rocină	100	100	100	100
Scaietele-popii	100	85	100	100
Coada vulpii	40	80	60	20
Coada vulpii verde	90	100	100	100
Iarba lui Johnson	100	100	100	100

REVENDICARI

1. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, **caracterizați prin aceea că** prezintă formula generala (I):



(I)

în care: A este 

Q este 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il, sau 1-metil-6-trifluormetil-2,4-(1H, 3H)-pirimidin-dion-3-il; R este hidrogen; M, alchil inferior, cicloalchil, alchenil inferior sau alchinil inferior, fiecare substituit în mod opțional cu unul sau mai mulți atomi de clor, fluor, sau /CHR_7-$(CH_2)_m$O/$_nR_8$; R' este hidrogen sau metil; R" este OR sau amino, fenilamino, alchilamino inferior, alchenilamino inferior, alcoxiamino, cian sau alchil inferior, haloalchil inferior, sau fenilsulfonilamino de formula -N(alchil inferior)-SO_2R_9 sau -$NHSO_2R_9$; R_7 este hidrogen sau metil; R_8 este alchil inferior; R_9 este alchil inferior, haloalchil inferior, sau fenil; X este hidrogen, fluor, metil sau clor; Y este hidrogen; W este oxigen sau sulf; Z este hidrogen, fluor, clor, brom, alchil inferior sau metoxi; Z' este hidrogen, fluor sau clor; Z și Z' împreună pot fi o grupă -$(CH_2)_4$- pentru a forma un radical de tetrahidro-naftil; *m* este 0 până la 2, și *n* este 1 până la 6; M este sodiu, potasiu sau amoniu; și gruparea AO- se poate afla în poziția 2, 3,sau 4 a inelului de fenil.

2. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R" este -OH; X este hidrogen, fluor sau clor; și Z este hidrogen, clor sau alchil inferior.

3. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R_7 este alchil inferior, cloralchil inferior, sau -/CHR_7-$(CH_2)_m$O/$_nR_8$; R' este metil;

Z este în poziția 4-; Z' este hidrogen sau clor în poziția 3-; m este 0 sau 1, și n este 1 până 3; și gruparea AO- este în poziția 2- a ciclului de fenil.

4. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 3, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), Q este 4-difluormetil-4,5-dihidro-3-metil-1,2,4-triazol-5-(1H)-on-1-il; R este metil sau $CH_3O(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-; și X este fluor.

5. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 4, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), W este oxigen și Z' este hidrogen.

6. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 5, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R este metil, și Z este etil, metil, metiletil sau clor, sau R este 2-(2-metoxietoxi)etil, și Z este metil.

7. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 4, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R și Z sunt fiecare metil, W este sulf, și Z' este hidrogen.

8. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 3, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), Q este 1-metil-6-trifluor-metil-2,4-(1H, 3H)-pirimidindionă-3-il, R este metil, 2,2,2-tricloretil, sau $CH_3O(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-, W este oxigen, X este hidrogen sau fluor, și Z' este hidrogen.

9. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 8, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R și Z sunt fiecare metil și X este hidrogen sau fluor, sau R este metil, X este hidrogen și Z este etil, sau R este metil, X este fluor și Z este etil.

10. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicărilor 1 și 8, **caracterizați prin aceea că**, în formula generală (I), R este 2,2,2-tricloretil, X este hidrogen și Z este metil, sau R este 2,2,2-tricloretil, X este hidrogen și Z este etil.

11. Derivați substituiți ai 2-[(4-heterociclic-fenoximetil)-fenoxi]-alcanoaților, conform revendicării 1, **caracterizați prin aceea că**, se utilizează sub formă de compoziție erbicidă în amestec cu un purtător acceptabil din punct de vedere agricol, pentru controlarea creșterii plantelor nedorite prin aplicarea în locul în care cresc, sau se crede că vor crește acestea, a unei cantități eficiente din punct de vedere erbicid.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Mariela Hăulică**
Examinator: **ing. Cornelia Orășeanu**

Editare și tehnoredactare computerizată - OSIM
Tipărit la: Tipografia OSIM