

(22) Data de pedido: **2008.05.12**

(30) Prioridade(s): **2007.05.15 US 930485 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2010.02.24**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.07.08**
222/2015

(73) Titular(es):

MERIAL, INC.

3239 SATELLITE BOULEVARD BLDG. 500

DULUTH, GA 30096

US

AVENTIS AGRICULTURE

FR

(72) Inventor(es):

SCOT KEVIN HUBER

US

MARK DAVID SOLL

US

LOIC PATRICK LE HIR DE FALLOIS

US

HYOUNG IK LEE

US

DOUGLAS EDWARD WILKINSON

US

(74) Mandatário:

JOÃO PEREIRA DA CRUZ

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS DE ARILOAZOL-2-IL-CIANOETILAMINO, MÉTODO DE FABRICO E MÉTODO DE UTILIZAÇÃO**

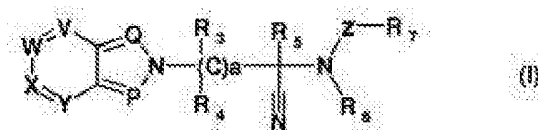
(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM NOVOS DERIVADOS DE ARILOAZOL-2-IL-CIANOETILAMINO DE FÓRMULA (I): EM QUE R3, R4, R5, R6, R7, P, Q, V, W, X, Y, Z E A SÃO COMO DEFINIDO NA DESCRIÇÃO, SUAS COMPOSIÇÕES, PROCESSOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E SUAS UTILIZAÇÕES COMO PESTICIDAS.

RESUMO

"COMPOSTOS DE ARILOAZOL-2-IL-CIANOETILAMINO, MÉTODO DE
FABRICO E MÉTODO DE UTILIZAÇÃO"

A presente invenção relaciona-se com novos derivados de ariloazol-2-il-cianoetilamino de fórmula (I): em que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , Z e a são como definido na descrição, suas composições, processos para a sua preparação e suas utilizações como pesticidas.

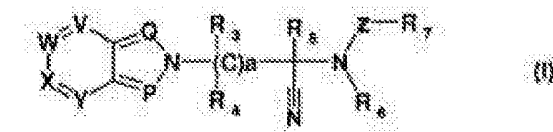


DESCRIÇÃO

"COMPOSTOS DE ARILOAZOL-2-IL-CIANOETILAMINO, MÉTODO DE FABRICO E MÉTODO DE UTILIZAÇÃO"

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a novos derivados de ariloazol-2-il-cianoetilamino de fórmula (I):



em que, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , Z e A são como definido na descrição, suas composições, processos para a sua preparação e suas utilizações como pesticidas.

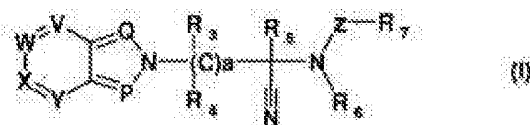
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O controlo de parasitas, particularmente endoparasitas que parasitam animais, por meio de material ativo que possui um grupo cianoetilamino foi descrito por muitas patentes ou pedidos de patentes, tais como as Publicações de Patente Internacional N.º WO 2004/024704 (Patente US 7 084 280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 e WO 2006/043654, bem como na EP 953565 (Patente US 6 239 077) e EP 1445251.

Contudo, nenhuma das publicações anteriores descrevem que os compostos de fórmula (I) possuem atividade como pesticidas, particularmente para o controlo de pragas endoparasitas no interior ou na superfície de animais e pragas ectoparasitas em animais.

OBJECTOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Esta invenção providencia novos derivados de arilo-azol-2-il-cianoetilamino de fórmula (I):



P é C-R₁ ou N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉ ou N;

X é C-R₁₀ ou N;

Y é C-R₁₁ ou N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilami-

noalquilo, aminoalquilo, formilo, $\text{HO}_2\text{C}-$, $\text{alquil}-\text{O}_2\text{C}-$, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo;

R_3 , R_4 e R_5 , quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, halogenoalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloalquilo; cicloalquilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e alquilo; fenilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; ou

R_4 e R_5 conjuntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel cicloalquilo;

- R₆ é hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo ou benzilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;
- R₇ é hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo alquilamino, di(alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_p;

a é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1 ou 2.

É um objeto da presente invenção providenciar novos compostos pesticidas da família ariloazol-2-il-cianoetilamino juntamente com processos para a sua preparação.

Um segundo objeto da presente invenção é providenciar composições pesticidas e métodos pesticidas de utilização do pesticida ariloazol-2-il-cianoetilamino no campo do controlo de pragas, que são bem tolerados por espécies de sangue quente, peixes e plantas, incluindo, em particular, para controlar endo- e ectoparasitas que parasitam mamíferos, peixes e aves.

Outro objeto da presente invenção é providenciar compostos com atividade elevada e segurança melhorada para o utilizador e para o ambiente, que são obtidos por

otimização das propriedades químicas, físicas e biológicas tais como a solubilidade, ponto de fusão, estabilidade, parâmetros eletrónicos e estéricos, e semelhantes.

Para os fins deste pedido, salvo indicação em contrário na especificação, os seguintes termos têm as definições citadas a seguir:

(1) Alquilo refere-se a cadeias de carbono quer lineares quer ramificadas; referências a grupos alquilo individuais são específicas para a cadeia linear (e.g, butilo = *n*-butilo). Numa concretização de alquilo, o número dos átomos de carbono é 1-20, em outra concretização de alquilo, o número de átomos de carbono é 1-8 átomos de carbono e em ainda noutra concretização de alquilo, o número de átomos de carbono é 1-4 átomos de carbono. São também contempladas outras gamas de números de carbono, dependendo da localização da unidade alquilo na molécula;

(2) Alcenilo refere-se a cadeias de carbono quer lineares quer ramificadas que têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Numa concretização de alcenilo, o número de ligações duplas é 1-3, em outra concretização de alcenilo, o número de ligações duplas é um. Numa concretização de alcenilo, o número dos átomos de carbono é 2-20, em outra concretização de alcenilo, o número de átomos de carbono é 2-8 e em ainda uma outra concretização de alcenilo, o número de átomos de carbono é 2-4. São também contemplados outras gamas de ligações duplas carbono-carbono e números de carbono, dependendo da localização da unidade alcenilo na molécula;

(3) Alcinilo refere-se a cadeias de carbono quer lineares quer ramificadas que têm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Numa concretização de alcinilo, o número de ligações triplas é 1-3; em outra concretização de alcinilo, o número de ligações triplas é um. Numa concretização de alcinilo, o número de átomos de carbono é 2-20, em outra concretização de alcinilo, o número de átomos de carbono é 2-8 e em ainda noutra concretização de alcinilo, o número de átomos de carbono é 2-4. São também contemplados outras gamas de ligações duplas carbono-carbono e números de carbono, dependendo da localização da unidade de alcenilo na molécula;

(4) Arilo refere-se a uma estrutura de anel aromático C_6-C_{10} . Numa concretização de arilo, a unidade é fenilo e naftilo; em outra concretização de arilo, a unidade é fenilo. Arilo refere-se a um arilo substituído em dois locais adjacentes.

(5) Alcoxi refere-se a -O-alquilo, em que alquilo é como definido em (1);

(6) Alcanoílo refere-se a formil(-C(=O)H) e -C(=O)-alquilo, em que alquilo é como definido em (1);

(7) Alcanoiloxi refere-se a -OC(=O)-alquilo, em que o alcanoílo é como definido em (6);

(8) Alcanoilamino refere-se a -NH₂-C(=O)-alquilo, em que o alcanoílo é como definido em (6) e a unidade amino (NH₂) pode ser substituída por alquilo, como definido em (1);

(9) Aminocarbonilo refere-se a -NH₂-C(=O), em que a unidade amino (NH₂) pode ser substituída por alquilo, como definido em (1);

(10) Alcoxycarbonilo refere-se a -C(=O)-O- alquilo, em que alcoxi é como definido em (5);

(11) Alcenoílo refere-se a -C(=O)- alcenilo, em que alcenilo é como definido em (2);

(12) alcinoílo refere-se a -C(=O) alcinilo, em que alcinilo é como definido em (3);

(13) Aroílo refere-se a -C(=O)- arilo, em que arilo é como definido acima;

(14) Ciclo como um prefixo (e.g., cicloalquilo, cicloalcenilo, cicloalcinilo) refere-se a uma estrutura de anel cíclico saturado ou não saturado que possui três a oito átomos de carbono no anel no âmbito do qual se pretende que seja separado e distinto da definição de arilo acima. Numa concretização do ciclo, a gama dos tamanhos do anel é de 4-7 átomos de carbono; noutra concretização do ciclo, a gama dos tamanhos do anel é 3-4. São também contempladas outras gamas de números de carbono, dependendo da localização da unidade ciclo- na molécula;

(15) Halogéneo significa os átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. A designação de "halogeno" (e.g., como ilustrado no termo halogenoalquilo) refere-se a todos os graus de substituições desde uma única substituição até uma substituição por halogeno (e.g., tal como ilustrado com metilo como clorometilo ($\text{-CH}_2\text{Cl}$), diclorometilo (-CHCl_2), triclorometilo (-CCl_3));

(16) Heterociclo ou heterocíclico refere-se a grupos cíclicos totalmente saturados ou insaturados, incluindo aromáticos (i.e., "heteroarilo"), por exemplo, monocíclico de 4 a 7 membros, bicíclico de 7 a 11 membros, ou sistemas

de anéis tricíclicos de 10 ou 15 membros, que possuem pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo pelo menos um átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico que contém um heteroátomo poderá ter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados a partir de átomos de azoto, átomos de oxigénio e/ou átomos de enxofre, em que os heteroátomos de azoto e enxofre poderão opcionalmente ser oxidados e os heteroátomos de azoto poderão opcionalmente ser quaternizados. O grupo heterocíclico poderá estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou do sistema de anel.

Exemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluem pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetra-hidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetra-hidropirranilo, morfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano e tetra-hidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, e semelhantes.

Exemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos incluem indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzo-dioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo,

tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, benzopiraniilo, indoliziniilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiraniilo, cinolinilo, quinoxaliniilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo [2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo ou furo[2,3-b]piridinil), di-hidroisoindolilo, di-hidroquinazolinilo (tal como 3,4-di-hidro-4-oxo-quinazolinilo), tetra-hidroquinolinilo e semelhantes.

Exemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluem carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo e semelhantes.

A menos que de outra forma especificamente referido ou evidente pelo contexto, "agente ativo" ou "princípio ativo" ou "agente terapêutico", tal como usado nesta especificação, significa um composto arilo-azol-2-ilcianoetilamino da invenção.

Os compostos da invenção destinam-se a abranger misturas racêmicas, estereoisómeros específicos e formas tautoméricas dos compostos. Outro aspeto da invenção é uma forma de sal do composto da invenção.

Outro aspeto da invenção são formas de estado sólido de compostos da invenção que consistem em formas cristalinas seleccionadas a partir do grupo que consiste em cristais individuais, nanocristais, co-cristais, complexos moleculares, hidratos, anidratos, solvatos, desolvatos,

clatratos e complexos de inclusão e formas não cristalinas, selecionados a partir do grupo que consiste em vidro não cristalino e formas amorfas não-cristalinas.

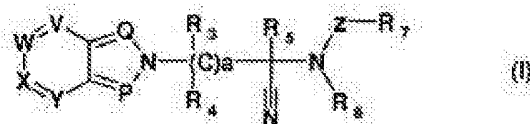
É adicionalmente notado que a invenção não pretende englobar no âmbito da invenção, qualquer produto revelado previamente, processo de fabrico do produto ou método de utilização do produto, que satisfaça os requisitos da descrição escrita e habilitação da USPTO (35 U.S.C. 112, primeiro parágrafo) ou a EPO (Artigo 83 da EPC), tal que o(s) requerente(s) reservam o direito e por meio desta revelação uma renuncia a qualquer produto descrito anteriormente, método de fabrico do produto ou processo de utilização do produto.

Note-se que nesta revelação e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, termos tais como "compreende", "composto por", "que compreende" e semelhantes, podem ter o significado que lhe é atribuído na lei de Patentes dos Estados Unidos; e.g., eles podem significar "inclui", "incluído", "que inclui", e semelhantes; e que os termos tais como "que consiste essencialmente em" e "consiste essencialmente em" têm o significado que lhes é atribuído na lei de Patentes dos Estados Unidos, e.g., incluem elementos que não são explicitamente mencionados, mas excluem elementos que são encontrados na técnica antecedente ou que afetam uma característica básica ou nova da invenção.

Estas e outras concretizações são reveladas ou são evidentes a partir de, e abrangidas por, a seguinte Descrição Detalhada.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Um primeiro aspeto da invenção providencia novos derivados de ariloazol-2-il-cianoetilamino de fórmula (I):



P é C-R₁ ou N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉ ou N;

X é C-R₁₀ ou N;

Y é C-R₁₁ ou N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, formilo,

HO₂C-, alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₅, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, halogenoalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloalquilo; cicloalquilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e alquilo; fenilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; ou

R₄ e R₅ conjuntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel cicloalquilo;

R₆ é hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo,

alquiltiocarbonilo ou benzilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

R₇ é hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo alquilamino, di(alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído,

em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são seleccionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_P;

a é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1 ou 2.

Numa concretização do primeiro aspeto da invenção providenciam-se novos derivados de ariloazol-2-il-ciano-etilamino de fórmula (I), em que

P é C-R₁ ou N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉ ou N;

X é C-R₁₀ ou N;

Y é C-R₁₁ ou N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidroxi-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-

C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₅, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfinil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfonil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfoniloxi-C₁-C₆-alquilo; C₃-C₇-cicloalquilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e C₁-C₆-alquilo; fenilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são

selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino; ou

R₄ e R₅ conjuntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel cicloalquilo;

R₆ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou benzilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independentemente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquilo) amino;

R₇ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente de um ao outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogéneo-C₁-C₆-alquilo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆-alquil-

tio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo C₁-C₆-alquilamino, di (C₁-C₆-alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di (C₁-C₆-alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di (C₁-C₆-alquil)amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_P;

a é 1, 2 ou 3; e

p é 0, 1 ou 2.

Numa outra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são os compostos em que:

P e Q são N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di-(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são seleccionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-

alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₅ é metilo ou C₁-C₃-alquilo;

R₇ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente de um ao outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil) amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_P;

a é 1;

p é 0 ou 1.

Ainda noutra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P e Q são N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

V é C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidrox-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-al-

quiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo ou C₁-C₃-alquilo;

R₇ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente de um ao outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi,

halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquilo)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

Z é C(O); e

a é 1.

Ainda noutra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P e Q são N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

Y é C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, haloge-

no-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo

R₇ é fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alco-

xi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

Z é C(O); e

a é 1.

Ainda noutra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são os compostos em que:

P e Q são N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, alquilo, halogenoalquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, alquiloalquilo, ou alquilsulfoniloalquilo;

- R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em alquilo, halogenoalquilo, fenilo, feniloxi, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfinilo e halogenoalquil-sulfonylo;
- R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, ciano, alcoxi, halogenoalcoxi, alcenilo, alquilamino, hidroxialquilo, formilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, HO₂C-, alquil-O₂C-, formilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes são alquilo ou halogenoalquilo;
- Z é C (O); e
- a é 1.

Ainda noutra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P e Q é N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, hidroxialquilo, C₁-C₆-alquiltio-C₁-C₆-alquilo, C₁-

C₆-alquiloxi-C₁-C₆-alquilo, ou C₁-C₆-alquilsulfonyloxi-C₁-C₆-alquilo;

R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, fenilo, feniloxi, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo e halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonylo;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, ciano, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alcenilo, C₁-C₆-alquilamino, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, formilo, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C- ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes são C₁-C₆-alquilo ou halogeno-C₁-C₆-alquilo;

Z é C (O); e

A é 1.

Ainda noutra concretização do primeiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P e Q é N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

- R₅ é metilo, etilo, butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SCH₃, CH₂OSO₂CH₃;
- R₇ é fenilo substituído com butilo, CF₃, fenilo, fenoxi, OCF₃, SCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃;
- R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ ou independentemente um do outro, é hidrogénio, metilo, CH₂NH₂, CH₂N(CH₃)₂, vinilo, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₃, Ph-CF₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ ou CN;
- Z é C(O); e
- a é 1.

Num segundo aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

- P é N;
- Q é C-R₂;
- V é C-R₈;
- W é C-R₉;
- X é C-R₁₀;
- Y é C-R₁₁;
- R₂ é hidrogénio, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alcoxialcoxi, ou alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi;
- R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;
- R₅ é hidrogénio, alquilo ou halogenoalquilo;
- R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfinilo e halogenoalquilsulfonilo;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, nitro, amino, amido, alquil-O₂C- ou alquilcarbonilamino;

Z é C(O); e

a é 1.

Numa outra concretização do segundo aspeto da invenção, compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P é N;

Q é C-R₂;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, ou C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, ou halogeno-C₁-C₆-alquilo;

R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo e halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é

hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, nitro, amino, amido, C₁-C₆-alquilo ou C₁-C₆-alquilcarbonilamino;

Z é C(O); e

a é 1.

Ainda noutra concretização do segundo aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P é N;

Q é C-R₂;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, O(CH₂)₂OCH₃, ou O(CH₂)₂N(CH₃)₂

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo substituído por OCF₃, fenoxi ou SCF₃;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, Cl, Br, C₁-C₆-alquilo, CF₃, nitro, amino, amido, CO₂CH₃ ou NHCOCH₃;

Z é C(O); e

a é 1.

Num terceiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

- P é N;
- Q é C-R₂ ou N;
- V é N;
- W é C-R₉;
- X é C-R₁₀;
- Y é C-R₁₁;
- R₂ é hidrogénio, halogéneo, alquilo, alcoxi, ou halogenoalcoxi;
- R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;
- R₅ é hidrogénio, alquilo ou halogenoalquilo;
- R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, halogenoalquilsulfinilo e halogenoalquilsulfonilo;
- R₉, R₁₀ e R₁₁, quer conjuntamente ou independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, alquilo ou halogenoalquilo;
- Z é C(O); e
- a é 1.

Noutra concretização do terceiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

- P é N;
- Q é C-R₂ ou N;
- V é N;

- W é C-R₉;
- X é C-R₁₀;
- Y é C-R₁₁;
- R₂ é hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, ou halogeno- C₁-C₆-alcoxi;
- R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;
- R₅ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo ou halogeno-C₁-C₆-alquilo;
- R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo e halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;
- R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo ou halogeno-C₁-C₆-alquilo;
- Z é C(O); e
- a é 1.

Ainda noutra concretização do terceiro aspeto da invenção, os compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

- P é N;
- Q é C-R₂ ou N;
- V é N;
- W é C-R₉;
- X é C-R₁₀;
- Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br, metoxi;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo substituído por OCF₃ ou SCF₃;

R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, Cl, Br ou metilo;

Z é C(O); e

a é 1.

Num quarto aspeto da invenção, compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P é N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C ou N-R₈;

W é C-R₉;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br, metilo ou metoxi;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo opcionalmente substituído com OCF₃, SCF₃ ou CHF₂CF₃;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro é H, Cl, Br, metilo, CF₃ ou CN;

Z é C(O); e

a é 1.

Numa outra concretização do quarto aspeto da invenção, compostos de fórmula (I) acima são compostos em

que:

P é N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C ou N-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br, metilo ou metoxi;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo substituído com OCF₃, SCF₃ ou CHF₂CF₃;

R₈ é H, Cl, Br, F ou CN;

R₉ é H, Cl ou Br;

R₁₀ é H, Cl, Br ou CF₃;

R₁₁ é H, Cl, Br ou metilo;

Z é C(O); e

a é 1.

Num quinto aspeto da invenção, compostos de fórmula (I) acima são compostos em que:

P é N;

Q é C-R₂ ou N;

V é N;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br ou metoxi;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo,

R₇ é fenilo substituído com OCF₃ ou SCF₃;

R₉ é H;

R₁₀ é Cl ou Br;

R₁₁ é H;

Z é C(O); e

a é 1.

Formulações e Administração para Utilização Farmacêutica/ Veterinária

Outro aspeto da invenção é a formação de composições parasiticidas que compreendem os compostos ariloazol-2-il-cianoetilamino da invenção. A composição da invenção pode também estar numa variedade de formas que incluem, mas não estão limitadas a, formulações orais, formulações injetáveis, e formulações tópicas, dérmicas ou subdérmicas. As formulações destinam-se a ser administradas a um animal, que inclui, mas não está limitado a mamíferos, aves e peixe. Exemplos de mamíferos incluem, mas não estão limitados a seres humanos, bovinos, ovelhas, cabras, lamas, alpacas, porcos, cavalos, burros, cães, gatos e outros animais ou mamíferos domésticos. Exemplos de aves incluem perus, galinhas, avestruzes e outros animais ou aves domésticas.

A composição da invenção poderá estar numa forma adequada para utilização oral, por exemplo, como iscas

(ver, por exemplo, a Patente U.S. N.º 4,564,631), suplementos alimentares, trociscos, pastilhas mastigáveis, comprimidos, cápsulas duras ou macias, emulsões, suspensões aquosas ou oleosas, soluções aquosas ou oleosas, formulações de dosagem oral, pós dispersáveis ou grânulos, pré-misturas, xaropes ou elixires, formulações entéricas ou pastas. As composições destinadas a utilização oral poderão ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para o fabrico de composições farmacêuticas e tais composições poderão conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo que consiste em agentes edulcorantes, agentes que provocam amargor, agentes aromatizantes, agentes de coloração e agentes conservantes a fim de providenciar preparações farmacêuticamente elegantes e saborosas.

Os comprimidos poderão conter o componente ativo em mistura com excipientes não-tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis que são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes poderão ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e de desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes aglutinantes, por exemplo amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco, os comprimidos poderão ser não revestidos ou poderão ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal e assim

proporcionar uma ação controlada durante um período mais longo. Por exemplo, poderá ser empregue um material de retardamento no tempo tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo. Poderão também ser revestidos pela técnica descrita nas Patente U.S. N.ºs 4,256,108; 4,166,452 e 4,265,874 para formar comprimidos terapêuticos osmóticos para libertação controlada.

As formulações para utilização oral poderão ser cápsulas de gelatina dura, em que o componente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino.

As cápsulas poderão também ser cápsulas de gelatina mole, em que o componente ativo é misturado com água ou solventes miscíveis tais como propilenoglicol, PEGs e etanol, ou um meio oleoso, por exemplo óleo de amendoim, parafina líquida, ou azeite.

As composições da invenção poderão também estar na forma de emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo. A fase oleosa poderá ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Os agentes emulsionantes apropriados poderão ser fosfatídeos que ocorrem naturalmente, por exemplo, soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo, monoleato de sorbitano, e produtos de condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno,

por exemplo, monooleato de sorbitano de polioxietileno. As emulsões poderão também conter agentes edulcorantes, agentes que provocam amargor, agentes aromatizantes, e/ou conservantes.

Numa concretização da formulação, a composição da invenção está na forma de uma microemulsão. As microemulsões são bastante adequadas como o veículo de suporte líquido. As microemulsões são sistemas quaternários que compreendem uma fase aquosa, uma fase oleosa, um tensoativo e um agente co-tensoativo. São líquidos isotrópicos e translúcidos.

As microemulsões são compostas por dispersões estáveis de micro-gotículas da fase aquosa na fase oleosa ou, inversamente, de micro-gotículas da fase oleosa na fase aquosa. O tamanho destas micro-gotículas é inferior a 200 nm (1000 a 100000 nm para emulsões). O filme interfacial é composto por uma alternância de moléculas tensoativas (SA) e cotensoativas (co-SA) que, por abaixamento da tensão interfacial, permite que a microemulsão seja formada espontaneamente.

Numa concretização da fase oleosa, a fase oleosa pode ser formada a partir de óleos minerais ou vegetais, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados ou a partir de triglicéridos, ou alternativamente a partir de misturas de tais compostos. Em uma concretização da fase oleosa, a fase oleosa compreende triglicéridos; em outra

concretização da fase oleosa, os triglicéridos são triglicéridos de cadeia média, por exemplo, triglicérido C₈-C₁₀ caprílico/cáprico. Noutra concretização a fase oleosa irá representar uma gama de % v/v selecionado a partir do grupo que consiste em cerca de 2 até cerca de 15%; cerca de 7 até cerca de 10%; e cerca de 8 até cerca de 9% v/v da microemulsão.

A fase aquosa inclui, por exemplo água ou derivados de glicol, tais como propilenoglicol, éteres de glicol, polietilenoglicóis ou glicerol. Numa concretização dos derivados de glicol, o glicol é selecionado a partir do grupo que consiste em propilenoglicol, éter monoetílico de dietilenoglicol, éter monoetílico de dipropilenoglicol e suas misturas. Geralmente, a fase aquosa irá representar uma proporção desde cerca de 1 até cerca de 4% v/v na microemulsão.

Os tensoativos para a microemulsão incluem éter monoetílico de dietilenoglicol, éter monometílico de dipropileno, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados ou dioleato de poliglicerilo-6. Em adição a estes agentes tensoativos, os coagentes tensoativos incluem álcoois de cadeia curta, tais como etanol e propanol.

Alguns compostos são comuns às três componentes discutidas acima, *i.e.*, fase aquosa, tensoativo e co-tensoativo. No entanto, está bem incluído no nível de aptidão do clínico utilizar compostos diferentes para cada

componente da mesma formulação. Em uma concretização para a quantidade de tensoativo/co-tensoativo, a razão de co-tensoativo para tensoativo será de cerca de 1/7 até cerca de 1/2. Numa outra concretização para a quantidade de co-tensoativo, será a partir de cerca de 25 até cerca de 75% v/v de tensoativo e desde cerca de 10 até cerca de 55% v/v de co-tensoativo na microemulsão.

As suspensões oleosas poderão ser formuladas por suspensão do componente ativo num óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco, ou num óleo mineral tal como parafina líquida. As suspensões oleosas poderão conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Os agentes edulcorantes tais como sacarose, sacarina ou aspartame, agentes que provocam amargor, e agentes aromatizantes poderão ser adicionados para providenciar uma preparação oral palatável. Estas composições poderão ser conservadas pela adição de um antioxidante tal como ácido ascórbico, ou outros conservantes conhecidos.

As suspensões aquosas poderão conter o material ativo em mistura com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polvinilpirrolidona, goma de tragacanta e goma de acácia; agentes dispersantes ou molhantes poderão ser um fosfatídeo que ocorre naturalmente, por exemplo lecitina,

ou produtos de condensação de um óxido de alcileno com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetileno-xicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e um hexitol tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno, com ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol, por exemplo monooleato de polietileno-sorbitano. As suspensões aquosas poderão também conter um ou mais conservantes, por exemplo etilo, ou n-propilo, p-hidroxibenzoato, um ou mais agentes corantes, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes adoçantes e/ou agentes que provocam amargor, tal como aqueles referidos acima.

Os pós dispersáveis e grânulos adequados para preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água providenciam o componente ativo em mistura com um agente dispersante ou molhante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Os agentes dispersantes ou molhantes e os agentes de suspensão são exemplificados por aqueles já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, agentes que provocam amargor, aromatizantes e corantes, poderão também estar presentes.

Os xaropes e elixires poderão ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações poderão também

conter um demulcente, um conservante, um(ns) agente(s) aromatizante(s) e/ou agente(s) de coloração.

Noutra concretização da invenção, a composição poderá estar na forma de pasta. Exemplos de concretizações em forma de pasta incluem, mas não estão limitados àqueles descritos nas Patentes U.S. N.ºs 6,787,342 e 7,001,889. Em adição ao composto ariloazol-2-il cianoetilamino da invenção, a pasta pode também conter sílica pirogenada; um modificador de viscosidade; um veículo; opcionalmente, um absorvente; e opcionalmente, um corante, um estabilizador, um agente tensoativo, ou um conservante.

O processo para preparar uma formulação em pasta compreende os passos de:

- (a) dissolver ou dispersar o composto ariloazol-2-il cianoetilamino no veículo através de mistura;
- (b) adicionar a sílica pirogenada ao veículo que contém o composto ariloazol-2-il cianoetilamino dissolvido e misturar até a sílica estar dispersa no veículo;
- (c) permitir que o intermediário formado em (b) assente durante um tempo suficiente de modo a permitir que o ar retido durante o passo (b) escape; e
- (d) adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma pasta uniforme.

Os passos acima são ilustrativos, mas não limitantes. Por exemplo, o passo (a) pode ser o último passo.

Numa concretização da formulação, a formulação é uma pasta que contém o composto ariloazol-2-il cianoetilamino, sílica pirogenada, um modificador de viscosidade, um absorvente, um corante; e um veículo hidrofílico que é triacetina, um monoglicérido, um diglicérido, ou um triglicérido.

A pasta poderá também incluir, mas não está limitado a, um modificador de viscosidade selecionado a partir do grupo que consiste em PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenoglicol, polioxietileno (20) sorbitano mono-oleato (polissorbato 80 ou Tween 80), e polioxâmeros (e.g., Pluronic L 81); um absorvente selecionado a partir do grupo que consiste em carbonato de magnésio, carbonato de cálcio, amido, e celulose e seus derivados; e um corante selecionado a partir do grupo que consiste em óxido de ferro dióxido de titânio, e FD&C Blue # 1 Aluminum Lake.

As composições poderão estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril. Esta suspensão poderá ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes dispersantes ou humectantes e agentes de suspensão adequados que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril poderá também ser uma solução ou suspensão estéril injetável num

diluyente ou solvente parentericamente aceitável não tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que poderão ser empregues estão a água, a solução de Ringer e a solução de cloreto de sódio isotónica. Poderão também ser utilizados co-solventes tais como etanol, propilenoglicol glicerol ou polietileno glicóis formais. Poderão ser utilizados conservantes, tais como fenol ou álcool benzílico. Além disso, os óleos estéreis, fixos são convencionalmente empregues como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim poderá ser empregue qualquer óleo fixo brando incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos. Além disso, ácidos gordos tais como ácido oleico encontram utilização na preparação de injetáveis.

As formulações tópicas, dérmicas e subdérmicas podem incluir emulsões, cremes, pomadas, géis, pastas, champôs, pós, formulações para espalhar, formulações prontas a utilizar, soluções *in loco* e suspensões, depressões e aerossóis. A aplicação tópica de um composto da invenção ou de uma composição que inclui pelo menos um composto da invenção entre o(s) agente(s) ativo(s) que o constituem, uma composição *in loco* ou para espalhar, pode permitir que o composto da invenção seja absorvido através da pele para atingir níveis sistémicos, distribuídos através das glândulas sebáceas ou na superfície da pele alcançando os níveis ao longo de todo o pelo. Quando o composto é distribuído através das glândulas sebáceas, que podem atuar como um reservatório, através do qual pode

haver um efeito de longa duração (até vários meses). As formulações *in loco* são tipicamente aplicadas numa região localizada que se refere a uma área que não é todo o animal. Em uma concretização de uma região localizada, a localização é entre os ombros. Noutra concretização de uma região localizada é uma faixa, *e.g.*, uma faixa desde a cabeça até à cauda do animal.

Na Patente U.S. N.º 6,010,710 são descritas formulações para espalhar. As formulações para espalhar poderão ser vantajosamente oleosas, e geralmente compreendem um diluente ou veículo e também um solvente (*e.g.*, um solvente orgânico) para o componente ativo se o último não for solúvel no diluente.

Os solventes orgânicos que podem ser utilizados na presente invenção incluem, mas não estão limitados a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos gordos, tais como o éster de dimetilo, adipato de di-isobutilo, acetona, acetonitrilo, álcool benzílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenoglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenoglicol, éter monometílico de etilenoglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenoglicol, polioxietilenoglicóis líquidos, propilenoglicol, 2-pirrolidona (*e.g.*, N-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietilenoglicol, etilenoglicol e ftalato de dietilo, ou uma mistura de pelo menos dois destes solventes.

Como veículo ou diluente, poderão citar-se óleos vegetais, tais como, mas não limitados a óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de algodão, azeite, óleo de gralha de uva, óleo de girassol, óleos de coco, etc.; óleos minerais, tais como, mas não limitado a, petrolato, parafina, silicone, etc.; hidrocarbonetos alifáticos ou cíclicos ou, em alternativa, por exemplo, triglicéridos de cadeia média (tais como C₈ a C₁₂). Noutra concretização da invenção, pode ser adicionado um emoliente e/ou um agente espalhamento e/ou de formação de filme. Uma concretização do emoliente e/ou agente de difusão e/ou de formação de filme são aqueles agentes selecionados a partir do grupo que consiste em:

(a) polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo e vinilpirrolidona, polietilenoglicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxi etilenados; lecitina, carboximetilcelulose de sódio, óleos de silicone, óleos de polidiorganossiloxano (tais como óleos de polidimetilsiloxano (PDMS)), por exemplo aqueles que contêm funcionalidades de silanol, ou um óleo 45V2,

(b) agentes tensoativos aniônicos tais como estearatos alcalinos, estearatos de sódio, potássio ou amónio; estearato de cálcio, estearato de trietanolamina; abietato de sódio; sulfatos alquílicos (por exemplo, lauril sulfato de sódio e cetil sulfato de sódio); dodecilbenzenossulfonato de sódio, dioctilsulfossucci-

nato; ácidos gordos (e.g., aqueles derivados de óleo de coco),

(c) agentes tensoativos catiónicos tais como sais de amónio quaternário solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R'''$, Y^- , na qual os radicais R são opcionalmente radicais hidrocarbonetos hidroxilados e Y^- é um anião de um ácido forte tal como os aniões halogenetos, sulfatos e sulfonatos; o brometo de cetiltrimetilamónio está entre os agentes tensoativos catiónicos que podem ser utilizados,

(d) sais de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$ na qual os radicais R são opcionalmente radicais hidrocarbonetos hidroxilados; cloridrato de octadecilamina está entre os agentes tensoativos catiónicos que podem ser utilizados,

(e) agentes tensoativos não iónicos tais como ésteres de sorbitano, que são opcionalmente éteres de alquilo polioxietilenados (e.g., polissorbato 80); álcoois gordos, polioxietilenados tais como éter polioxipropileno-estírol; estearato de polietilenoglicol, derivados polioxietilenados de óleo de rícino, ésteres de poliglicerol, álcoois gordos polioxietilenados, ácidos gordos polioxietilenados, co-polímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

(f) agentes tensoativos anfotéricos tais como os compostos laurilo substituídos de betaína; ou

(g) uma mistura de pelo menos dois destes agentes.

O solvente será utilizado em proporção com a

concentração do composto ariloazol-2-il cianoetilamino e a sua solubilidade neste solvente. Será procurado possuir o menor volume possível. O veículo fará a diferença para 100%.

Numa concretização da quantidade de emoliente, o emoliente é utilizado numa proporção selecionada a partir do grupo que consiste em desde 0,1 até 50% e 0,25 até 5%, em volume.

Noutra concretização da invenção, a composição pode estar na forma de solução pronta a utilizar tal como é descrito na Patente U.S. N.º 6,395,765. Em adição ao composto ariloazol-2-il cianoetilamino, a solução pronta a usar pode conter um inibidor de cristalização, um solvente orgânico e um co-solvente orgânico.

Numa concretização da quantidade de inibidor de cristalização, o inibidor de cristalização pode estar presente numa proporção selecionada a partir do grupo que consiste em cerca de 1 até cerca de 20% (p/v) e cerca de 5 a cerca de 15%. Em outra concretização da quantidade de inibidor de cristalização, a quantidade corresponde ao teste em que 0,3 mL de uma solução que compreende 10% (p/v) de composto ariloazol-2-il cianoetilamino no veículo líquido e 10% do inibidor são depositados sobre uma lâmina de vidro a 20 °C e deixados repousar durante 24 horas. A lâmina é então observada a olho nu. Os inibidores aceitáveis são aqueles cuja adição providencia poucos (e.g. menos de dez cristais) ou nenhum cristal.

O solvente orgânico tem uma constante dielétrica de uma gama selecionada a partir do grupo que consiste em entre cerca de 10 e 35 e entre cerca de 20 e 30, o teor deste solvente orgânico na composição global representa o complemento para 100% da composição; e o co-solvente orgânico que possui um ponto de ebulição selecionado de entre as gamas que consistem em inferior a 100 ° C, e inferior a 80 ° C, e que possui uma constante dielétrica de uma gama selecionada a partir do grupo que consiste em entre cerca de 10 e 40 e entre cerca de 20 e 30; este co-solvente poderá estar presente na composição num co-solvente orgânico/solvente orgânico numa razão peso/peso (P/P) de entre cerca de 1/15 e 1/2. O solvente é volátil de modo a atuar como um promotor de secagem, e é miscível com água e/ou com o solvente orgânico.

A formulação pode também compreender um agente antioxidante que se destina a inibir a oxidação ao ar, estando este agente presente numa proporção selecionada de entre uma gama que consiste em cerca de 0,005 até cerca de 1% (p/v) e cerca de 0,01 até cerca de 0,05%.

Os inibidores de cristalização que são úteis para a invenção incluem, mas não estão limitados a:

(a) polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo e de vinilpirrolidona, polietilenoglicóis, o álcool benzílico, manitol, gli-

cerol, sorbitol ou ésteres de polioxietileno de sorbitano; lecitina ou carboximetilcelulose de sódio; ou derivados acrílicos, tais como metacrilatos e outros;

(b) agentes tensoativos aniônicos, tais como estearatos alcalinos (e.g., estearato de sódio, potássio ou de amônio); estearato de cálcio ou estearato de trietanolamina; abietato de sódio; sulfatos de alquilo, os quais incluem mas não estão limitados a lauril-sulfato de sódio e cetilsulfato de sódio; dodecil-benzenossulfonato de sódio ou dioctil-sulfossuccinato de sódio; ou ácidos gordos (e.g., óleo de coco);

(c) agentes tensoativos catiónicos, tais como sais de amônio quaternário solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R'''Y^-$, em que os radicais R são idênticos ou diferentes e opcionalmente radicais de hidrocarbonetos hidroxilados e Y^- é um anião de um ácido forte, tais como aniões halogeneto, sulfato e sulfonato; o brometo de cetiltrimetilamônio é um dos agentes tensoativos catiónicos que podem ser utilizados;

(d) sais de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, em que os radicais R são idênticos ou diferentes opcionalmente radicais hidrocarbonetos hidroxilados; o cloridrato de octadecilamina é um dos agentes tensoativos catiónicos que podem ser utilizados;

(e) agentes tensoativos não-iônicos, tais como ésteres de sorbitano opcionalmente polioxietilenados, e.g., Polissorbato 80, ou éteres de alquilo polioxietilenado; estearato de polietilenoglicol, derivados

polioxietilenados de óleo de rícino, ésteres de poliglicerol, álcoois gordos polioxietilenados, ácidos gordos polioxietilenados ou co-polímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno;

(f) agentes tensoativos anfotéricos, tais como os compostos laurilo substituídos da betaína; ou

(g) uma mistura de pelo menos dois dos compostos enumerados em (a) - (f) acima.

Numa concretização do inibidor de cristalização, irá ser usado um par inibidor de cristalização. Tais pares incluem, por exemplo, a combinação de um agente formador de filme de tipo polimérico e de um agente tensoativo. Estes agentes serão selecionados de entre os compostos mencionados acima como inibidores de cristalização.

Numa concretização do agente de formação de filme, os agentes são do tipo polimérico, que incluem mas não estão limitados aos vários graus de pureza de polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, e co-polímeros de acetato de vinilo e de vinilpirrolidona.

Numa concretização dos agentes tensoativos, os agentes incluem, mas não estão limitados àqueles constituídos por tensoativos não-iónicos; em outra concretização dos agentes tensoativos, o agente é formado por ésteres de sorbitano polioxietilenados e ainda numa outra concretização do agente tensoativo, os agentes incluem os vários graus de polissorbato, por exemplo, Polissorbato 80.

Noutra concretização da invenção, o agente formador de filme e o agente tensoativo pode ser incorporado em quantidades semelhantes ou idênticas, dentro do limite das quantidades totais de inibidor de cristalização mencionadas em outros lugares.

O par assim constituído obtém, de um modo notável, os objetivos de ausência de cristalização no revestimento e de manutenção do aspeto cosmético da pele ou da pelo, isto é dizer, sem uma tendência para ser pegajoso ou para um aspeto pegajoso, apesar da elevada concentração de material ativo.

Numa concretização dos agentes antioxidantes, os agentes são aqueles convencionais na técnica e incluem, mas não estão limitados a hidroxianisole butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, galato de propilo, tiosulfato de sódio ou uma mistura de não mais do que dois deles.

Os adjuvantes de formulação discutidos acima são bem conhecidos do praticante desta técnica e poderão ser obtidos comercialmente ou por meio de técnicas conhecidas. Estas composições concentradas são geralmente preparadas por simples mistura dos constituintes como definido acima; vantajosamente, o ponto de partida é misturar o material ativo no solvente principal e em seguida são adicionados os outros componentes ou adjuvantes.

O volume aplicado pode ser da ordem de cerca de 0,3 a cerca de 1 mL. Em uma concretização para o volume, o volume é da ordem de cerca de 0,5 mL, para gatos e da ordem de cerca de 0,3 a cerca de 3 mL para cães, dependendo do peso do animal.

Noutra concretização da invenção, a aplicação de uma formulação *in loco* de acordo com a presente invenção também pode providenciar uma eficácia de largo espectro e de longa duração quando a solução é aplicada a um mamífero ou ave. As formulações *in loco* providenciadas para administração tópica de uma solução concentrada, suspensão, emulsão ou microemulsão para aplicação intermitente de um local no animal, geralmente entre os dois ombros (solução de tipo *in loco*).

Para as formulações *in loco*, o veículo pode ser um veículo líquido tal como descrito na Patente U.S. N.º 6,426,333, que numa concretização da formulação *in loco* compreende um solvente e um co-solvente em que o solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em acetona, acetonitrilo, álcool benzílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropilenoglicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etilenoglicol, éter monometílico de etilenoglicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropilenoglicol, polioxietilenoglicóis líquidos, propilenoglicol, 2-pirrolidona (e.g., N-metilpirrolidona), éter monoetílico de

dietilenoglicol, etilenoglicol, ésteres de ácidos gordos de ftalato de dietilo, tal como o éster dietílico ou adipato de di-isobutilo, e uma mistura de pelo menos dois destes solventes e o co-solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em etanol absoluto, isopropanol ou metanol.

O veículo líquido pode conter opcionalmente um inibidor de cristalização selecionado a partir do grupo que consiste em um agente tensoativo aniónico, um agente tensoativo catiónico, um agente tensoativo não iónico, um sal de amina, um agente tensoativo anfotérico ou polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, co-polímeros de acetato de vinilo e vinilpirrolidona, polietilenoglicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenado, lecitina, carboximetilcelulose de sódio, e derivados acrílicos, ou de uma mistura destes inibidores de cristalização.

As formulações *in loco* poderão ser preparadas por dissolução dos componentes ativos no veículo farmacêuticamente veterinariamente aceitável. Alternativamente, a formulação *in loco* pode ser preparada por encapsulação do componente ativo para deixar um resíduo do agente terapêutico na superfície do animal. Estas formulações irão variar com respeito ao peso do agente terapêutico na combinação, dependendo da espécie do animal hospedeiro a ser tratado, da severidade e do tipo de infeção e do peso corporal do hospedeiro.

As formas de dosagem poderão conter desde cerca de 0,5 mg até cerca de 5 g de um agente ativo. Numa concretização da forma de dosagem, a dosagem é desde cerca de 1 mg a cerca de 500 mg de um agente ativo, tipicamente cerca de 25 mg, cerca de 50 mg, cerca de 100 mg, cerca de 200 mg, cerca de 300 mg, cerca de 400 mg, cerca de 500 mg, cerca de 600 mg, cerca de 800 mg, ou cerca de 1000 mg.

Em uma concretização da invenção, o agente ativo está presente na formulação numa concentração desde cerca de 0,05 a 10% peso/volume, em outra concretização da invenção, o agente ativo está presente na formulação com uma concentração desde cerca de 0,1 a 2% em peso/volume. Em ainda outra concretização da invenção, o agente ativo está presente na formulação com uma concentração de cerca de 0,25 a cerca de 1,5% peso/volume. Ainda noutra concretização da invenção, o agente ativo está presente na formulação com uma concentração de cerca de 1% peso/volume.

Outra concretização da invenção é dirigida a um método de tratar a infeção endoparasitária num mamífero que necessite, que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto da invenção.

Numa concretização para tratar a infeção endoparasitária é que o helminto é selecionado a partir do grupo que consiste de, mas não está limitado a *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*,

Cylicocyclus, Cylicodontophorus, Cylicostephanus, Craterostomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilaria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filarioides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyris, Paracaris, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Triodontophorus, Uncinaria, Wuchereria, e suas combinações.

Numa outra concretização da invenção, o helminto é *Haemonchus contortus, Ostertagia circumcincta, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis, Cooperia curticei, Nematodirus battus* e suas combinações.

Outra concretização da invenção é dirigida a um método de tratar a infecção ectoparasitíctica num mamífero que necessita que compreende administrar uma quantidade eficaz do composto da invenção.

Numa concretização para tratar a infecção ectoparasitíctica, o infetado é seleccionado a partir do grupo que consiste em, mas que está não limitado a pulgas, carrapatos, ácaros, mosquitos, moscas, piolhos, moscas varejeiras e suas combinações.

Formulações e Administração para Uso Agroquímico

Os compostos da fórmula (I) ou os seus sais podem

ser utilizados como tal ou sob a forma das suas preparações (formulações) como combinações com outras substâncias pesticidicamente ativas, como, por exemplo, inseticidas, atratores, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, e com fitoprotetores, fertilizantes e/ou reguladores do crescimento, por exemplo, como uma pré-mistura/mistura pronta.

Os inseticidas incluem, por exemplo, ésteres fosfóricos, carbamatos, ésteres carboxílicos, hidrocarbonetos clorados, fenilureias, substâncias preparadas por microrganismos.

Exemplos de inseticidas que poderão opcionalmente ser misturados incluem mas não estão limitados a:

ésteres-fosfóricos, tais como azinfos-etilo, azinfos-metilo, α -1(4-clorofenil)-4-(O-etil,S-propil)fosforiloxi-pirazole, clorpirifos, cumafos, demetão, demetão-S-metilo, diazinão, diclorvos, dimetoato, etoato, etoprofos, etrimfos, fenitrotião, fentião, heptenofas, paratião, paratião-metilo, fosalona, poxim, pirimifos-etilo, pirimifos-metilo, profenofos, pro tiofos, sulfprofos, triazofos e triclorfão;

carbamatos, tais como aldicarbe, bendiocarbe, α -2-(1-metilpropil)-fenilmetilcarbamato, butocarboxima, but-xicarboxima, carbaril, carbofurano, carbosulfano, cloetocarbe, isoprocarbe, metomilo, oxamilo, pirimicarbe, promecarbe, propoxur e tiodicarbe,

compostos de organo-silício (por exemplo, éteres dimetil(fenil)silil-metil-3-fenoxibenzílicos, tais como éter dimetil-(4-etoxifenil)-sililmetil-3-fenoxibenzílicos) ou éteres (dimetilfenil)-silil-metil-2-fenoxi-6-piridilmetílico, tais como, por exemplo, éter dimetil-(9-etoxi-fenil)-sililmetil-2-fenoxi-6-piridilmetílico ou [(fenil)-3-(3-fenoxifenil)-propil[(dimetil)-silanos, tais como, por exemplo, (4-etoxifenil)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil-propil)-dimetilsilano, silafluofeno;

piretróides (que são também úteis devido às suas propriedades repelentes, e.g., contra mosquitos), tais como aletrina, alfametrina, bioresmetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutirina, decametrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina, 2,2-dimetilo-3-(2-cloro-2-trifluoro-metilvinil)ciclopropano-carboxilato de alfa-ciano-3-fenil-2-metilbenzilo, fenpropatrina, fenflutrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina e tralometrina, nitroiminas e nitrometilenos, tais como 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-4,5-di-hidro-N-nitro-1H-imidazol-2-amina (imidaclopride), N-[(6-cloro-3-piridil)-metil]-N²-ciano-N¹-metilacetamida (NI-25);

abamectina, AC 303, 630 (clorfenapir), acefato, acrinatrina, alanicarbe, aldoxicarbe, aldrina, amitraz, azametifos, *Bacillus thuringiensis*, fosmete, fosfamidação, fosfina, praletrina, propafos, propetanfos, protoato, piraclufos, piretrinas, piridabeno, piri-dafentiação, piriproxifeno, quinalfos, RH-7988, rote-

nona, fluoreto de sódio, hexafluorossilicato de sódio, sulfotep, fluoreto de sulfurilo, óleos de alcatrão, teflubenzurão, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, O-2-terc-butil-pirimidin-5-il-o-isopropilfosforotiato, tiociclam, tiofanox, tiometão, tralometrina, triflumurão, trimetacarbe, vamidotião, *Verticillium Lacanii*, XMC, xililcarbe, benfuracarbe, bensultap, bifentrina, bioaletrina, MERbioaletrina isómero (S)-ciclopenteniol, bromofos, bromofos-etilo, buprofezina, cadusafos, polissulfureto de cálcio, carbofenotião, cartap, quinometionato, clordano, clorfenvinfos, clorfluzurão, clormefos, cloropicrina, clorpirifos, cianofos, beta-ciflutrina, alfa-cipermetrina, ciofenotrina, ciromazina, dazomet, DDT, demetão-S-metilsulfona, diafentiurão, Dialifos, dicrotofos, diflubenzurão, dinoseb, deoxabenzofos, diazacarbe, disulfotão, DNOC, empentrina, endosulfan, EPN, esfenvalerato, etiofencarbe, etião, etofenprox, fenobucarbe, fenoxicarbe, fensulfotião, fipronil, flucicloxurão, flufenprox, flufenoxurão, fonofos, formetanato, formotião, fosmetilan, furatiocarbe, heptacloro, hexaflumurão, hidrametilnã, cianeto de hidrogénio, hidropreno, IPSP, isazofos, isofenfos, isoprotiolana, isoxatião, iodfenfos, cadetrina, lindano, malatião, mecarbame, mefosfolaão, cloreto de mercúrio, metam, metartizium, anisopliae, metacrifos, metamidofos, metidatião, metiocarbe, metopreno, metoxicloro, isotiocianato de metilo, metolcarbe, mevinfos,

monocrotofos, naled, Neodiprion sertifer NPV, nicotina, ometoato, oxidemetiã-metilo, pentaclorofenol, óleos de petróleo, fenotrina, fentoato, forato.

Outros inseticidas que poderão opcionalmente ser misturados poderão também ser da classe dos compostos descritos pela Patente U.S. 7,001,903.

Os fungicidas que poderão opcionalmente ser misturados são os que incluem mas não estão limitados a:

(1) Os triazóis que incluem, mas não estão limitados a:

azaconazole, propiconazole, tebuconazole, ciproconazole, metconazole, amitrole, azociclotin, BAS 480F, bitertanol, difenoconazole, fenbuconazole, fenclorazole, fenetanil, fluquinconazole, flusilazol, flutriafol, imibenconazole, isozofos, miclobutanil, paclobutrazol, ($\pm$)-cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-ciclo-heptanol, tetraconazol, triadimefona, triadimenol, triapentenol, triflumizol, triticonazol, uniconazol e os seus sais metálicos e adutos de ácidos.

(2) Os imidazóis que incluem, mas não estão limitados a:

imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol, 2-(1-terc-butyl)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, tais como tiazolecarboxanilidos 2',6'-

dibromo-2-metil-4-trifluorometoxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona e os seus sais metálicos e adutos de ácidos.

(3) Compostos "(E)-2-fenil-3-metoxiacrilato de metilo", que incluem mas não estão limitados a:

(E)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)-fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(fenil-sulfoniloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3,5-dimetil-benzoil)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(2-feniletén-1-il)-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-(2-[3-(alfa-hidroxibenzil)fenoxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-(2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3-n-proploxfenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3-etoxi-fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(4-terc-butil-piridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(5-bromo-piridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-(3-(3-iodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,

(E)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E), (E)-2-[2-(5,6-di-metilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-{2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo,
(E), (E)-2-{2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]-fenil}-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-{2-(6-(2-azidofenoxi)-pirimidin-4-iloxi]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo,
(E), (E)-2-{2-[6-fenilpirimidin-4-il)-metiloximinometil] fenil}-3-metoxiacrilato de metilo,
(E), (E)-2-{2-[(4-clorofenil)-metiloximinometil]-fenil}-3-metoxiacrilato de metilo,
(E)-2-{2-[6-(2-n-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil} -3-metoxiacrilato de metilo,
e (E), (E)-2-{2-[(3-nitrofenil)-metiloximinometil]fenil}-3-metoxiacrilato de metilo;

(4) Inibidores de Succinato Desidrogenase, que incluem mas não estão limitados a:

(a) fenfurame, furcarbanilo, ciclafluramid, furmeciclo, seedvax, metsulfovax, pirocarbolide, oxicarboxina, shirlan, mebenil (mepronil), benodanil, flutolanilo (Moncut);

(b) derivados de naftaleno, tais como terbinafina, naftifina, butenafina, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ina);

- (c) sulfenamidas como diclofluanida, tolilfluanida, folpete, fluorfolpet; captano, captofol;
- (d) benzimidazoles tais como carbendazime, benomil, furatiocarbe, fuberidazole, tiofonatmetil, tiabendazole ou seus sais;
- (e) derivados de morfolina tais como fenepropimorfe, falimorfe, dimetomorfe, dodemorfe, aldimorfe, fenpropidina e seus arilsulfonatos, tais como, por exemplo, ácido p-toluenossulfônico e ácido p-dodecilfenilsulfônico;
- (f) ditiocarbamatos, cufraneb, ferbam, mancobre, mancozeb, maneb, metam, metiram, tirame zeneb, ziram;
- (g) benzotiazoles, tais como 2-mercaptobenzotiazole;
- (h) benzamidas, tais como 2,6-dicloro-N-(4-trifluorometilbenzil)-benzamida;
- (i) compostos de boro, tais como ácido bórico, ésteres de ácido bórico, bórax;
- (j) formaldeído e compostos que libertam formaldeído, tais como álcool benzílico mono- (poli)-hemiformal, oxazolidina, hexa-hidro-S-triazinas, N-metilolcloroacetamida, paraformaldeído, nitropirina, ácido oxolínico, tecloftalam;
- (k) tris-N-(ciclo-hexildiazeniodioxi)-alumínio, sais de N-(ciclo-hexildiazeniodioxi)-tri-butil estanho ou K, bis-N-(ciclo-hexildiazeniodioxi)-cobre, N-metil-isotiazolin-3-ona, 5-cloro-N-metil-isotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona, N-octil-isotiazolin-3-ona, 4,5-trimetileno-isotiazolinona, 4,5-benzoisotiazolinona, N-metilolcloroacetamida;

(l) aldeídos, tais como cinamaldeído, formaldeído, glutaraldeído, β -bromo-cinamaldeído;

(m) tiocianatos, tais como tiocianatometiltiobenzotiazole, metilenobistiocianato, e semelhantes;

(n) compostos de amônio quaternário, tais como cloreto de benzildimetiltetradecilamônio, cloreto de benzildimetildodecilamônio, cloreto de didecildimetilamônio;

(o) derivados de iodo, tais como diiodometil-p-tolilsulfona, álcool 3-iodo-2-propinilo, 4-clorofenil-3-iodopropargilformal de etilcarbamato, 3-bromo-2,3-di-iodo-2-propenilo, álcool 2,3,3-triiodoalilo, álcool 3-bromo-2,3-di-iodo-2-propenilo, n-carbamato de 3-iodo-2-propinilbutilo, n-hexilcarbamato de 3-iodo-2-propinilo, ciclo-hexil-carbamato de 3-iodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-iodo-2-propinilo;

(p) derivados de fenol, tais como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, o-fenilfenol, m-fenilfenol, p-fenilfenol, 2-benzil-4-clorofenol e os seus sais de metais alcalinos e metais alcalino-terrosos;

(q) microbicidas que possuem um grupo halogéneo ativado, tais como cloroacetamida, bronopol, bronidox, tectâmero, tal como 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona, 2,2-dibromo-3-nitrilopropionamida, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, β -bromo- β -nitroestireno;

(r) piridinas, tais como 1-hidroxi-2-piridinotona (e os seus sais de Na, Fe, Mn, Zn), tetracloro-4-

metilsulfonilpiridina, pirimetanol, mepanipirima, dipiritiona, 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-metilpentiltri)-2 (1H)-piridina;

(s) sabões de metais, tais como naftenato de estanho, naftenato de cobre, naftenato de zinco, octoato de estanho, octoato de cobre, octoato de zinco, 2-etil-hexanoato de estanho, 2-etil-hexanoato de cobre, 2-etil-hexanoato de zinco, oleato de estanho, oleato de cobre, oleato de zinco, fosfato de estanho, fosfato de cobre, fosfato de zinco, benzoato de estanho, benzoato de cobre e benzoato de zinco;

(t) sais metálicos, tais como hidroxicarbonato de cobre, dicromato de sódio, dicromato de potássio, cromato de potássio, sulfato de cobre, cloreto de cobre, borato de cobre, fluorossilicato de zinco, fluorossilicato de cobre, e misturas com fixadores;

(u) óxidos, tais como óxido de tributilestanho, Cu_2O , CuO , ZnO ,

(v) dialquilditioicarbamatos, tais como sais de dialquilditioicarbamatos de Na e Zn, dissulfureto de tetrametiltiourama, N-metil-ditioicarbamato de potássio;

(w) nitrilos, tais como 2,4,5,6-tetracloroisoftalodinitrilo, ciano-ditioimido-carbamato dissódico;

(x) quinolinas, como 8-hidroxiquinolina, e seus sais de Cu;

(y) ácido mucoclórico, 5-hidroxi-2(5H)-furanona;

(z) 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetileneditiazolinona, 4,5-dicloro-(3H)-1,2-ditiol-3-ona, 3,5-dimetil-tetra-hidro-1,3,5-tiadiazina-

2-tiona, cloreto de N-(2-p-clorobenzoiletil)-hexamínio, N-hidroximetil-N'-metil-ditiocarbamato de potássio, cloreto do ácido 2-oxo-2-(4-hidroxifenil)acetohidroxímico, fenil-(2-cloro-ciano-vinil)sulfona, fenil-(1,2-dicloro-2-ciano-vinil)sulfona; e

(aa) zeólitos que contêm Ag, Zn ou Cu, sozinhos ou incluídos em compostos ativos poliméricos,

ou

(bb) misturas de mais do que um dos fungicidas acima mencionados.

Herbicidas que são conhecidos da literatura e que podem ser mencionados, os quais podem ser combinados com os compostos da fórmula (I), são, por exemplo, as seguintes substâncias ativas (Nota: os compostos são quer designados pelo nome comum de acordo com a Organização Internacional de Normalização (ISO) ou é utilizado o nome químico, se apropriado em conjunto com um número de código habitual):

acetocloro; acifluorfen(-sódio); aclonifeno; AKH 7088, *i.e.*, ácido [[[1-[5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-nitrofenil]-2-metoxietilideno]-amino]-oxi]acético e o seu éster metílico, alacloro; aloxidim(-sódio), ametrina; amicarbazone, amidocloro, amidosulfurão; amitrol, AMS, *i.e.*, sulfamato de amónio; anilofos; asulam; atrazina; azafenidina; azimsulfurão (DPX-A8947); aziprotrina; barban; BAS 516 H, *i.e.*, 5-fluoro-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; beflubutamida; benazolina(-etil); benfluralina; benfuresato; bensul-

furão(-metil); bensulida; bentazona(-sódio); benzobicyclone; benzofenap; benzoflúor; benzoilprop(-etil); benztiazurão; bialafos(bilanafos); bifenox, bispiribac(-sódio); bromacil; bromobutida; bromofenoxim; bromoxinilo; bromurão; buminafos; busoxinona; butacloro; butafenacil; butamifos; butenacloro; butidazole; butralina; butroxidim; butilato, cafenstrole (CH-900); carbetamida, carfentrazone (-etil); caloxidim, CDAA, *i.e.*, 2-cloro-N,N-di-2-propenilacetamida; CDEC, *i.e.*, dietilditioicarbamato de 2-cloroalilo; clometoxifeno; clorambeno; clorazifop-butilo; clorbro-murão; chlorbufam; clorfenac; clorflurenol-metilo; cloridazão; clorimurão(-etil); clornitrofenol; clorotolurão; cloroxurão; clorprofame; clorsulfurão; clortal-dimetilo; clortiamida; clortolurão, cinidão(-metilo ou -etilo), cinmetilina; cinossulfurão; cletodim; clefoxidima, clodinafop e os seus derivados de éster (por exemplo clodinafop-propargilo); clomazona; clomprop; cloproxidim; clopiralida; clopirasulfurão(-metil); cloransulam(-metilo); cumilurão (JC 940); cianazina; cicloato; ciclosulfamurão (AC 104); ciclo-xidima; ciclurão; cialofope e seus derivados de éster (por exemplo éster butílico, DEH-1 12); ciperquat; ciprazina; ciprazole; daimurão; 2,4-D; 2,4-DB; dalapão; dazomet, desmedifam; desmetrina, di-alato; dicamba; diclobenilo; diclorprope(-P); diclofop e seus ésteres tais como diclofop-metilo; diclosulam, dietatil(etil); difenoxurão; difenzoquat; diflufeni-can; diflufenzopir; dimefurão; dimepiperato; dimeta-

cloro; dimetametrina; dimetenamida (SAN-582H); dimetenamida(-P); dimetazona, dimetipina; dimexiflam, dimetrasulfurão, dinitramina; dinoseb; dinoterb; difenamida; dipropetrina; diquat; ditiopir; diurão; DNOC; eglinazina-etilo; EL 77, *i.e.*, 5-ciano-1-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-pirazole-4-carboxamida; endotal, epoprodan, EPTC; esprocarb; etalfluralina, etametsulfurão-metilo; etidimurão; etiozin; etofumesato; etoxifeno e os seus ésteres (por exemplo éster etílico, HC-252), etoxisulfurão, etobenzanida (HW 52); F5231, *i.e.*, N-[2-cloro-4-fluoro-5-[4-(3-fluoropropil)-4,5-di-hidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]-fenil]etanossulfonamida; fenoprop; fenoxan, fenoxaprop e fenoxaprop-P e os seus ésteres, por exemplo fenoxaprop-P-etilo e fenoxaprop-etilo; fenoxidim; fentrazamida; fenurão; flamprope(-metilo ou isopropilo ou isopropil-L); flazasulfurão; florasulam; fluazifop e fluazifop-P e os seus ésteres, por exemplo fluazifop-butilo e fluazifop-P-butilo; fluazolato, flucarbazona (-sódio); flucloralina; flufenacete (FOE 5043), flufenpir, flumetsulam; flumeturão; flumicloraque(-pentilo); flumioxazina (S-482); flumipropina; fluometurão; fluorocloridona, fluorodifeno; oxifluorfeno(-etilo); flupoxam (KNW-739); flupropacil (UBIC-4243); fluproanato, flupirsulfurão(-metilo, ou -sódio); flurenol(-butilo); fluridone; flurocloridona; fluroxipir(-metilo); flurprimidol, flurtamona; flutiaceto(-metilo); flutiamida (também conhecida como flufenacet); fomesafeno; foram-sulfurão; fosamina; furilazole (MON 13900), furilo-

xifeno; glufosinato(-amónio); glifosato(-isopropil-amónio); halogenosafen; halogenosulfurão (-metilo) e os seus ésteres (por exemplo o éster de metilo, NC-319); halogenoxifop e seus ésteres; halogenoxifop-P (= R-halogenoxifop) e seus ésteres; HC-252 (éter difenílico), hexazinona; imazametabenz (-metilo); imazametapir; imazamox; imazapic, imazapir; imazaquin e sais tais como os sais de amónio; imazetametapir; imazetapir, imazossulfurão; indanofan; iodossulfurão-(metil)-(sódio), ioxinilo; isocarbamida; isopropalina; isoproturão; isourão; isoxabena; isoxaclortole; isoxaflutole; isoxapirifop, carbutilato; lactofena; lenacil; linurão; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; mesossulfurão (-metilo); mesotriona; metam, metamifop, metamitrão; metazaclor; metabenzthiazurão; metazole; metoxifenona; metil-dimerão; metobenzurão, metobromurão; (S-)metolaclor; metosulam (XRD 511); metoxurão; metribuzin; metsulfurão-metilo; MK-616; molinato; monalido; di-hidrogensulfato de monocarbamida; monolinurão; monurão; MT 128, *i.e.*, 6-cloro-N-(3-cloro-2-propenil)-5-metil-N-fenil-3-piridazinamina; MT 5950, *i.e.*, N-[3-cloro-4-(1-metiletil)-fenil]-2-metilpentanamida; naproanilida; napropamida, naptalam; NC 310, *i.e.*, 4-(2,4-diclorobenzoil)-1-metil-5-benziloxipirazole; neburão; nicosulfurão; nipiraclofeno; nitralina; nitrofeno; nitrofluorfeno; norflurazão; orbencarb; orizalina; oxadiargil (RP-020630); oxadiazona; oxassulfurão; oxaziclomefona; oxifluorfeno; paraquat; pebulato; ácido pelargónico; pendimetalina;

penoxulam; pentanoclor, pentoxazona; perfluidona; petoxamida, fenisofam; fenmedifam; picloram; picolinafeno; piperofos; piributicarb; pirifenop-butilo; pretilaclor, primisulf(-metilo); procarbazona (-sódio); prociazina; prodiamina; profluazole, profluralina; proglinazina(-etilo); prometão; prometrina; propacloro; propanil; propaquizafop; propazina; profame; propisocloro; propoxicarbazona(-sódio), propizamida; prosulfalin; prosulfocarbe; prossulfurão (CGA-152005); prinaclor; piraclonilo, piraflufena (-etilo); pirazolinato; pirazão; pirazossulfurão(-etilo); pirazoxifeno; piribenzoxim; piributicarb; piridafol; piridato; piriftalido, pirimidobac(-metilo); piritiobac(-sódio) (KIH-2031), piroxofop e seus ésteres (por exemplo, éster de propargilo); quinclorac; quinmerac; quinoclamina, quinofof e os seus derivados de éster, quizalofop e quizalofop-P e os seus derivados de éster, por exemplo quizalofop-etilo; quizalofop-P-tefurilo e -etilo; renridurão; rimsulfurão (DPX-E 9636); S 275, *i.e.*, 2-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-propinilo)fenil]-4,5,6,7-tetra-hidro-2H-indazole; secbumetão; setoxidim; sidurão; simazina; simetrina; SN 106279, *i.e.*, 2-[[7-[4--2-cloro (trifluorometil)fenoxi]-2-naftalenil]oxi]propanoico e seu éster metílico; sulcotriona; sulfentrazona (FMC-97285, F-6285); sulfazurão; sulfometurão(-metilo); sulfosato (ICI-A0224); sulfossulfurão; TCA; tebutam (GCP-5544); tebutiurão; tepraloxidim; terbacil; terbucarb; terbuclor; terbumetão; terbutilazina; terbutrina; TFH 450, *i.e.*, N,N-

dietil-3-[(2-etil-6-metilfenil)sulfonil]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida; tenilcloro (NSK-850); tiaflumida; tiazaflurão; tiazopir (Mon-13200); tidiazimina (SN-24085); tifensulfurão(-metilo); tiobencarbe; tio-carbazil; tralcoxidima; trialato; triassulfuroão; triaziflam; triazofenamida; tribenurão(-metilo); ácido 2,3,6-triclorobenzóico (2,3,6-TBA), triclopir; tri-difano; trietazina; trifloxisulfurão (-sódio), trifluralina; triflusulfurão e ésteres (por exemplo éster de metilo, DPX-66037); trimeturão; tritossulfurão; tsitodef; vernolato; WL 110547, *i.e.*, 5-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazole; UBH-509; D-489; LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP- 600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127; KIH-2023 e KIH5996.

Os fitoprotectores herbicidas adequados incluem, mas não estão limitados a benoxacor, cloquintocete, ciometrinilo, ciprossulfamida, diclormida, diciclonão, dietolato, fenclorazole, fenclorim, flurazole, fluxofenim, furilazol, isoxadifene, mefenepir, mefenato, anidrido naftálico e oxabetrinilo.

Os componentes que poderão ser empregues nas substâncias ativas, de acordo com a invenção em formulações mistas, por exemplo, compostos ativos conhecidos que têm por base uma inibição de, por exemplo, acetolactato sintase, acetil-coenzima A carboxilase, PS I, PS II, HPPDO, fitoeno-desaturase, a protoporfirinogénio oxidase, glu-

tamina sintetase, biossíntese de celulose, 5-enolpiruvil-chiquimato-3-fosfato sintetase. Tais compostos, e também outros compostos que podem ser empregues, cujo mecanismo de ação é até um grau desconhecido ou diferente, são descritos, por exemplo, em Weed Research 26, 441-445 (1986), ou "The Pesticide Manual", 12^a Edição 2000 (a seguir, também abreviado como "PM"), The British Crop Protection Council e da Royal Soc. of Chemistry (editores) e literatura aí citada.

Os compostos de fórmula (I) podem ser formulados em várias formas, dependendo dos parâmetros biológicos e/ou físico-químicos prevalecentes. Os exemplos de formulações possíveis que são adequados são: pós molháveis (WP), pós solúveis em água (SP), concentrados solúveis em água, concentrados emulsionáveis (EC), emulsões (EW) tais como emulsões óleo-em-água e água-em-óleo, soluções pulverizáveis, concentrados de suspensão (SC), dispersões à base de óleo ou de água, soluções que são miscíveis com óleo, suspensões de cápsula (CS), pós (DP), produtos de revestimento de sementes, grânulos para difusão e aplicação no solo, grânulos (GR) sob a forma de microgrânulos, grânulos de pulverização, grânulos revestidos e grânulos de adsorção, grânulos dispersáveis em água (WG), grânulos solúveis em água (SG), formulações ULV, microcápsulas e ceras.

As formas de estado sólido dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados por métodos conhecidos na

técnica, e.g. Byrn et al., "Solid-State Chemistry of Drugs", 2nd Edition, SSCI Inc., (1999); Glusker et al., "Crystal Análise Estrutura - A Primer", 2^a Edition, Oxford University Press, (1985).

As formulações mencionadas podem ser preparadas de um modo conhecido *per se*, por exemplo por mistura dos compostos ativos com pelo menos um solvente ou diluente, emulsionante, dispersante e/ou aglutinante ou fixante, repelentes de água e opcionalmente um ou mais de um exsicante, estabilizador de UV, um corante, um pigmento e outros auxiliares de processamento.

Estes tipos de formulação individuais são conhecidos em princípio e estão descritos, por exemplo, em: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munique, 4^a Edição 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3^a Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. Londres.

Os auxiliares de formulação necessários tais como materiais inertes, agentes tensoativos, solventes e outros aditivos também são conhecidos e descritos, por exemplo, em: Watkins, "Handbook of Inseticide Dust Diluents and Carriers", 2^a Ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.V. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2^a Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2^a Ed, Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and

Emulsifiers Annual" MC Publ. Corp., Ridgewood N. J.; Sisley and Wood, "Enciclopédia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [adutos de óxido de etileno de superfície ativa], Wiss. Verlagsgesell, Stuttgart., 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnologia Química], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munique, 4^a Ed. 1986.

Os pós molháveis são preparações que são uniformemente dispersáveis em água e que, além dos compostos de fórmula (I), também incluem agentes tensoativos iônicos e/ou não iônicos (molhantes, dispersantes), por exemplo, alquilfenóis polioxietilados, álcoois gordos polioxietilados, aminas gordas polioxietilados, sulfatos de éter de álcool gordo poliglicólico, alcanossulfonatos ou alquilbenzenesulfonatos, lignossulfonato de sódio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-dissulfonato, dibutilnaftalenossulfonato de sódio ou outro oleoilmetiltaurinato de sódio, em adição a um diluente ou substância inerte. Para preparar os pós molháveis, os compostos de fórmula (I) são, por exemplo, finamente moídos em aparelhos convencionais tais como moinhos de martelos, moinhos de ar e moinhos de jato de ar e misturados com os auxiliares de formulação, em simultâneo ou posteriormente.

Os concentrados emulsionáveis são preparados, por exemplo, por dissolução dos compostos de fórmula (I) num solvente orgânico, por exemplo butanol, ciclo-hexanona, dimetilformamida, xileno ou outros compostos aromáticos ou

hidrocarbonetos de superior ponto de ebulição ou misturas destes, com adição de um ou mais agentes tensoativos iônicos e/ou não iônicos (emulsionantes). Os emulsionantes que podem ser utilizados são, por exemplo: sais de cálcio de ácidos alquilarilsulfônicos, tais como dodecilbenzenossulfonato de cálcio ou emulsionantes não iônicos, tais como ésteres de poliglicol de ácidos gordos, éteres de poliglicol de alquilarilo, éteres de poliglicol de álcool gordo, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poliéteres de alquilo, ésteres de sorbitano, tais como ésteres de ácidos gordos de sorbitano ou ésteres de polioxietileno-sorbitano, tais como os ésteres de ácidos gordos de polioxietileno-sorbitano.

Os pós são obtidos por moagem da substância ativa com substâncias sólidas finamente divididas, por exemplo talco ou argilas naturais, tais como caulino, bentonite ou pirofilite, ou terra de diatomáceas.

Os concentrados de suspensão poderão ser baseados em água ou óleo. Poderão ser preparados, por exemplo, por moagem húmida por meio de moinhos de esferas, disponíveis comercialmente, se apropriado com adição de agentes tensoativos, como foi já mencionado acima por exemplo no caso dos outros tipos de formulação.

As emulsões, por exemplo emulsões óleo-em-água (EW), podem ser preparadas por exemplo por meio de agitadores, moinhos coloidais e/ou em misturas estáticas

que utilizam solventes orgânicos aquosos e, se apropriado, agentes tensoativos, como já foram mencionados acima por exemplo no caso dos outros tipos de formulação.

Os grânulos podem ser preparados quer por pulverização dos compostos de fórmula (I) em material inerte granulado, adsortivo ou por aplicação de concentrados de substância ativa na superfície de veículos tais como areia, caulinites ou de material inerte granulado, por meio de ligantes, por exemplo álcool polivinílico, poliacrilato de sódio ou em alternativa óleos minerais. As substâncias ativas adequadas podem também ser granuladas na maneira que é convencional para a produção de grânulos de fertilizante, se desejado numa mistura com fertilizantes.

Os grânulos dispersáveis em água são preparados, como uma regra, pelos processos habituais tais como a secagem por pulverização, granulação em leito fluidizado, granulação em disco, mistura em misturadores de alta velocidade e extrusão sem material inerte sólido. Para preparar a disco, leito fluidizado, grânulos de extrusão e de pulverização, ver, por exemplo, processos em "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., Londres; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 e seguintes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, New York 1973, p. 8-57.

Em geral, as preparações agroquímicas compreendem uma gama selecionada a partir do grupo que consiste em

cerca de 0,1 até cerca de 99% em peso e cerca de 0,1 até cerca de 95% em peso, de compostos de fórmula (I).

A concentração de compostos de fórmula (I) em pós molháveis é, por exemplo, cerca de 10 até cerca de 90% em peso, sendo o restante para 100% em peso composto por componentes de formulação habituais. No caso de concentrados emulsionáveis, a concentração de compostos de fórmula (I) pode elevar-se a intervalos selecionados a partir do grupo que consiste em cerca de 1% até cerca de 90% e cerca de 5% até cerca de 80% em peso. As formulações na forma de pós compreendem usualmente no intervalo selecionado a partir do grupo que consiste em cerca de 1% até cerca de 30% em peso de compostos de fórmula (I) e cerca de 5% até cerca de 20% em peso de compostos de fórmula (I). Para soluções pulverizáveis compreendem uma gama selecionada a partir do grupo que consiste em cerca de 0,05% até cerca de 80% em peso de compostos de fórmula (I) e cerca de 2% até cerca de 50% em peso de compostos de fórmula (I). No caso de grânulos dispersáveis em água, o teor de compostos de fórmula (I) depende em parte do facto de os compostos de fórmula (I) poderem estar em estado líquido ou sólido e de quais os auxiliares de granulação, enchimentos e semelhantes que estão a ser utilizados. Os grânulos dispersáveis em água, por exemplo, compreendem uma gama selecionada a partir do grupo que consiste de entre cerca de 1 e cerca de 95% e entre cerca de 10% e cerca de 80% em peso.

Além disso, as formulações de compostos de fórmula (I) mencionados compreendem, se apropriado, os adesivos, molhantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, solventes, enchiamentos, veículos, corantes, anti-espumantes, inibidores de evaporação, reguladores de pH e reguladores de viscosidade que são convencionais em cada caso.

As misturas de acordo com a invenção podem ser aplicadas através do solo, quer pré-emergentemente ou pós-emergentemente. As misturas de acordo com a invenção podem também ser aplicadas através das folhas. As misturas de acordo com a invenção podem ser empregues para revestir sementes. É também possível aplicar as misturas de acordo com a invenção através de um sistema de irrigação, por exemplo, através da água de irrigação.

Outros Agentes Ativos para Uso Farmacêutico/Veterinário

Os componentes farmacêuticos, pesticidas ou veterinariamente ativos adicionais, que incluem, mas não estão limitados a, parasiticidas incluindo acaricidas, anti-helmínticos, endectocidas e inseticidas, poderão também ser adicionados às composições da invenção. Os agentes antiparasitários podem incluir tanto ectoparasitários como agentes endoparasitários. Agentes farmacêuticos veterinários são bem conhecidos na técnica (ver e.g., *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5ª Edição, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) ou *The Merck Veterinary*

Manual, 9ª Edição, (Janeiro 2005)) e incluem, mas não estão limitados a acarbose, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sódio, ácido acético, ácido aceto-hidroxâmico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazole, sulfato de albuterol, alfentanil HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de ampicilina, ácido aminocaprílico, hidrogenossulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloreto de amônio, molibdenato de amônio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potássio, desoxicolato de anfotericina B, baseado no lípido anfotericina B, ampicilina, amprólio HCl, antiácidos (oral), antiveneno, apomorfona HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginase, aspirina, atenolol, Atipamezole HCl, besilato de atracúrio, sulfato de atropina, aurnofina, aurotioglucose, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo HCl, betametasona, cloreto de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, brometos, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfano, tartarato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmão, calcitrol, sais de cálcio, captopril, carbenicilina indanilo de sódio, carbimazole, carboplatina, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxil, cefazolina de sódio, cefixima, cefoperazona de sódio, cefotaxima de sódio, cefotetano dissódico, cefoxitina de sódio, cefpodoxima proxetil, ceftazidima, ceftiofur de sódio, ceftiofur HCl, ceftiaxona de sódio,

cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carvão vegetal (ativado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- brometo de clidínio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriônica (hCG), crômio, cimetidina, ciprofloxacina, cisapride, cisplatina, sais de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sódio, clorazepato dipotássico, clorsulão, cloxacilina, fosfato de codeína, colcicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sódio, danazol, dantroleno de sódio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopressina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpantenol, dexraazoxane, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac de sódio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina HCl, digoxina, diidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenidramina HCl, fosfato de disopiramida, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetrão, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram, HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato dissódico de cálcio. EDTA de cálcio, cloreto de edrofônio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina,

epoetina/eritropoietina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido/etacrinato sódio etacrínico, etanol (álcool), etidronato de sódio, etodolac, etomidato, agentes de eutanásia w/pentobarbital, famotidina, ácidos gordos (essencial/omega), felbamato, fenbendazole, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronil, florfenicol, fluconazole, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixinina meglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagão, agentes de glucocorticóides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, glibenclamida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, grisseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato de sódio, hidrazalina HCl, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxíureia, hidroxizina, ifosfamida, imidaclopride, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina de sódio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferão alfa-2a (recombinante humano), iodeto de (sódio/potássio), ipecac (xarope), ipodato de sódio, dextrano de ferro, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caulino/pectina, cetamina HCl, cetoconazol, cetoprofeno, cetorolac trometamina, lactulose, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina de

sódio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurão, lisina, de magnésio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenâmico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadeia média, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxican, melfalano, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato de/hipurato de metenamina, metimazole, metionina, metocarbamole, metoexital de sódio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidaxole, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, óleo mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartarato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, narcótico (opíáceos) agonistas de analgésicos, sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpirano, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato de sódio, nizatidina, novobiocina de sódio, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina de sódio, omeprazole, ondansetrom, opíáceos antidiarreicos, orbifloxacina, oxacilina de sódio, oxazepam, oxfendazole, cloreto de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitretraciclina, oxitocina, pamidronato dissódico, pancrelipase, brometo de pancrônio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de informação geral, penicilina G, penicilina V de potássio, pentazocina, pentobarbital de sódio, pentosano polissulfato de sódio, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl,

fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína de sódio, feromonas, fosfato parentérico, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendano, piperazina, pirlimicina HCl, piroxicam, glicosaminoglicanos polissulfatados, ponazurilo, cloreto de potássio, cloreto de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazona HCl, injeção proclorperazina, brometo de propantelina, injeção de acnes propionibacterium, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, psílio mucilóide hidrofílico, pamoato de pirantel, brometo de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosilmetionina (SAME), solução salina/laxante hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl/I-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, cardo/leite silimarino, bicarbonato de sódio, poliestireno sulfonato de sódio, estibogluconato de sódio, sulfato de sódio, tiosulfato de sódio, somatotropina, sotalol HCl, espectinomicina HCl, espironolactona, estanozolol, estreptoquinase, estreptozocina, succimer, cloreto de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina de sódio, sulfadiazina/sulfametoxazol, sulfametoxazol/trimetoprima, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/orimetoprima, sulfassalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida de sódio, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina dissódica, tiletamina HCl/zolazepam HCl, tilmocina,

tiopronina, sulfato de tobramicina, tocinida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenâmico, topiramato, tramadol HCl, acetona de trimcinolona, trientina HCl, trilostano, trimepraxina tartarato w/prednisolona, tripelenamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valpróico, vanádio, vancomicina HCl, vasopressina, brometo de vecurônio, verapamil HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selênio, warfarina de sódio, xilazina HCl, ioimbina HCl, zafirlucaste, zidovudina (AZT), acetato de zinco/sulfato de zinco, zonisamida e suas misturas.

Numa concretização da invenção, outros compostos arilpirazole tais como fenilpirazoles, como descrito acima nos Antecedentes (e.g., fipronilo, piriprole), são conhecidos na técnica e são adequados para combinação com os compostos ariloazol-2-il cianoetilamino da invenção. Exemplos de tais compostos arilpirazole incluem mas não estão limitados aos descritos nas Patentes US N.ºs 6,001, 384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 e 6,998,131 - cada atribuído a Merial, Ltd., Duluth, GA).

Noutra concretização da invenção, o ácido nodulispórico e seus derivados (uma classe de acaricida conhecido, anti-helmíntico, antiparasitários e agentes inseticidas) podem ser adicionados às composições da invenção. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir infecções em seres humanos e animais e são descritos, por exemplo, na Patente U.S. N.º 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 e 6,399,786. A composição pode incluir

um ou mais dos conhecidos derivados de ácido nodulisporico na técnica, incluindo todos os estereoisómeros, tais como aqueles descritos na literatura citada acima.

Numa outra concretização da invenção, uma ou mais lactonas macrocíclicas, que atuam como um acaricida, agente anti-helmíntico e inseticida, podem ser adicionadas às composições da invenção.

As lactonas macrocíclicas também incluem, mas não estão limitadas a, avermectinas, tais como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina e milbemecinas tais como, milbemectina, milbemecina D, moxidectina e nemadectina. Estão também incluídos os derivados 5-oxo e 5-oxima das referidas avermectinas e milbemecinas. Exemplos de combinações de compostos arilpirazole com lactonas macrocíclicas incluem, mas não estão limitados aos descritos nas Patentes U.S. N.ºs 6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 e 6,998.131 - cada um atribuído a Merial, Ltd., Duluth, GA.

Os compostos lactona macrocíclicas são conhecidos na técnica e podem ser obtidas comercialmente ou através de técnicas de síntese conhecidas na técnica. É feita referência à literatura técnica e comercial amplamente disponível. Para avermectinas, ivermectina e abamectina, pode ser feita referência, por exemplo, ao trabalho "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer e H.

Mrozik, William C. Campbell, publicado pela Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy" 2002, de J. Vercruysse e RS Rew publicado pela CABI Publishing ou Albers-Schönberg *et al.* (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina, poderá ser consultado "Veterinary Parasitology", vol. 49, N.º 1, julho de 1993, 5-15. Para milbemicinas, pode ser feita referência, entre outros, a Davies H.G. *et al.*, 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. *et al.*, 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patente U.S. N.º 4,134,973 e EP 0 677 054.

As lactonas macrocíclicas são, quer produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos dos mesmos. As estruturas das avermectinas e milbemicinas estão intimamente relacionadas, *e.g.*, através da partilha de um anel de lactona macrocíclico de 16 membros complexo; as milbemicinas não possuem a porção glicosídica das avermectinas. As avermectinas como produtos naturais são divulgadas na Patente U.S. N.º 4,310,519 de Albers-Schonberg *et al.*, e os compostos 22,23-di-hidro avermectina são divulgados em Chabala *et al.*, Patente U.S. N.º 4,199,569. É ainda feita referência a Kitano, Patente U.S. N.º 4,468,390, Beuvry *et al.*, Patente U.S. N.º 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Especificação da Patente U.K. 1 390 336, EP 0 002 916, e Patente de Nova Zelândia Ancare N.º 237 086, *inter alia*. As milbemicinas que ocorrem naturalmente

são descritas em Aoki *et al.*, Patente U.S. N.º 3,950,360, bem como nas várias referências citadas em "The Merck Index", 12^a Ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). A latidectina é descrita na seção "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN):"WHO Drug Information, vol. 17, n.º 4, pp. 263-286, (2003). Os derivados semi-sintéticos destas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, na Patente U.S. N.º 5,077,308, Patente U.S. N.º 4,859,657, Patente U.S. N.º 4,963,582, Patente U.S. N.º 4,855,317, Patente U.S. N.º 4,871,719, Patente U.S. N.º 4,874,749, Patente U.S. N.º 4,427,663, Patente U.S. N.º 4,310,519, Patente U.S. N.º 4,199,569, Patente U.S. N.º 5,055,596, Patente U.S. N.º 4,973,711, Patente U.S. N.º 4,978,677, Patente U.S. N.º 4,920,148 e EP 0 667 054.

Noutra concretização da invenção, a classe de inseticidas ou acaricidas conhecidos como reguladores de crescimento de insetos (IGRs) também pode ser adicionada às composições da invenção. Os compostos pertencentes a este grupo são bem conhecidos do clínico e representam uma vasta gama de diferentes classes químicas. Estes compostos atuam todos interferindo no desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Os reguladores de crescimento de insetos são descritos, por exemplo, em Patente U.S. N.º 3,748,356; Patente U.S. N.º 3,818,047, Patente U.S. N.º 4,225,598; Patente U.S. N.º 4,798,837, Patente U.S. N.º 4,751,225, EP 0 179 022 ou U.K. 2 140 010, bem como na Patente U.S. N.ºs

6,096,329 e 6,685,954 (ambas atribuídas à Merial Ltd., Duluth, GA). Exemplos de IGRs adequados para utilizar incluem, mas não se limitam a metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazurão, lufenurão, novalurão, piretróides, formamidinas e 1-(2,6-difluorbenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilureia).

Um agente anti-helmíntico que pode ser combinado com o composto da presente invenção para formar uma composição pode ser um composto benzenedisulfonamida, que inclui, mas não está limitado a clorsulão; ou um agente cestodal, que inclui, mas não está limitado a praziquantel, pirantel ou morantel.

Um agente parasiticida que pode ser combinado com o composto da presente invenção para formar uma composição pode ser um péptido ou proteína biologicamente ativo, incluindo, mas não se limitando a, depsipéptidos, que atuam na junção neuromuscular por estimulação dos recetores pré-sinápticos que pertencem à família de recetores de secretina resultando na paralisia e morte dos parasitas. Numa concretização do depsipéptido, o depsipéptido é emodepsida.

Um agente inseticida que pode ser combinado com o composto da presente invenção para formar uma composição pode ser uma espinosina (e.g., espinosad) ou um composto derivado de piridilmetilo substituído tal como imidacloprid. Os agentes desta classe são descritos acima,

e, por exemplo, na Patente U.S. N.º 4,742,060 ou em EP 0 892 060. Estaria bem incluído no nível de aptidão do clínico decidir que composto individual pode ser usado na formulação inventiva para tratar uma infecção particular de um inseto. Para endoparasitas, parasiticidas que podem ser combinados incluem, mas não estão limitados a pirantel, morantel, os benzimidazóis (incluindo albendazole, cambendazole, tiabendazole, fenbendazole, febantel, oxfendazole, oxibendazole, mebendazole e triclabendazole netobimina), levamisol, closantel, rafoxanida, nitroxinilo, disofenol e paraherquamide. Para ectoparasitas, os inseticidas que podem ser combinados também incluem mas não estão limitados a, os organofosfatos e piretróides neonicotinóides tais como imidacloprid, bem como compostos tais como metaflumizona, amitraz e antagonistas do recetor de rianodina.

Quando adequado, o agente anti-helmíntico, parasitocida e inseticida também pode ser selecionado a partir do grupo de compostos descritos acima como sendo adequados para o uso agroquímico. Em geral, o agente pesticida adicional está incluído numa dose compreendida entre cerca de 0,1 µg e cerca de 10 mg. Numa concretização da invenção, o agente pesticida adicional é incluído numa dose compreendida entre cerca de 1 µg e cerca de 10 mg. Noutra concretização da invenção, o agente pesticida adicional é incluído em uma dose de cerca de 5 a cerca de 200 µg/kg de peso do animal. Ainda noutra concretização da invenção, o agente pesticida adicional é incluído numa dose entre cerca de 0,1 até cerca de 10 mg/kg de peso do animal. Ainda numa

outra concretização da invenção, o agente pesticida adicional está incluído numa dose entre cerca de 0,5 a 50 mg/kg.

As proporções, em peso, do composto ariloazol-2-il-cianoetilamino e o agente pesticida adicional são, por exemplo entre cerca de 5/1 e cerca de 10 000/1. No entanto, um perito comum na técnica seria capaz de seleccionar a razão apropriada de composto ariloazol-2-il-cianoetilamino e o agente pesticida adicional para o hospedeiro pretendido e sua utilização.

Outro aspeto da invenção é o processo de preparar os compostos ariloazol-2-il-cianoetilamino da invenção.

EXEMPLOS

Todas as temperaturas são dadas em graus Centígrados, temperatura ambiente significa 20 a 25 °C. Os reagentes foram adquiridos a partir de fontes comerciais ou preparados seguindo procedimentos da literatura.

DCM = diclorometano

THF = tetra-hidrofurano

MeOH = metanol

EtOH = etanol

AE = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoroacético

TEA = trietilamina

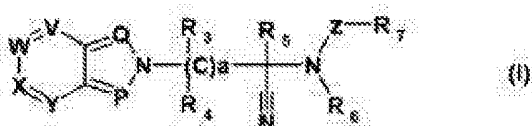
DIEA = diisopropiletilamina

As ressonâncias magnéticas de protão e de flúor (respetivamente ^1H RMN e ^{19}F RMN) foram registadas num espectrómetro de RMN Varian INOVA [400 MHz, (^1H) ou 500 MHz (^1H) e 377 MHz (^{19}F)]. Todos os espectros foram determinados nos solventes indicados. Os desvios químicos são apresentados em ppm em campos mais baixos em relação ao tetrametilsilano (TMS), referenciado ao pico do protão residual do respetivo pico do solvente por ^1H RMN. As constantes de acoplamento interprotónicas são reportadas em Hertz (Hz).

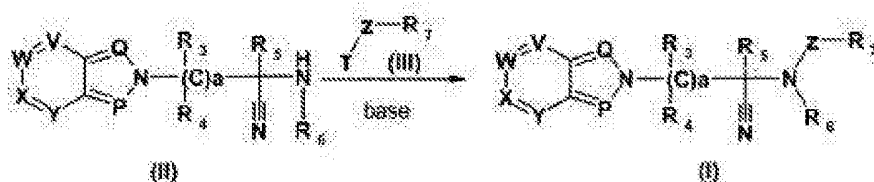
Os espectros de LC-MS foram obtidos quer utilizando um instrumento ThermoFinnigan AQA MS ESI, usando uma coluna Aqua Phenomenex C18, 5 micrómetros, 125A 50 x 4,60 mm e um gradiente linear desde 55% de metanol: 1% de acetonitrilo em água até 100% de metanol durante 3 minutos. Foi mantido 100% de metanol durante 2 minutos. Alternativamente, os espectros de LCMS foram obtidos utilizando um HPLC Agilent 1200SL equipado com um espectrómetro de massa 6130 que opera com ionização por electropulverização; os dados cromatográficos foram obtidos utilizando uma coluna Shimadzu Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, 2,2 micrómetros de tamanho de partícula e um gradiente água: metanol desde 15% de metanol até 95% de metanol em 2,2 minutos sob um caudal de 1,5 mL/min; foi aplicada uma retenção a 95% de metanol no final do gradiente durante 0,8 minutos; e ambas as fases móveis de água e metanol continham ácido fórmico a 0,1%.

PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS GERAIS

Os compostos de fórmula (I) poderão ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos (*i.e.*, métodos até aqui utilizados ou descritos na literatura química).



Por exemplo, compostos de fórmula (I) podem ser obtidos por um processo em que o composto (II) é feito reagir com o composto (III) em que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , Z , e a são como definidos acima para os compostos de fórmula (I) e T é um grupo de saída tal como um átomo de halogéneo, metanossulfonilo, trifluorometanossulfonilo, toluenossulfonilo e semelhantes.



A reação é geralmente levada a cabo na presença de uma base num solvente.

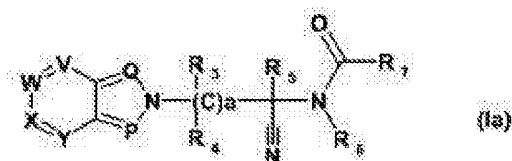
A base a ser utilizada nesta reação inclui, por exemplo, mas não limitada a, bases inorgânicas, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio e semelhantes, bases orgânicas tais como, dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno e semelhantes.

O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não limitado a, éteres tais como éter di-etílico, tetra-hidrofurano e semelhantes, hidrocarboneto halogenado, tal como, tais como cloreto de metileno, cloro-fórmio, 1,2-dicloroetano e semelhantes.

A temperatura reacional está normalmente no intervalo de -78 °C até 150°C, preferencialmente no intervalo de -20 °C até 80 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas.

Após conclusão da reação, os compostos de fórmula (I) podem ser isolados através do emprego de métodos convencionais, tais como adição a mistura reacional à água, extração com um solvente orgânico, concentração do extrato e semelhantes. O composto isolado de fórmula (I) pode ser purificado por uma técnica tal como cromatografia, recristalização e semelhantes, se necessário.

Os compostos de fórmula (Ia) poderão ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos de formação de amida (i.e., métodos até agora utilizados ou descritos na literatura química).



Muitos procedimentos estão disponíveis para a

formação de ligações amida entre um derivado de amina, tais como os derivados nitrilo de α -amino de fórmula (II) e um ácido carboxílico com a utilização de agentes de acoplamento.

Foram desenvolvidos procedimentos que utilizam reagentes tais como carbodi-imidas como agentes de acoplamento de amida. Estes incluem carbodi-imidas, por exemplo, diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), diisopropilcarbodi-imida (DIC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDC) e semelhantes. Têm também sido utilizados catalisadores tais como 1-hidroxibenzotriazole (HOBT) e seus derivados. Um resumo desses métodos é encontrado em "Comprehensive Organic Transformations", RC Larock, VCH Publishers (1989) p. 972-972. Uma súmula de tais transformações também está disponível em "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), p. 1431-1434.

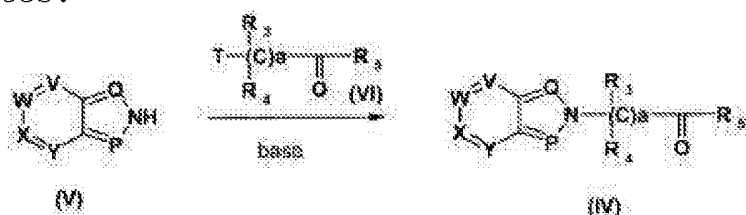
Outra reação geral para a preparação de amidas é o tratamento de halogenetos de acilo com a amina. Uma tal transformação é bem conhecida a aquele especialista na matéria e uma súmula de tais transformações está disponível em "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith e Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), p. 1427-1429.

Os derivados nitrilo α -amino de fórmula (II)

podem ser preparados num único passo por tratamento de compostos de carbonilo de fórmula geral (IV) com uma fonte de cianeto apropriada tal como cianeto de sódio, cianeto de potássio, cianeto de trimetilsililo e semelhantes, com aminas de fórmula geral R_6-NH_2 , tal como amoníaco, metilamina e semelhantes, e geralmente na presença de sal de amónio, tal como cloreto de amónio e semelhantes. Aquele especialista na matéria irá reconhecer esta como a síntese de Strecker (ver e.g., página 1391, em "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007)).



Os compostos de carbonilo de fórmula (IV) podem ser preparados por tratamento de um NH-arilo-azole de fórmula geral (V) com o composto de fórmula geral (VI) em que, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, P, Q, V, W, X, Y, a, m$ e n são como definidos acima para os compostos de fórmula (I) e T é um grupo de saída tal como um átomo de halogéneo, metanosulfonilo, trifluorometanossulfonilo, toluenossulfonilo e semelhantes.



A reação é geralmente levada a cabo na presença de uma base num solvente.

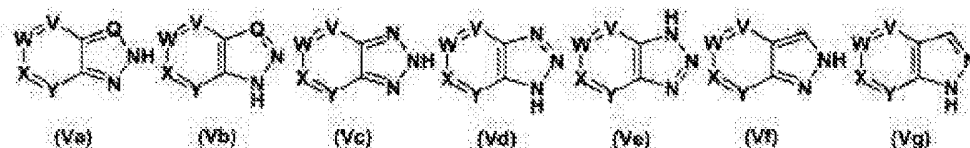
A base a ser utilizada nesta reação inclui, por exemplo, mas não limitada a, bases inorgânicas, tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio e semelhantes, bases orgânicas tais como, dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno e semelhantes.

O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não limitado a, acetona, éteres, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e semelhantes, hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e semelhantes.

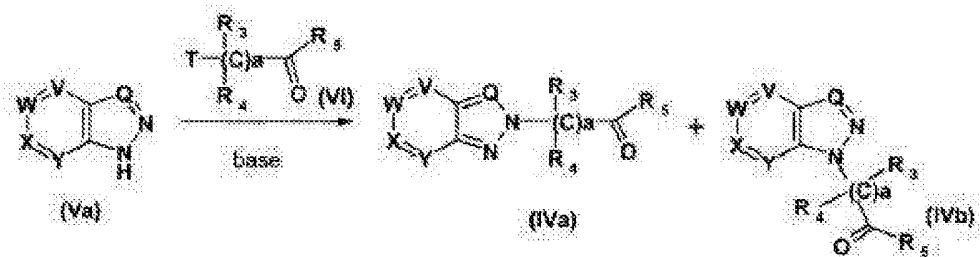
A temperatura reacional está normalmente no intervalo de -78 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de -20 °C até 80 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas. Após conclusão da reação, os compostos de fórmula (IV) podem ser isolados utilizando métodos convencionais, tais como adicionando a mistura reacional à água, extraíndo com um solvente orgânico, concentrando o extrato e semelhantes. O composto isolado de fórmula (IV) pode ser purificado por uma técnica tal como cromatografia, recristalização e semelhantes, se necessário.

O 2H-NH-arilo-azole de fórmula (Va), (fórmula (V) com P=N), são geralmente representados como a sua estrutura tautomérica 1H-NH-arilo-azole (Vb). Especificamente, 2H-benzotriazole de fórmula (Vc) e 2H-indazole de fórmula (Ve) são geralmente representados como as suas formas tautoméricas alternativas, respetivamente 1H-benzotriazole de fórmula (Vd) ou (Ve) e 1H-indazole de fórmula (VG).

Uma discussão sobre o tautomerismo de heterociclos pode ser encontrada em "The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1", eds. Jose Elguero, Claude Marzin, Alan R. Katritzky and Paolo Linda, Academic Press editores, (1976).



Quando os compostos de carbonilo de fórmula (IVa) foram preparados por tratamento de um 1H-NH-arilo-azole de fórmula geral (Va) com o composto de fórmula geral (VI), compostos de carbonilo regioisómeros de fórmula (IVb) foram também geralmente obtidos. Aqueles podem ser separados dos compostos de carbonilo desejados de fórmula (IVa) por técnica padrão de purificação conhecidos pelos peritos na técnica, tais como, mas não limitada a, cromatografia líquida usando fase normal ou fase reversa em coluna de sílica e cristalização.



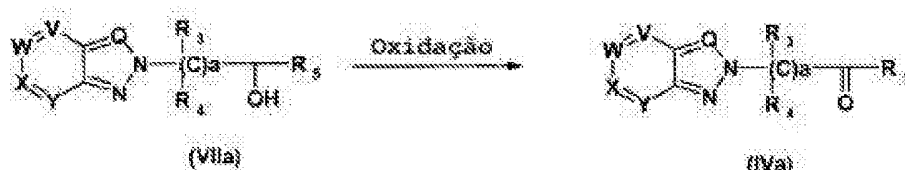
Esses compostos 1H-NH-arilo-azole de fórmula geral (Va) não disponíveis comercialmente, podem ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos conhecidos (*i.e.*, métodos até agora utilizados ou descritos na literatura química).

Por exemplo, um método geral de preparação de 1H-benzotriazole de fórmula (Vd) ou (Ve) em que, R₁, R₂, V, W, X, Y, m e n são como definidos acima para os compostos de fórmula (I) podem ser encontrados em *Organic Synthesis, Coll. Vol.3*, p.106 (1955) e no *Journal of Heterocyclic Chemistry*, Volume 22, (1985), p. 1165-1167. A halogenação de 1H-benzotriazole de fórmula (Vd) ou (Ve) pode ser conseguida por adaptação de procedimentos descritos na literatura, tais como aqueles descritos por R. H Wiley and KF Hussung em *Journal of the American Chemical Society*, (1957), páginas 4395-4400 e por K. Kopanska *et al.* em *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 13 (2005) página 3601 e em *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Volume 12 (2004), páginas 2617-2624.

Um método geral de preparação de 1H-indazole de fórmula geral (Vg) em que, R₁, R₂, V, W, X, Y, m e n são

como definidos acima para os compostos de fórmula (I) foi descrito na literatura por RA Bartsch and II-Woo Yang no *Journal of Heterocyclic Chemistry*, volume 21, (1984), p. 1063-1164 e, recentemente, pela equipa de Valérie Collot and Sylvain Rault em *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Volume 11 (2001), páginas 1153-1156 e de volume 17 (2007), páginas 3177-3180.

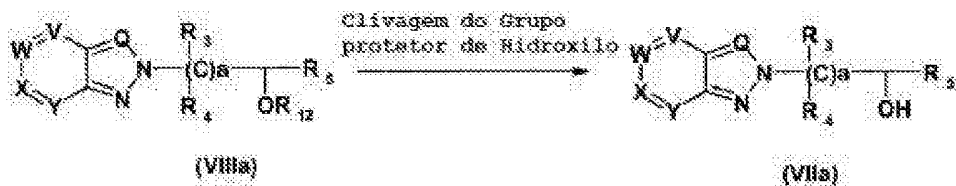
Numa concretização da invenção, compostos de carbonilo de fórmula (IVa), em que Q é alcoximetileno (Q=C-OR₁₃) ou metileno (Q=CH), são formados pela oxidação dos compostos de álcool de fórmula (VIIa).



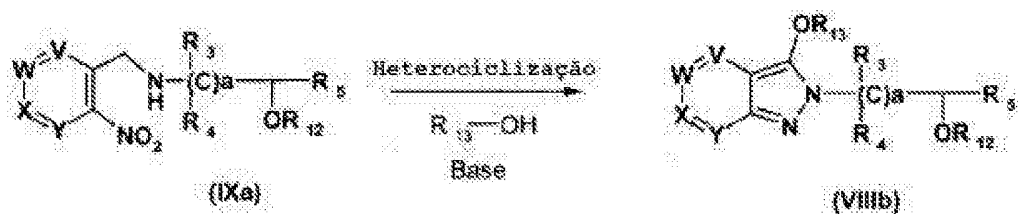
Uma tal transformação é bem conhecida para aquele perito na técnica, um resumo destes métodos é encontrado em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, p. 604-614. Por exemplo, pode ser realizado com reagentes à base de dimetilsulfóxido tais como fazer reagir cloreto de oxalilo com dimetilsulfóxido a baixa temperatura, aqueles peritos na técnica reconhecerão esta como a oxidação de Swern. Pode também ser realizado pelo radical nitroxilo, radical livre 2,2,6,6-tetrametilpiperidino-1-oxilo (TEMPO) e reagentes relacionados e com reagentes de iodo hipervalente, tal como o chamado reagente periodinano de Dess-Martin (ver e.g., página 1715

-1728, "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones" em "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith e Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não está limitado a, éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e semelhantes, hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e semelhantes. A temperatura reacional está normalmente no intervalo de -78 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de -78 °C até 50 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas.

Numa outra concretização da invenção, os compostos isentos de álcool de fórmula (VIIa), em que Q é alcoximetileno ($Q=C-OR_{13}$) ou metileno ($Q=CH$), são formados por clivagem de um grupo protetor nos correspondentes compostos com álcool protegido de fórmula (VIIIa) em que R_{12} é um grupo protetor de hidroxilo. O grupo protetor de hidroxilo para ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não está limitado a, éteres, tais como éter *para*-metoxibenzilo, e éteres de sililo, tais como éter *terc*-butildimetilsililo, (ver e.g., "Protection for the hidroxil group", páginas 16-299 em "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition)", eds. Peter G.M. Wuts e Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)).



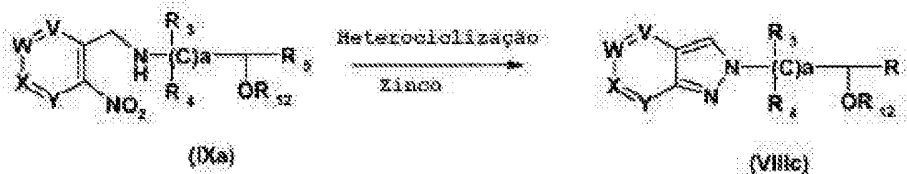
Numa outra concretização da invenção, os compostos de fórmula (VIIb) são formados por tratamento de compostos de fórmula (IXa) com o álcool da fórmula $R_{13}\text{-OH}$ e uma base tal como, mas não limitada a, hidróxido de potássio, hidróxido de sódio e semelhantes.



A síntese de 2H-indazoles 3-alcoxi-2-substituídos foi descrita na literatura química tal como no *Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 71, 2687-2689 ("*N,N*-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2H-indazoles" por A.D. Mills, M. Z. Nazer, M. J. Haddadin e M.J. Kurth) e em *Journal of Combinatorial Chemistry*, **2007**, 9, 171-177 ("Synthesis of a Library of 2-Alkyl-3-alkyloxy-2H-indazole-6-carboxamides" por "A.D. Mills, P. Maloney, E. Hassanein, M.J. Haddadin e M.J. Kurth). Contudo nenhuma das publicações anteriores descreve a síntese do composto de fórmula (VIIb).

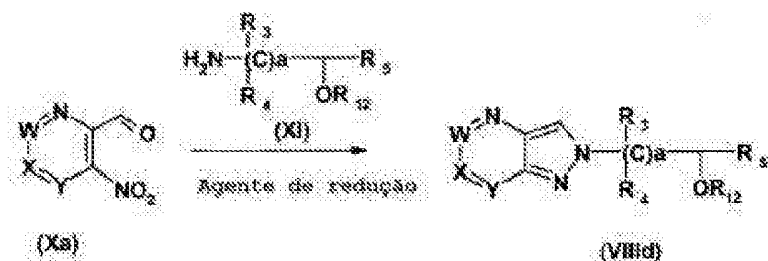
Numa outra concretização da invenção, compostos de fórmula (VIIc) são formados por heterociclização de

compostos de fórmula (IXa) quando tratados com um agente redutor, tal como zinco.



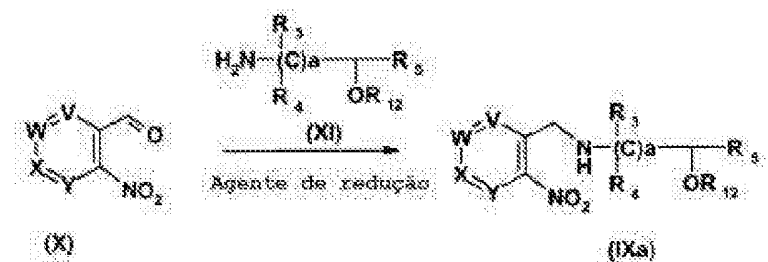
A síntese de 2H-indazoles 2-substituídos a partir de derivados de 2-nitrobenzilaminas tem sido descrita na literatura química tal como em *Synlett*, **2007**, 16, 2509-2512 ("A Novel and Efficient Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via SnCl₂-Mediated Cyclization of 2-Nitrobenzylamines" por Da-Qing Shi et al.), no *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1973**, 3, 319-324 ("Pyrazolopyridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aryl-2H-pyrazolo[4,3-6]pyridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arylamino-metil-3-nitropyridines" por H.E. Foster e J. Hurst) e em *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3197-3206 ("2-Substituted Indazoles from Electrogenenerated Ortho-nitrosobenzylamines" por B.A. Frontana-Urbe e C. Moinet). Contudo nenhuma das publicações anteriores descreve a síntese do composto de fórmula (VIIIc).

Numa outra concretização da invenção, os compostos de fórmula (VIIIId) são formados fazendo reagir aldeídos de fórmula geral (Xa) com compostos de fórmula (XI) na presença de um agente redutor tal como, mas não limitado a, cianoboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, L-Selectride® (tri-sec-butil(hidrido)borato de lítio), decaborano e semelhantes.



O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não está limitado a, éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e semelhantes, hidrocarbonetos halogenados, tais como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e semelhantes. A temperatura reacional está normalmente no intervalo de -78 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 80 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas.

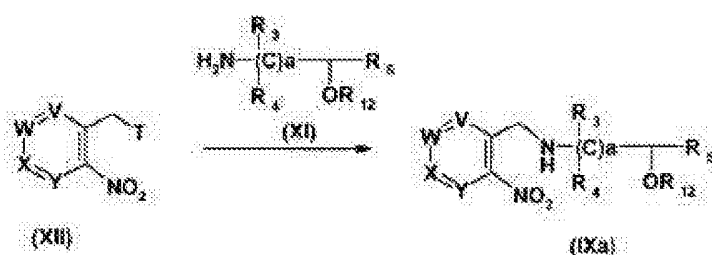
Os compostos de fórmula (IXa) podem ser preparados tratando aldeídos de fórmula (X) com compostos de fórmula (XI) e um agente redutor tal como, mas não limitado a, cianoboro-hidreto de sódio, boro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, L-Selectride® (tri-sec-butil(hidrido)borato de lítio), decaborano e semelhantes.



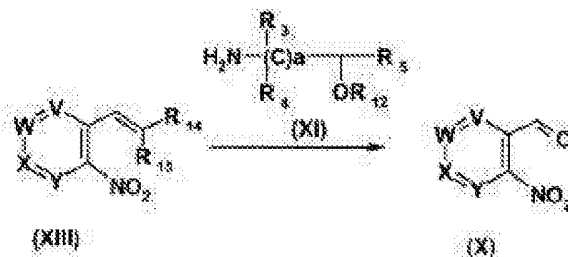
Uma tal transformação é bem conhecida daqueles

peritos na técnica e é conhecida como aminação redutora, um resumo de tais métodos é encontrada em "*Comprehensive Organic Transformations*", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, p. 421-425. O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não limitado a, éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano e semelhantes, hidrocarboneto halogenado, tal como cloreto de metileno, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e semelhantes. A temperatura reacional está normalmente no intervalo de -78 °C até 150 °C, preferencialmente no intervalo de 0 °C até 80 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas.

Alternativamente, os compostos de fórmula (IXa) podem ser preparados tratando compostos de fórmula (XI) com os compostos de fórmula (XII) em que T é um grupo de saída tal como um átomo de halogéneo, metanossulfonilo, trifluorometanossulfonilo, toluenossulfonilo e semelhantes.

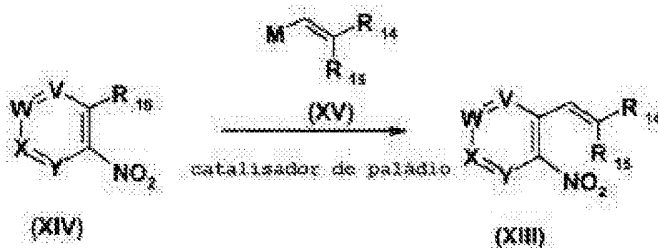


Quando não estão disponíveis comercialmente, os aldeídos de fórmula geral (IXa) podem ser preparados por clivagem oxidativa da unidade alceno do composto de fórmula (XIII) em que R_{14} e R_{15} são selecionados independentemente a partir de C_1 - C_4 alquilcarbonilo e C_1 - C_4 alquilo



Uma tal transformação é bem conhecida daqueles peritos na técnica e pode ser realizada por exemplo com ozono, permanganato de potássio e metaperiodato de sódio. O processo poderá ser levado a cabo opcionalmente num solvente tal como cloreto de metileno, éter dietílico, clorofórmio e geralmente a temperaturas entre cerca de -100 e cerca de 100 °C. Um resumo de tais métodos é encontrado em "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, p. 595-596.

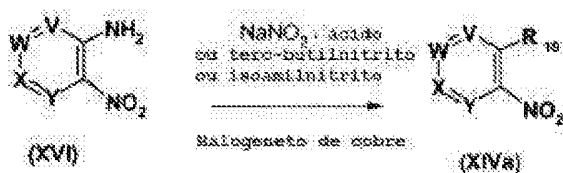
Os compostos de alceno de fórmula (XIII), em que R_{14} e R_{15} são independentemente seleccionados a partir de C_1 - C_4 alquilcarbonilo e C_1 - C_4 alquilo, podem ser preparados a partir de reações de acoplamento do composto de fórmula (XIV), em que R_{16} é um átomo de halogéneo ou trifluorometanossulfonilo e semelhantes, com o composto de fórmula (XV), em que M é trialquilestanho, ácido borónico ou éster de boronato, e um catalisador de paládio.



Uma tal transformação utilizando o composto de fórmula (XV), em que M é trialquilestanho, é conhecida daqueles peritos na técnica como o *acoplamento de Stille*. Uma descrição de tais métodos é encontrada em "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith e Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), p. 792-795.

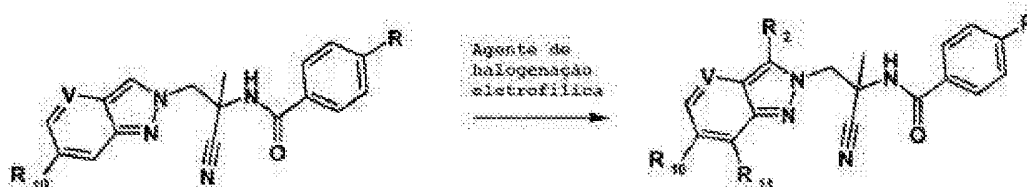
O solvente a ser utilizado na reação inclui, por exemplo, mas não está limitado a, éteres tais como tetra-hidrofurano, dioxano e semelhantes, hidrocarbonetos halogenados, tais como 1,2-dicloroetano e semelhantes, um solvente aromático tal como benzeno, tolueno, xileno e semelhantes. A temperatura reacional está normalmente no intervalo de 0 °C até 200 °C, preferencialmente no intervalo de 20 °C até 120 °C e o tempo reacional está normalmente no intervalo de 1 até 72 horas.

Os compostos de fórmula geral (XIVa), em que R₁₆ é um átomo de halogéneo, podem ser preparados a partir de compostos de fórmula (XV) através da formação do sal de diazônio a partir da correspondente anilina e tratamento com halogenetos cuprosos.

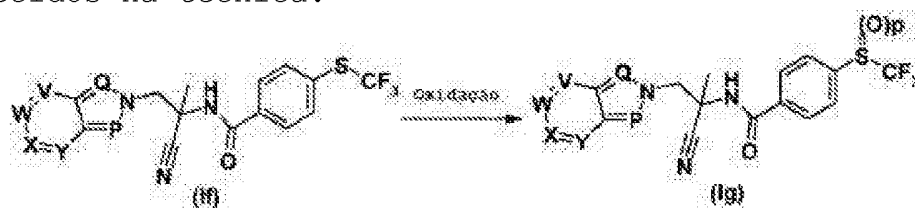


Uma tal transformação é conhecida por aqueles peritos na técnica como a *reação de Sandmyer* (ver e.g. "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition)", Michael B. Smith e Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) p. 984-985).

Os compostos de fórmula (Ii); em que V é azoto ou C-R₈, R₁₀ é halogéneo e R₂ e R₁ são quer conjuntamente ou independentemente um do outro, halogéneo ou hidrogénio; pode ser conseguido por halogenação do correspondente composto precursor de fórmula (Ig) utilizando agente de halogenação eletrofílica conhecido na técnica, tal como, mas não limitado a, N-iodossuccinimida, N-bromossuccinimida, N-clorossuccinimida, Selectfluor® [1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octanobis(tetrafluoroborato)] e semelhantes.

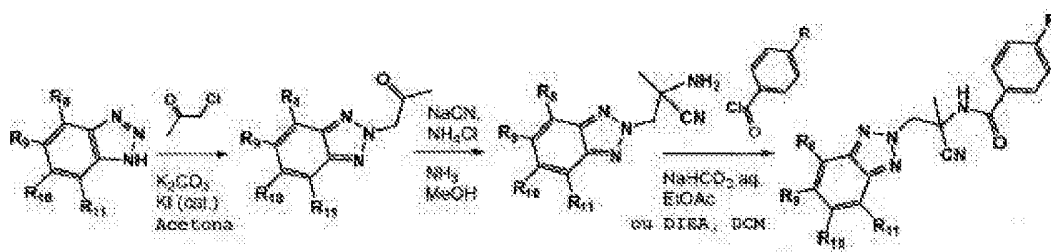


Os compostos de fórmula (Ig) em que p é 1 ou 2 podem ser obtidos por oxidação do correspondente composto precursor de fórmula (If) usando oxidantes convencionais conhecidos na técnica.



Será entendido por pessoas peritas na técnica que, dentro do aspeto dos processos descritos acima; que a ordem dos passos de síntese empregues poderá ser variada e dependerá *inter alia* de fatores tais como a natureza de outros grupos funcionais presentes num substrato particular, a disponibilidade de intermediários chave, e da estratégia de grupos protetores (se houver) a ser adotada (ver e.g., "Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition)", eds. Peter Wuts G.M. e Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). Claramente, tais fatores também influenciarão a escolha de reagentes para utilização nos referidos passos sintéticos.

Os compostos dos Exemplos 1 a 10 e 52 a 58 foram preparados de acordo com o esquema reacional geral:



Produto final

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=metilo, butilo ou CH₂OH; R₆=H

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 1. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto NQ 1.001)

Foi adicionado cloreto de 4-trifluorometoxibenzoilo (0,34 g) a uma solução de 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) em DCM seco misturado com TEA (0,27 mL). A mistura reacional foi agitada 48 horas à temperatura ambiente. Foi adicionada sílica gel à mistura reacional e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto bruto resultante carregado em sílica gel foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (0,3 g, 54%). R_f=0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=424. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,51 (d largo, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,01 (dd, *J*=9,1, 0,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*=1,9, 0,6 Hz, 1H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-CF₆): -57,09 (s, 3F).

O material de partida, 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, foi preparado como se segue:

- a. Uma mistura de 5-cloro-1*H*-benzotriazole (8 g), cloroacetona (6,5 mL), carbonato de potássio (9,5 g) e iodeto de potássio (0,5 g) foi agitada em acetona (90 mL) à temperatura ambiente durante 48 horas. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona como um óleo claro [1,8 g,

16%, $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano)]. Os outros dois regioisômeros também foram isolados, 1-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)-propan-2-ona [3,8 g, 35%, $R_f=0,45$ (1:1 AE/heptano)] e 1-(5-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)-propan-2-ona [3,2 g, 29%, $R_f=0,35$ (1:1 AE/heptano)].

b. O amoníaco foi carregado em metanol (50 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 5 min. A solução foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi seguidamente tratada com cianeto de sódio (0,7 g), cloreto de amónio (0,9 g) e 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (2,25 g). A mistura reacional foi agitada durante 6 dias à temperatura ambiente antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em acetato de etilo, filtrado e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo como um sólido amarelo claro (2,0 g, 79%). $R_f=0,25$ (1:1 AE/ heptano).

EXEMPLO 2. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (composto N.º 1.002)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto no uso de cloreto de 4-trifluorometilbenzoilo, o composto em epígrafe foi isolado

como um sólido branco (0,12 g, 71%). Rf=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 408. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,52 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,99 (d largo, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*=0,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*=1,9, 0,6 Hz, 1H) e 9,04 (s, 1H).

EXEMPLO 3. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.003)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto no uso de cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (1,4 g, 75%). Rf=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 440. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 4H), 8,01 (dd, *J*=9,1, 0,7 Hz, 1 H), 8,13 (dd, *J*=1,9, 0,6 Hz, 1 H) e 9,01 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,93 (s, 3F).

EXEMPLO 4. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.º 1.032)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza cloreto de 4-fenoxibenzoilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (57 mg, 65%). MS (ES): M/Z [M+H] = 432. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,40-5,46 (m, 2H),

7,04-7,16 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,99-8,05 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), e 8,74 (s, 1H).

Foi preparado cloreto de 4-fenoxibenzoílo por reação do ácido 4-fenoxibenzóico com cloreto de oxalilo.

EXEMPLO 5. N-[2-(2H-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.004)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,1 g, 51%). R_f=0,55 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 390. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,45 (s largo, 2H), 7,51 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,94 (d largo, J=7,5 Hz, 4H) e 8,93 (s, 1H).

Foi preparado 2-amino-3-(2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,9 g, 97%, R_f=0,2 (1:1 AE/heptano)] utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 1H-benzotriazole.

EXEMPLO 6. N-[2-(2H-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.005)

Utilizando um procedimento semelhante àquele

descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 5, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,12 g, 59%). Rf=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 406. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J=6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,85-7,95 (m, 6H) e 9,01 (s, 1H).

EXEMPLO 7. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.006)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,09 g, 45%). Rf=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 404. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,43 (m, 2H), 7,30 (dd, J=8, 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H) e 8,91 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,08 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo [2,1 g, 92%, Rf=0,2 (1:1 AE/heptano)] utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-metil-1H-benzotriazole.

EXEMPLO 8. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.007)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto na utilização de 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, descrito no Exemplo 7, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,12 g, 57%). R_f=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 420. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J=8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 4H) e 8,91 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -41,94 (s, 3F).

EXEMPLO 9. N-[2-(5-Cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.040)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (125 mg, 79%). R_f=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 438. ¹H RMN. (400 MHz, DMSO-d₆): 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, J=13,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J=13,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,96

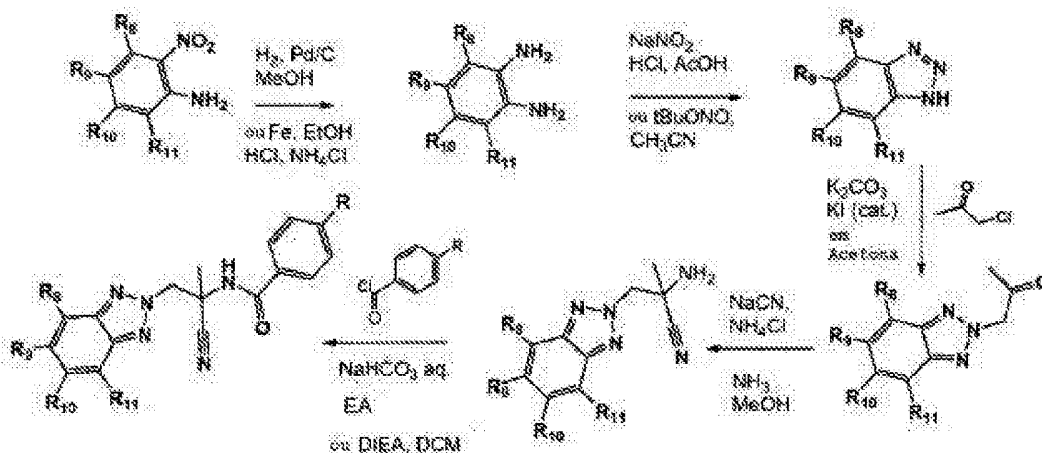
(s, 1H), 8,13 (s, 1H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,08 (s, 3F).

2-Amino-3-(5-cloro-6-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,1 g, 92%, $R_f=0,2$ (1:1 AE/heptano)] foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 6-cloro-5-metil-1*H*-benzotriazole.

EXEMPLO 10. N-[2-(5-Cloro-6-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.º 1.041)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito no Exemplo 9) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,1 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (152 mg, 93%). $R_f=0,6$ (1,1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H] = 454$. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6). 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -41,93 (s, 3F).

Compostos dos Exemplos 11 até 51 foram preparados de acordo com o esquema reacional geral:



Produto final

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C (O); R₇ = P-fenil-R

EXEMPLO 11. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.008)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(2-5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (65 mg, 26%). R_f=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 458. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,76 (s, 3H), 5,47-5,57 (m, 2H), 7,50 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, J=9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,20 (d, J=9,0 Hz, 1H), 8,50 (s largo, 1H) e 8,91 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -61,17 (s, 3F), e -57,09 (s, 3F).

2-Amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrile [1,2 g, 69%, $R_f=0,35$ (1:1 AE/heptano)] foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-trifluorometil-1*H*-benzotriazole, que foi preparado como se segue:

- a. Uma mistura de 2-nitro-4-trifluorometilânilina (12 g) e paládio ativado sobre carvão (0,6 g) em metanol foi hidrogenado com uma atmosfera de hidrogénio, sob agitação à temperatura ambiente durante uma hora. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de terra de diatomáceas e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo. Este resíduo foi seguidamente dissolvido em ácido acético (100 mL) e água (15 mL) e arrefecido até 0 °C antes de se adicionar ácido clorídrico (4 mL) e uma solução de nitrito de sódio (4,4 g) em água (10 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas e seguidamente diluída com água. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco para se obter um sólido bege (8,0 g, 73%).

EXEMPLO 12. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida) (Composto N.º 1.009)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-propionitrilo, descrito no Exemplo 11, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,16 g, 61%). R_f=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 474. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,88 (s, 3H), 5,39 (dd, *J*=112,8, 13,7 Hz, 2H), 7,38 (s largo, 1H), 7,65 (d, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,75-7,88 (m, 4H), 8,02 (d, *J*=9,0 Hz, 1H) e 8,25 (s largo, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -63,01 (s, 3F), e -42,23 (s, 3F).

EXEMPLO 13. N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.010)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (72 mg, 28%). R_f=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 458. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,51 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,43 (s largo, 2H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,10 (s, 3F).

2-Amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metil propionitrilo [0,35 g, 79%, R_f=0,25 (1:1 AE/heptano)]

foi preparado usando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,6-dicloro-1*H*-benzotriazole, que foi preparado como se segue:

- a. 4,5-diclorobenzeno-1,2-diamina (4,8 g) foi dissolvido em ácido acético (45 mL) e água (15 mL) e arrefecida até 0 °C antes da adição de ácido clorídrico (2 mL) e uma solução de nitrito de sódio (2,8 g) em água (15 mL). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos e seguidamente diluída com água. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco. O produto resultante bruto foi dissolvido em etanol quente. Qualquer sólido residual foi removido por filtração e o filtrado deixado arrefecer. A adição de água formou um sólido que foi filtrado, lavado com água e seco para originar um sólido acastanhado (2,8 g, 55%).

EXEMPLO 14. N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.011)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 13, e cloreto de 4- trifluorometiltioben-

zoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (90 mg, 34%). MS (ES): M/Z [M+H]=474. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 4H), 8,41 (s largo, 2H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -41,94 (s, 3F).

EXEMPLO 15. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.012)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (83 mg, 33%). Rf=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 458. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,55 (m, 2H), 7,47 (d, $J=8,25$ Hz, 2H), 7,69 (dd, $J=1,5, 0,8$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,13 (d, $J=1,6$ Hz, 1H) e 8,87 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,19 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 63%, Rf=0,35 (1:1 AE/ heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,7-dicloro-1H- benzotriazole. Foi preparado 5,7-dicloro-1H-benzotriazole (11 g, 99%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 2,4-dicloro-6-nitroanilina (12 g).

EXEMPLO 16. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.013)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 15, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzóilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (50 mg, 20%). Rf=0,7 (1:1 AE/ heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 475. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,56 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 4H), 8,10 (m, 1H) e 8,95 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,05 (s, 3F).

EXEMPLO 17. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]bifenil-4-carboxamida (composto N.º 1.046)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 15, e cloreto de 4-bifenil carbonilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (32 mg). MS (ES): M/Z [M+H] = 450. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,45 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (t, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, *J*= 1,6 Hz, 1 H) e 8,83 (s, 1H).

EXEMPLO 18. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-*terc*-butilbenzamida (composto N.º 1.053)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 15, e cloreto de 4-*terc*-butilbenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (80 mg). MS (ES): M/Z [M+H] = 430. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,30 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 5,47 (q, *J*=17,8 Hz, 2H), 5,51 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 8,18 (d, *J*=1,5 Hz, 1H) e 8,70 (s largo, 1H).

EXEMPLO 19. *N*-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 1.014)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,66 g, 82%). R_f=0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 492. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,46-5,67 (m, 2H), 7,50 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,56 (s largo, 1H) e 8,87 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,07 (s, 3F), e -57,15 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 89%,

Rf=0,35 (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 7-cloro-5-trifluorometil-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 7-cloro-5-trifluorometil-1*H*-benzotriazole (4,6 g, 99%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4-amino-3-cloro-5-nitrobenzotrifluoreto (5 g).

**EXEMPLO 20. N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.º 1.015)**

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 19, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,45 g, 90%). Rf=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 508. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,49-5,65 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 5H), 8,56 (d, J=1,1 Hz, 1H) e 8,95 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,09 (s, 3F), e -42,03 (s, 3F).

EXEMPLO 21. N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.016)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o compos-

to em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,25 g, 45%). Rf=0,45 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 415. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,76 (dd, $J=8,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,17 (dd, $J=8,9, 0,9$ Hz, 1H), 8,77 (m, 1H) e 8,93 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,11 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,85 g, 75%, Rf=0,15 (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-ciano-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 5-ciano-1*H*-benzotriazole (5,7 g, 65%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (10 g).

EXEMPLO 22. N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.017)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto na utilização de 2-amino-3-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 21, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,46 g, 81%). Rf=0,45 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 431. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,76 (dd, $J=8,9, 1,3$ Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 4H),

8,18 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 8,78 (s largo, 1H) e 9,01 (s largo, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41,93 (s, 3F).

**EXEMPLO 23. *N*-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.018)**

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,41 g, 88%). $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H] = 526$. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,79 (s, 3H), 5,61 (dd, $J=55,9, 13,3$ Hz, 2H), 7,48 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H) e 8,98 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57,18 (s, 3F), -61,00 (s, 3F), e -61,59 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,5 g, 77%, $R_f=0,3$ (1:1 AE/heptano)] usando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,7-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazole. Foi preparado 5,7-Bis (trifluorometil)-1*H*-benzotriazole (5,2 g, 99%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 13, parte a, exceto que se parte de 3,5-bis(trifluorometil)-1,2-fenilenodiamina (5 g).

EXEMPLO 24. *N-2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida*
(Composto n ° 1.019)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 23, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,40 g, 83%). Rf= 0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 542. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,79 (s, 3H), 5,62 (dd, J=60,6, 13,3 Hz, 2H), 7,76-7,97 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H) e 8,97 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO- *d*₆): -61,62 (s, 3F), -61,04 (s, 3F) e -42,10 (s, 3F).

EXEMPLO 25. *N-[2-(5-Bromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida* (composto N.° 1.020)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-bromo-2-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,36 g, 72%). Rf=0,65 (1:1 AE/heptano). EM (ES): M/Z [M+H] = 468. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,44 (dd, J=26,8, 13,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,58 (dd, J=9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,96 (dd, J=9,1, 0,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J=1,7, 0,5 Hz, 1 H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,09 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 93%, $R_f=0,35$ (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-bromo-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 5-bromo-1*H*-benzotriazole utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 13, parte a, exceto que se parte de 4-bromo-1,2-diamino-benzeno.

EXEMPLO 26. N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.021)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto utilização de 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 25, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (0,45 g, 87%). $R_f=0,65$ (1:1 AE/heptano). MS (ES):M/Z [M+H] = 484. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,74 (s, 3H), 5,36-5,53 (m, 2H), 7,58 (dd, $J=9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,84-7,92 (m, 4H), 7,95 (dd, $J=9,1, 0,5$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J=1,7, 0,6$ Hz, 1H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -41,93 (s, 3F).

EXEMPLO 27. N-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.033)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (192 mg, 55%). MS (ES): M/Z [M+H] = 438. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,35-5,51 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,88-7,95 (m, 3H) e 8,84 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,12 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,4 g, 67%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte A e b, exceto que se parte de 5-cloro-7-metil-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 5-Cloro-7-metil-1*H*-benzotriazole (4,35 g, 97%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4-cloro-2-metil-6-nitroanilina (5 g).

EXEMPLO 28. *N*-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.034)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito no Exemplo 27, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (233 mg, 64%). MS (ES): M/Z [M+H] = 454. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,44 (dd,

$J=57,5$, $13,3$ Hz, 2H), $7,27$ (s, 1H), $7,79-7,99$ (m, 5H) e $8,92$ (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): $-42,01$ (s, 3F).

EXEMPLO 29. N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.º 1.039)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, descrito no Exemplo 27) e cloreto de 4-fenoxibenzoílo (0,067 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (90 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M+H] = 446. RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): $1,73$ (s, 3H), $2,47$ (s, 3H), $5,38$ (d, $J=13,3$ Hz, 1H), $5,45$ (d, $J=13,3$ Hz, 1H), $7,08$ (t, $J=8,25$ Hz, 4H), $7,23$ (t, 1H), $7,28$ (s, 1H), $7,45$ (t, 2 H), $7,84$ (d, $J=8,79$ Hz, 2H), $7,91$ (m, 1H) e $8,68$ (s, 1H).

Foi preparado cloreto de 4-fenoxibenzoílo por reação de ácido 4-fenoxibenzóico com cloreto de oxalilo.

EXEMPLO 30. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.035)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (140 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M+H] = 474. ^1H RMN:

(400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,06 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=9,9$ Hz) e 8,89 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,42 (s, 3F) e -57,11 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,24 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazole (3,2 g). Foi preparado 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazole (3,4 g, 74%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 2-nitro-4-trifluorometoxianilina (5 g).

EXEMPLO 31. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.º 1.036)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito no Exemplo 30) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,12 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (142 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M+H] = 490. ^1H RMN: (400 MHz, CLOROFÓRMIO- d): 1,75 (s, 3H), 5,48 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=10,6$ Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 4H), 8,05 (s largo, 1H), 8,12 (d, 1H, $J=9,3$ Hz) e 8,98 (s largo, 1H) ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio- d): -57,43 (s, 3F), e -41,96 (s, 3F).

EXEMPLO 32. *N*-(2-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 1.037)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (148 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H] = 492. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H) e 8,85 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO- *d*₆): -61,51 (s, 3F), e -57,16 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,82 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto partindo de 5-cloro-7-trifluorometil-1*H*-benzotriazole (2,5 g). Foi preparado 5-cloro-7-trifluorometil-1*H*-benzotriazole (2,5 g, 55%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 2-amino-5-cloro-3-nitrobenzotrifluoreto (5 g).

EXEMPLO 33. *N*-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.º 1.038)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito no Exemplo 32) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,12 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (142 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M+H] = 508. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,62 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) e 8,93 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,05 (s, 3F), e -61,51 (s, 3F).

EXEMPLO 34. N-[2-(Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.º 1.042)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito no Exemplo 32) e cloreto de 4-fenoxibenzoílo (0,10 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (95 mg, 58%). R_f=0,75 (1,1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 500. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆). 1,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,47 (d, *J* =13,3 Hz, 1H), 5,57 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 4H), 7,22 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) e 8,69 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,41 (s, 3F).

Foi preparado cloreto de 4-fenoxibenzoílo por reação de ácido 4-fenoxibenzóico com cloreto de oxalilo.

EXEMPLO 35. N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.043)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (142 mg, 80%). Rf=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] =424. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,77 (s, 3H), 5,43 (d, J=13,4 Hz, 1H), 5,54 (d, J=13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,50 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H) e 8,90 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,12 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 7-cloro-1H-benzotriazole (1,0 g). Foi preparado 7-cloro-1H-benzotriazole (1,0 g, 23%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 3-cloro-2-nitroanilina (5 g).

EXEMPLO 36. N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.044)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito no Exemplo 35) e cloreto 4-trifluorometiltio-benzoílo (0,1 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (130 mg, 70%). R_f=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 440. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,75-7,95 (m, 5H) e 8,97 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,98 (s, 3F).

EXEMPLO 37. N-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.º 1.045)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito no Exemplo 35) e cloreto 4-fenoxibenzoílo (0,10 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (70 mg, 38%). R_f=0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 432. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,50 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 7,22 (t, *J*=7,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,9 Hz, 2H), 7,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H) e 8,73 (s, 1H).

Foi preparado cloreto de 4-fenoxibenzoílo por reação de ácido 4-fenoxibenzóico com cloreto de oxalilo.

EXEMPLO 38. *N*-[2-(4-Bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.060)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,0 g), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (1,5 g, 90%). $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H] = 502$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J=1,6$ Hz, 1H) e 8,88 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 7-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 7-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazole (7,6 g, 99%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 13, parte a, exceto que se parte de 3-bromo-5-cloro-1,2-diaminobenzeno, que foi preparado como se segue:

- a. Uma mistura de 4-cloro-2-nitroanilina (10 g) e *N*-bromossuccinimida (11,3 g) em acetonitrilo (200 mL) foi aquecida a 70 °C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida e, seguidamente, vertida em água e deixada

agitar à temperatura ambiente durante uma hora. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e seco. O produto bruto resultante carregado sobre sílica gel foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar a 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina como um sólido amarelo (11,5 g, 79%). $R_f=0,6$ (3:7 AE/heptano).

- b. A uma suspensão de pó de ferro (1,1 g) em etanol (10 mL) agitada rapidamente foi adicionado ácido clorídrico concentrado (2,5 mL) e a mistura aquecida a 65 °C. Após 4 horas, foi adicionada uma solução aquosa de cloreto de amônio a 25% (4 mL) seguida pela adição lenta de uma solução de 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina (1 g) em etanol. Após 3 horas, a mistura foi deixada a arrefecer até à temperatura ambiente e foi adicionado o agente de filtração Celite® diretamente à mistura. A suspensão foi filtrada através de uma camada de agente de filtração Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, dissolvido em acetato de etilo e filtrado através de uma camada de agente filtrante Celite®. A solução filtrada foi tratada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar 3-

bromo-5-cloro-1,2-diaminobenzeno como um sólido bege (0,86 g, 98%). Rf=0,25 (3:7 AE/ heptano).

EXEMPLO 39. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.064)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(2-4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (150 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (210 mg, 87%). Rf=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 492. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 7,47 (d, J=8,25 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,81-8,04 (m, 3H) e 8,83 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo [1,3 g, Rf=0,2 (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazole. Foi preparado 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazole (4 g, 85%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina (6,1 g) que foi preparado como se segue:

a. foi dissolvida 2,4,5-tricloroanilina (10 g) em

anidrido acético (50 ml) e agitada durante a noite à temperatura ambiente. O sólido resultante foi filtrado e seco ao ar para originar *N*-(2,4,5-triclorofenil)acetamida como um sólido esbranquiçado (12 g, 99%). $R_f=0,5$ (1:1 AE/heptano).

- b. A uma solução de *N*-(2,4,5-triclorofenil) acetamida (12 g) em ácido sulfúrico concentrado (50 mL) a 0 °C, foi adicionado gota a gota, ácido nítrico concentrado (8 mL). Após a adição estar completa, a mistura foi deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente. Após 5 horas, a mistura foi vertida em água gelada (200 mL). O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e cristalizado a partir de uma mistura de água e etanol. O sólido resultante foi filtrado e seco para originar *N*-(2-nitro-3,4,6-triclorofenil)- acetamida como um sólido cinzento (12 g, 99%).
- c. Uma solução de *N*-(2-nitro-3,4,6-triclorofenil)acetamida (7 g) em dioxano e ácido clorídrico concentrado (70 mL) foi aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para remover o dioxano, diluída com água (150 mL), neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sul-

fato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina como um sólido cinzento (6,1 g, quantitativo). $R_f=0,6$ (3:7 AE/heptano).

EXEMPLO 40. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.065)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (150 mg, descrito no Exemplo 39) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,1 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (200 mg, 80%). $R_f=0,55$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): $M/Z [M+H] = 508$. RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,61 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,83-7,92 (m, 4H), 7,94 (s, 1H) e 8,91 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 41. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo) benzamida (composto N.º 1.069)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (35 mg, descrito no Exemplo 39) e cloreto de 4-(1,2,2,2-

tetrafluoroetil)benzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido (6,2 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M+H] = 508. RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,90 (s, 3H), 5,20 (d, *J*=3,8 Hz, 1 H), 5,53 (d, *J*=13,8 Hz, 1 H), 5,69 (dq, *J*=44,3 Hz, 5,9 Hz, 1H), 7,54 (s largo, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (d, *J*=8,1 Hz, 2H) e 7,98 (d, *J*=8,2 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -197,6 -197,1 (m, 1F), -79,0 (q, *J*=5,9 Hz, 3F).

Cloreto de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoílo foi preparado como se segue:

a. A uma solução de éster metílico do ácido 4-formilbenzóico (4 g) em THF (40 mL), foi adicionada uma solução de fluoreto de tetrabutilamónio (1 molar em THF, 2,4 mL), seguido por uma solução de (trifluorometil) trimetilsilano (2 molar THF, 13,4 mL). Foi adicionada água para extinguir a reação e a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (4,5 g, 78%). ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,86 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 7,01 (d, *J*=5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,00 (d, *J*=8,4 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -77,0 (D, *J*=7,3 Hz, 3F).

- b. A uma solução arrefecida de 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (0,94 g) em DCM (9 mL) foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (1,2 mL). A mistura foi deixada a aquecer lentamente até à temperatura ambiente durante a noite. Foi adicionada água e a mistura foi extraída com mais DCM. A fase orgânica foi lavada com água e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil) benzoato de metilo (0,94 g, 99%). ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 3,88 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,69 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J=8,1$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -197,9 (m, 1F), -78,0 (m, 3F).
- c. Uma mistura de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil) benzoato de metilo (190 mg) e hidróxido de lítio (19 mg) em metanol e água foi agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi tornada ligeiramente acídica com uma solução de ácido clorídrico 6 normal e, seguidamente, extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar ácido 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzóico (86 mg, 48%). ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 6,50 (m, 1H), 7,65 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,07 (d, $J=8,0$ Hz,

2H), 13,43 (s largo, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -199,0 -196,4 (m, 1F), -78,0 (m, 3F).
d. Foi adicionado cloreto de oxalilo (0,13 mL) a ácido 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzóico (96 mg) em DCM (5 mL) e dimetilformamida (0,2 mL). Após 4 horas à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar cloreto de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoílo.

EXEMPLO 42. N-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.070)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (87 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M+H] = 454. ^1H RMN: (400 MHz, diclorometano- d_2): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,67 (s, 1H) e 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, diclorometano- d_2): -58,5 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 7-cloro-5-metoxi-1H-benzotriazolo.

Foi preparado 7-cloro-5-metoxi-1*H*-benzotriazole (0,8 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 13, parte a, exceto que se parte de 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenzeno. Foi preparado 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenzeno (1,88 g, 75%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 38, parte a e b, exceto que se parte de 4-metoxi-2-nitroanilina (16,8 g) e N-clorosuccinimida (15 g) na parte a para originar 6-cloro-4-metoxi-2-nitroanilina (2,9 g, 14%) utilizado na parte b.

EXEMPLO 43. *N*-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.º 1.071)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito no Exemplo 42) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,04 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (45 mg, 51%). MS (ES). M/Z [M+H] = 470. ¹H RMN: (400 MHz, diclorometano-*d*₂): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, J=13,9 Hz, 1H), 5,36 (d, J=13,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,2 Hz, 2H) e 7,92 (d, J=8,6 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, diclorometano-*d*₂): -42,8 (s, 3F).

EXEMPLO 44. *N*-[1-Ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.072)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (150 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (190 mg, 70%). $R_f=0,35$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H]^+=420$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J=9,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J=9,3, 0,4$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,9$ Hz, 2H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-metoxi-1*H*-benzotriazole, que foi preparado como se segue:

- a. A uma solução de cloridrato de 1,2-diamino-4-metoxibenzeno (2 g) em acetonitrilo (20 mL) foi adicionado gota a gota *terc*-butilnitrito (1,35 mL) a 0 °C. Após 4 horas à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida até um resíduo sólido, que foi seguidamente dissolvido em água. A solução aquosa foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi

lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar 5-metoxi-1*H*- benzotriazole como um sólido bege (1,2 g, 85%). MS (ES): M/Z [M+H] = 150.

EXEMPLO 45. N-[1-Ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.073)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito no Exemplo 44) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,16 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (150 mg, 66%). R_f=0,3 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 436. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 5,38 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*=9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*=2,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*=9,2, 0,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, *J*=8,6 Hz, 2H) e 9,00 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 46. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 1.090)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-

(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (65 mg, 44%). $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): $M/Z [M+H] = 476$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,47 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J=13,4$ Hz, 1 H), 7,50 (d, $J= 8,1$ Hz, 2H), 7,70-8,10 (m, 3H) e 8,86 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -127,6 (d, $J = 5,9$ Hz, 1F) e -57,1 (s, 3F).

2-Amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, $R_f=0,2$ (1:1 AE/ heptano)] foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,7-dicloro-4-fluoro-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 5,7-dicloro-4-fluoro-1*H*-benzotriazole (4 g, 85%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina. Foi preparada 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina (6,1 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 39, parte a, b e c, exceto que se parte de 2,4-dicloro-5-fluoroanilina (10 g).

EXEMPLO 47. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometil tiobenzamida
(Composto N.º 1.091)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo

(90 mg, descrito no Exemplo 46) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,06 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (95 mg, 62%). Rf=0,55 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 492. RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,47 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,58-8,22 (m, 5H) e 8,94 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6) -127,6 (d, $J=5,3$ Hz, 1F) e -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 48. N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.092)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (85 mg, 41%), Rf=0,7 (1:1 AE/ heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 452. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,35 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) e 8,78 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,2 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf=0,2 (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazole. Foi preparado 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazole (4 g, 85%) utilizando um procedi-

mento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4-cloro-3,6-dimetil-2 nitroanilina. Foi preparada 4-cloro-3,6-dimetil-2-nitroanilina (6,1 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 39, parte a, b e c, exceto que se parte de 4-cloro-2,5-dimetilanilina (10 g).

EXEMPLO 49. N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.º 1.093)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metil-propionitrilo (120 mg, descrito no Exemplo 48) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,09 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (180 mg, 85%). Rf=0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 468. RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,34 (d, J=13,3 Hz, 1H), 5,54 (d, J=13,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J=0,7 Hz, 1H), 7,81-7,93 (m, 4H) e 8,86 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -42,1 (s, 3F).

EXEMPLO 50. N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 1.094)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-

bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (130 mg, 68%). $R_f=0,65$ (1:1 AE/ heptano). MS (ES): M/Z $[M+H] = 500$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,40 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,91 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) e 8,82 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -122,4 (d, $J=5,3$ Hz, 1F) e -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, $R_f=0,2$ (1:1 AE/heptano)] usando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazole. Foi preparado 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazole (4 g, 85%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 11, parte a, exceto que se parte de 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina. Foi preparado 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina (6,1 g) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 39, parte a, b e c, exceto que se parte de 4-bromo-5-fluoro-2-metilanilina (10 g).

EXEMPLO 51. N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.095)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-

bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito em Exemplo 50) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,09 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (175 mg, 88%). $R_f=0,65$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): $M/Z [M+H] = 516$. RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,41 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5 56 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=5,9, 1,1$ Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 4H), 8,90 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -122,4 (d, $J=5,3$ Hz, 1F), -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 52. N-[2-(4-Bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.057)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (43 mg, 56%). MS (ES): $M/Z [M+H] = 502$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 5,54 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J=9,0$ Hz, 1H) e 8,88 (s, 1 H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte A e b, exceto que se parte de 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazole (213 mg) que foi preparado como se segue:

a. A uma solução de 5-cloro-1*H*-benzotriazole (1 g) e acetato de sódio (1 g) em ácido acético foi adicionado bromo (2 g). Após 10 dias à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com uma solução saturada de tiosulfato de sódio, neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia líquida preparativa para originar 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazole como um sólido esbranquiçado (213 mg, 14%). MS (ES): M/Z $[M+H] = 232$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 7,58 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) e 7,91 (d, $J=8,7$ Hz, 1H).

EXEMPLO 53. N-[2-{5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.083)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (390 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (530 mg, 90%). MS (ES): M/Z

[M+H] = 580. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,84-7,96 (m, 2H), 8,04 (s, 1H) e 8,83 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (440 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, Parte a e b, exceto que se parte de 5-cloro-4,7-dibromo-1H-benzotriazole (4,2 g) que foi preparado como se segue por adaptação de um procedimento descrito na literatura por K. Kopańska et al. em Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 13 (2005) página 3601 e em Bioorganic & Medicinal Chemistry, Volume 12 (2004), páginas 2617-2624:

a. A uma solução de 5-cloro-1H-benzotriazole (7,7 g) e sulfato de prata (19 g) em ácido sulfúrico (100 mL) foi adicionado lentamente bromo (15 mL). Após 2 dias à temperatura ambiente, foi lentamente adicionada água à mistura arrefecida e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 dias. O sólido resultante foi filtrado, lavado com água e triturado com acetato de etilo. O filtrado orgânico foi recolhido e tratado com uma solução saturada de bissulfito de sódio, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seguidamente água, seco sobre sulfato de sódio anidro e filtrado através de uma camada de Celite®. O

filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para originar 5-cloro-4,7-dibromo-1*H*-benzotriazole como um sólido (11,2 g, 71%). MS (ES): M/Z [M+H] = 310. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,0 (s, 1 H).

EXEMPLO 54. N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.085)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (44 mg, descrito no Exemplo 53) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (15 mg, 22%). MS (ES): M/Z [M+H] = 594. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 5,61 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,88 (q, *J*=8,5 Hz, 4H), 8,04 (s, 1H) e 8,91 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F)

EXEMPLO 55. N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 1.086)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido

branco (260 mg). MS (ES): M/Z [M+H] = 536. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,44 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 5,59 (d, $J=13,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,84-7,99 (m, 3H) e 8,83 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMS- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3- (4-bromo-5,7-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a, b, exceto que se parte de 4-bromo-5,7-dicloro-1H-benzotriazole, que foi preparado, juntamente com 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1H-benzotriazole, utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 53, exceto que se utiliza 5,7-dicloro-1H-benzotriazole descrito no Exemplo 15.

EXEMPLO 56. N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.087)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metil-propionitrilo e cloreto de 4-trifluorometil-tiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (110 mg, descrito no Exemplo 55). MS (ES): M/Z [M+H] = 552. RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 7,75-8,04 (m, 5H) e 8,91 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 57. *N*-ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.088)

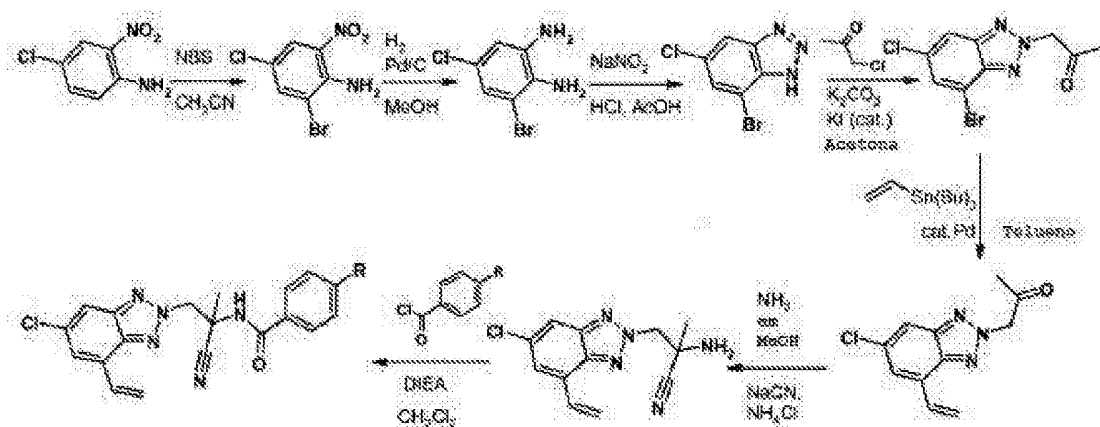
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (130 mg). MS (ES): M/Z [M+H] = 614. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,59 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) e 8,82 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆) - 57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazole, que foi preparado, juntamente com 4-bromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazole descrito no Exemplo 55 utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 53, exceto que se utiliza 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazole descrito no Exemplo 15.

EXEMPLO 58. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometil-tiobenzamida
(Composto N.º 1.089)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito em Exemplo 57, e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (100 mg). MS (ES): M/Z [M+H] = 630. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*=13,0 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 4H) e 8,90 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 59 e 60 foram preparados de acordo com a seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H, Y=C-CH=CH₂;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 59. N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.075)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (2,3 g), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (3,2 g, 80%). Rf=0,45 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 450. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J*=11,2, 1,2 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J*= 17,7 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*=17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), e 8,87 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,3 g, 97%, Rf=0,3 (1:1 AE/heptano)] por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona. Foi preparado como se segue 1-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (4 g, 85%):

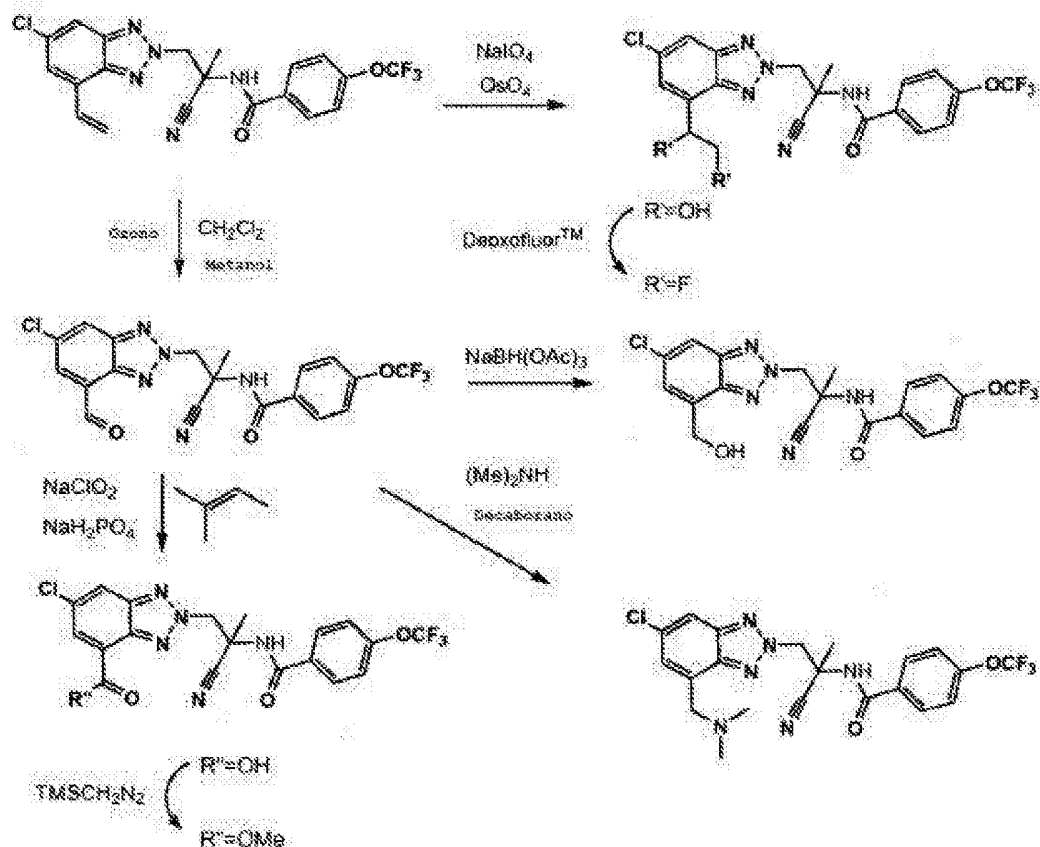
- a. Foram aquecidos 1-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (3 g), tributilvinilestanho (3,5 g), e bis-(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0,5 g) em tolueno (20 mL) a 50 °C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, tomada em acetato de etilo e filtrada através de uma camada de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida

para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 1-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona como um sólido branco (2,2 g, 90%). R_f=0,5 (1:1 AE/heptano). 1-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona foi preparada utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a, exceto que se parte de 7-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazole descrito no Exemplo 38, parte a e b.

EXEMPLO 60. N- [2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.076)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), descrito no Exemplo 59 acima e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,05 mL), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (65 mg, 73%). R_f=0,5 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 466. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, *J*=13,4 Hz, 1 H), 5,50 (d, *J*=11,5 Hz, 1H), 5,57 (d, *J*=13,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J*=17,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*=17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,84 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H) e 8,96 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 61 a 67 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$\text{V}=\text{C}-\text{H}$; $\text{W}=\text{C}-\text{Cl}$; $\text{X}=\text{C}-\text{H}$; $\text{Y}=\text{C}-\text{R}_{11}$;

$\text{R}_{11}=\text{CO}_2\text{H}$, CO_2Me , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, CHFCH_2F

$\text{Q}=\text{P}=\text{N}$;

$\text{Z}=\text{C}(\text{O})$; $\text{R}_7=\text{p-fenil-OCF}_3$

EXEMPLO 61. *N*-{2-[6-Cloro-4-(1,2-di-hidroxietil)-2*H*-benzo-triazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil}-4-trifluorometoxi-benzamida (Composto N.º 1.077)

A uma solução de *N*-[2-(6-cloro-4-vinil-2*H*-benzo-

triazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi- benzamida (0,25 g) em 5 mL de uma mistura de THF e água (10 para 1), foi adicionado periodato de sódio (0,24 g, 2,1 equivalentes) e uma solução de tetróxido de ósmio a 4% em água (17 mL, 5% molar). Após 2 horas à temperatura ambiente, a mistura foi extinta com uma solução a 10% de tiosulfato de sódio, extraída com acetato de etilo e lavada com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como uma mistura de diastereoisômeros sólida branca (110 mg, 40%). R_f=0,35 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 484. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74-1,75 (d, 3H), 3,40-3,56 (m, 1H), 3,67-3,82 (m, 1H), 4,78 (dt, *J*=17,3, 6,0 Hz, 1H), 5,01-5,12 (m, 1H), 5,35-5,43 (m, 1H), 5,43-5,51 (m, 1H), 5,61 (d, *J*=4,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, *J*=7,9 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J*=8,7, 3,8 Hz, 2H), 7,98 (t, *J*=2,1 Hz, 1H) e 8,92 (d, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

EXEMPLO 62. N-{2-[6-Cloro-4-(1,2-difluoroetil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil}-4-trifluorometoxi-benzamida (Composto N.º 1.078)

A uma solução de N-{2-[6-cloro-4-(1,2-di-hidroxi-etil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil}-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg) em DCM (3 mL), foi adicionado Deoxofluor™ [trifluoreto de bis(2-metoxietil) aminoenxofre]

(0,07 mL). Após agitar durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como uma mistura de diastereoisômeros sólida branca (35 mg, 69%). R_f=0,7 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 488. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-d): 1,88-1,89 (d, 3H), 4,71-5,00 (m, 2H), 5,19 (dd, J=13,7, 4,5 Hz, 1H), 5,47 (t, J=13,9 Hz, 1H), 5,99-6,25 (m, 1 H), 7,20 (d, J=18,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,7 Hz, 2H) e 7,90 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-d): -192,2 (s, 1F), -58,1 (s, 3F) e 3,1 (s largo, 1F).

EXEMPLO 63. N-[2-(6-Cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.079)

Uma solução de N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (0,29 g) em 35 mL de uma mistura 3 para 1 de DCM e metanol foi tratada com ozono gasoso durante 15 minutos. Após agitar uma hora à -78 °C, a mistura foi purgada 10 minutos com oxigênio e seguidamente extinta com sulfureto de dimetilo seguido de uma solução a 10% de tiosulfato de sódio, seguidamente diluída com DCM (100 mL). A mistura foi separada, e a fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia

(SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (0,23 g, 79%). R_f=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 452. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,58 (s, 3H), 5,24 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 5,47 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,94 (s largo, 1H), 8,00 (d, *J*=1,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,22 (d, *J*=1,9 Hz, 1H) e 10,34 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 64. *N*-(2-(6-Cloro-dimetilaminometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (composto N.º 1.080)

A uma solução de *N*-[2-(6-Cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (0,18 g) em metanol (3 mL) foi adicionada uma solução metanólica 2 molar de dimetilamina (0,24 mL). Após uma hora de agitação à temperatura ambiente, foi adicionado decaborano (15 mg) e a mistura agitada mais uma hora antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (100 mg, 52%). R_f=0,2 (3:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 481. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,81 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 3,75 (d, *J*=13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J*=13,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,81 (d, *J*=1,7 Hz, 1H) e 7,95 (d larga, *J*=8,7 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 65. *N*-[2-(6-cloro-4-hidroxi-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 1.081)

A uma solução de *N*-[2-(6-cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (150 mg) em etanol (2 mL) arrefecida num banho de gelo, foi adicionado triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,22 g). Após 6 horas à temperatura ambiente, foi adicionado mais triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,29 g) e a mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura foi extinta com água, extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (100 mg, 67%). *R*_f=0,4 (3:1 AE/heptano). MS (ES): *M*/*Z* [*M*+*H*] = 454. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,87 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 5,15 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 5,43 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,43 (dt, *J*=1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=1,8 Hz, 1H) e 7,88 (d, *J*=8,8 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 66. Ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonilo)amino)-propil]-2*H*-benzotriazole-4-carboxílico (composto N.º 1.082)

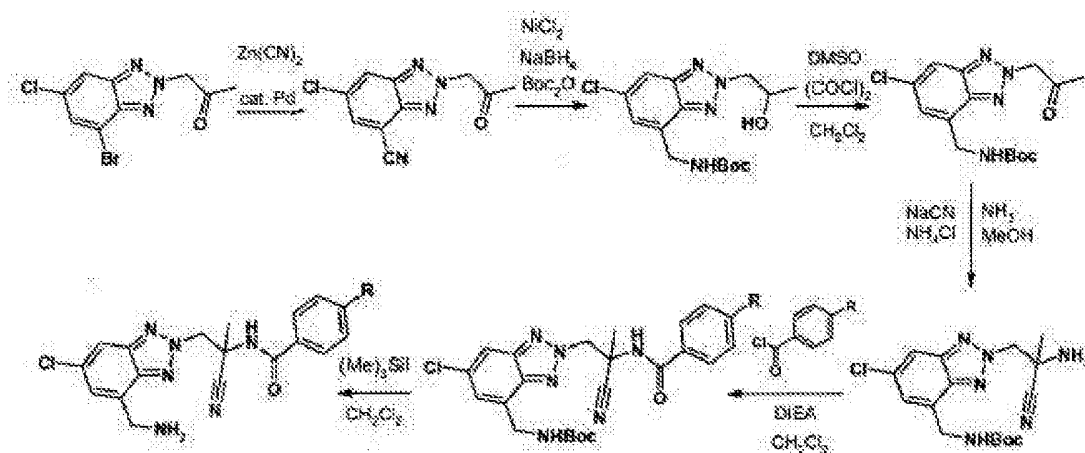
A uma solução de *N*-[2-(6-Cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (1,5 g) numa mistura de THF (25 mL), *t*-butanol (10 mL) e 2-metil-2-butenol foi adicionado gota a gota a solução de hipoclorito de sódio (0,9 g) e di-hidrogenofosfato de sódio (1,15 g) em água (20 mL). Após 4 horas à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com água (50 mL) e acidificada até pH 2 com HCl normal. O sólido branco foi filtrado e lavado com água e seco sob vácuo para originar o composto em epígrafe (1,35 g, 87%). MS (ES): M/Z $[M+H]^+$ = 468. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 5,48-5,64 (m, 2H), 7,43 (d, $J=8,2$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,23 (d, $J=1,8$ Hz, 0 H) e 9,41 (s largo, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

EXEMPLO 67. 6-Cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)-amino]propil]-2*H*-benzotriazole-4-carboxilato de metilo (Composto N.º 1.084)

Uma solução etérea 2 molar de trimetilsilil-diazometano foi adicionado a ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonilo)amino]-propil]-2*H*-benzotriazole-4-carboxílico (100 mg) dissolvido numa mistura de dez para um de THF e metanol (2 mL). Após uma noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (42

mg, 40%). MS (ES): M/Z [M+H] = 482. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,44 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,52 (d, $J=1,9$ Hz, 1H) e 8,87 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

A preparação de ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonilo)amino)-propil]-2H-benzotriazole-4-carboxílico está descrita no Exemplo 66 acima. O composto do Exemplo 68 foi preparado de acordo com o seguinte esquema reacional:



Produto final

V=C-H; W=C-Cl; X=C-H, Y=C-CH₂NH₂;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₅=H

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 68. N-[2-(4-Aminometil-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.074)

A uma solução de éster *terc*-butílico do ácido {6-Cloro-2-[2-ciano-2-metil-2-(4-(trifluorometoxi)benzoilamino)-etil]-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil}-carbâmico (100 mg) em DCM (2 mL) foi adicionado iodeto de trimetilsililo (0,05 mL). Após 20 minutos, a mistura foi extinta com metanol e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi incorporado em acetato de etilo, lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (70 mg, 87%). $R_f=0,2$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H]^+ = 453$. 1H RMN: (500 MHz, clorofórmio-*d*): 1,86 (s, 3H), 4,21 (d, $J=3,4$ Hz, 2H), 5,16 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=0,7$ Hz, 1H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 (d, $J=1,5$ Hz, 1H) e 7,88 (d, $J= 8,7$ Hz, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-*d*): -57,1 (s, 3F).

O material de partida éster *terc*-butílico do ácido {6-cloro-2-[2-ciano-2-metil-2-(4-(trifluorometoxi)benzoilamino)-etil]-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil)-carbâmico [0,25 g, 60%, MS (ES): M/Z $[M+H]^+ = 553$] foi preparado por um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1 exceto que se parte de éster *terc*-butílico do ácido [2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-6-cloro-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil)-carbâmico (0,28 g) que foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de éster *terc*-butílico do ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbâmico (0,4 g) que foi preparado como se segue:

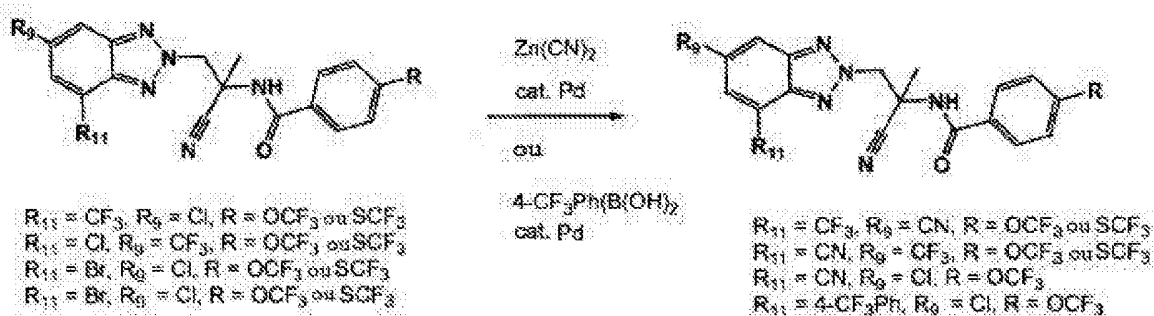
- a. 1-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (3,5 g), cianeto de zinco (2,8 g), zinco em pó (0,4 g) e bis(tri-*t*-butilfosfino)-paládio (0,62 g) foram aquecidos em dimetilacetamida desgaseificada (60 mL) a 60 °C. Após agitar duas horas, a mistura foi diluída com água. Um resíduo sólido formado foi filtrado, lavado com água e incorporado em acetato de etilo. A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 6-cloro-2-(2-oxopropil-2*H*-benzotriazole-4-carbonitrilo como um sólido branco (2 g, 70%). R_f=0,55 (1:1 AE/heptano). Foi preparada 1-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a, exceto que se parte de 7-bromo-5-cloro-1*H*- benzotriazole descrito no Exemplo 38, parte a e b.
- b. A uma solução de 6-cloro-2-(2-oxopropil)-2*H*-benzotriazole-4-carbonitrilo em metanol (160 mL) a 0 °C foi adicionado dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,6 g) e hexa-hidrato de cloreto de níquel (0,4 g) seguido por adição lenta durante 1,5 horas de boro-hidreto de sódio (5,2). Após agitação durante uma hora adicional, a mistura foi tratada com dietileno-

triamina (1,8 mL), concentrado sob pressão reduzida, incorporado em acetato de etilo e lavado com uma solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo castanho (5,6 g) que continha o éster *terc*-butílico do ácido [6-cloro-2-(2-hidroxipropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbâmico e o análogo deshalogenado éster *terc*-butílico do ácido [2-(2-hidroxipropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbâmico. Este resíduo foi transferido diretamente para o passo seguinte sem purificação adicional.

- c. A uma solução de cloreto de oxalilo (0,8 mL) em DCM (20 mL) foi adicionado gota a gota a -78 °C, sob azoto, uma solução de DMSO (1,2 mL) em DCM (10 mL). Após agitação durante 10 minutos, foi adicionada gota a gota uma solução do resíduo em bruto contendo éster *terc*-butílico do ácido 6-cloro-2-(2-hidroxipropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbâmico (1,45 g) em DCM (5 mL) sob atmosfera de azoto. Após agitação durante 30 minutos, foi adicionada TEA (5 mL), sob azoto, e a mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE)

para originar o éster de terc-butílico do ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbâmico como um sólido amarelo (0,4 g, 30%). $R_f=0,45$ (1:1 AE/heptano). ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio- d): 1,47 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 4,71 (d, $J=5,3$ Hz, 2H), 5,21, (s largo, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,30 (d, $J=0,8$ Hz, 1H) e 7,78 (d, $J=1,3$ Hz, 1H).

Os compostos dos Exemplos 69 a 74 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$V=\text{C}-\text{H}; W=\text{C}-\text{R}_9; X=\text{CH}; Y=\text{C}-\text{R}_{11};$

$Q=\text{P}=\text{N};$

$R_3=R_4=\text{H}; a=1; R_5=\text{CH}_3; R_6=\text{H};$

$Z=\text{C}(\text{O}); R_7=\text{p-fenil}-\text{R}$

EXEMPLO 69. *N*-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.054)

N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100

mg, descrito no Exemplo 19), cianeto de zinco (50 mg), zinco em pó (10 mg), 2-di-*t*-butilfosfino-1,1'-binaftilo (40 mg) e trifluoroacetato de paládio (34 mg) foram aquecidos sob azoto em dimetilacetamida desgaseificada (1 mL) a 100°C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (62 mg, 63%). R_f=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=483. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,56 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 5,66 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,90 (s, 1 H) e 9,02 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,0 (s, 3F) e -57,1 (s, 3F).

EXEMPLO 70. N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometil tiobenzamida (composto N.º 1.055)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 69, exceto que se utiliza N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrito no Exemplo 20), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (52 mg, 53%). R_f=0,5 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=499. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,57 (d, *J*=13,2 Hz, 1H), 5,67 (d, *J*=13,3 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,60 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H) e 9,01 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F) e -61,0 (s, 3F).

EXEMPLO 71. N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.056)

Utilizando um procedimento semelhante ao descrito no Exemplo 69, exceto que se utiliza N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg, descrito no Exemplo 32), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (44 mg, 45%). Rf=0,55 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=483. RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,78 (s, 3H), 5,53 (d, J=13,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J=13,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H) e 9,18 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -61,7 (s, 3F) e -57,2 (s, 3F).

EXEMPLO 72. N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.066)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 69, exceto que se utiliza N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (590 mg, descrito no Exemplo 33), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (320 mg, 55%), Rf=0,5 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=499. RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,78 (s, 3H), 5,53 (d, J=13,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J=13,3 Hz, 1H), 7,79-7,91

(m, 4H), 8,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H) e 9,18 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42,1 (s, 3F) e -61,7 (s, 3F).

EXEMPLO 73. *N*-[2-(6-Cloro-4-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.067)

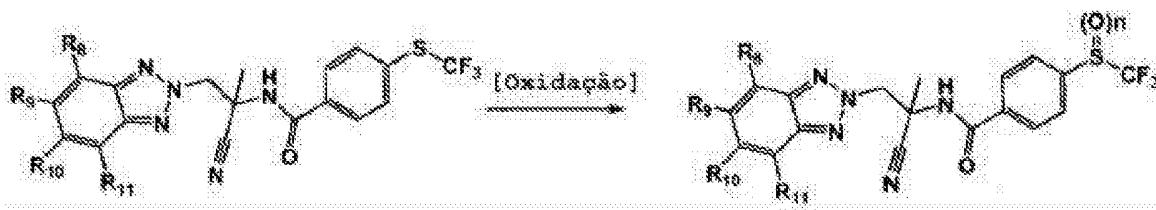
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 69, exceto que se utiliza *N*-[2-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg), descrita no Exemplo 38 e bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (20 mg) como catalisador de paládio sem ligando de fosfina adicional e aquecendo a mistura reacional a 60 °C durante uma hora; o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (70 mg, 79%), $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H]=449$. RMN: (400 MHz, diclorometano- d_2): 1,87 (s, 3H), 5,28 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J=13,7$ Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 7,85 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 2H) e 8,20 (d, $J=1,7$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, diclorometano- d_2): -58,5 (s, 3F).

EXEMPLO 74. *N*-{2-[6-Cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 1.068)

N-[2-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (120 mg), descrita no Exemplo 38, bis(tri-*t*-butilfosfino)paládio (20 mg), bis(dibenzilidenoacetona) paládio (20 mg), fluoreto de

potássio (42 mg) e ácido 4-trifluorometilfenil borônico (45 mg) em THF foram agitados à temperatura ambiente durante 3 dias. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar uma mistura de um para um o composto em epígrafe e o material de partida [110 mg, $R_f=0,3$ (3:7 AE/heptano)]. Esta mistura foi adicionalmente purificada por cromatografia líquida semi-preparativa (metanol/água) para originar o composto em epígrafe como um sólido puro (35 mg, 26%). MS (ES): M/Z $[M+H]=568$. RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,74 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 5,39 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J=13,3$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J=8,1$ Hz, 2H) e 8,23 (d, $J=1,8$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -61,8 (s, 3F) e -57,3 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 75 a 84 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$V=C-R_8$; $W=C-R_9$; $X=C-R_{10}$; $Y=C-R_{11}$

$Q=P=N$;

$R_3=R_4=H$; $a=1$; $R_5=CH_3$; $R_6=H$;

$Z=C(O)$; $R_7=P\text{-}fenil\text{-}R$; $R=S(O)_nCF_3$; $n=0, 1$, ou 2

EXEMPLO 75. *N*-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (composto N.º 1.022)

Foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (77% puro, 0,13 g) a 0 °C a uma solução DCM de *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometil tiobenzamida (0,11 g, descrita no Exemplo 22). A mistura reacional foi agitada 72 horas à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com DCM, seguidamente lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/ AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (60 mg, 53%). MS (ES): M/Z [M+H]=447. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,76 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 4H), 7,94 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H) e 9,10 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -74,20 (s, 3F).

EXEMPLO 76. *N*-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinil-benzamida (Composto N.º 1.023)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 75, exceto que se utiliza *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4-cloro-6-trifluorometilbenzotriazol-2-il)-etil]-

4-trifluorometiltiobenzamida descrita no Exemplo 20, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (60 mg, 53%). MS (ES): M/Z [M+H]=524. ^1H RMN. (400 MHz, DMSO- d_6). 1,78 (s, 3H), 5,46-5,56 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, $J=0,7$ Hz), 8,01-8,07 (m, 4H), 8,56 (d, $J=0,8$ Hz, 1H) e 9,02 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -74,27 (s, 3F), e -61,08 (s, 3F).

EXEMPLO 77. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (composto N.º 1024);

Foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (77% puro, 0,57 g), a 0°C, a uma solução em DCM de *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (0,3 g, descrita no Exemplo 16). A mistura reacional foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com DCM, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (100 mg, 32%). $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=490. RMN. (400 MHz, DMSO- d_6): 1,76 (s, 3H), 5,39-5,60 (m, 2H), 7,74 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 8,18 (dd, $J=1,5, 0,9$ Hz, 1H), e 9,04 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -74,24 (s, 3F).

EXEMPLO 78. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.025)

O resíduo bruto descrito no exemplo 77, que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) também providenciou o composto em epígrafe sulfona como um sólido branco (100 mg, 31%). R_f=0,65 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=506. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,51 (dd, *J*=60,1, 13,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 8,19 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) e 9,19 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,70 (s, 3F).

EXEMPLO 79. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (Composto N.º 1.026)

Foi adicionado ácido 3-cloroperbenzóico (60 mg) a 0°C, a uma solução em DCM de *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 11). A mistura reacional foi agitada durante 48 horas à temperatura ambiente, seguidamente, foi adicionado mais ácido 3-cloroperbenzóico (60 mg) e a mistura reacional foi agitada 48 horas adicionais à temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com DCM, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob

pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (42 mg, 79%). R_f=0,5 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H] = 506. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,90 (s, 3H), 5,40 (dd, *J*=120,3, 13,8 Hz, 2H), 7,38 (s largo, 1H), 7,66 (dd, *J*=9,1, 1,5 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H) e 8,26 (s largo, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -78,33 (s, 3F), e -63,04 (s, 3F).

EXEMPLO 80. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.027)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 79, exceto que se utiliza N-[1-ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 22), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (35 mg, 65%). R_f=0,4 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=463. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,77 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 8,19 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H) e 9,26 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,67 (s, 3F).

EXEMPLO 81. N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.028)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 77, exceto que se utiliza *N*-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 20) e um excesso de 6 vezes de ácido 3-cloroperbenzóico (77% puro, 130 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (35 mg, 66%). $R_f=0,65$ (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z $[M+H]=540$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,78 (s, 3H), 5,59 (dd, $J=58,3, 13,3$ Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,58$ Hz, 2H), 8,57 (s, 1H) e 9,17 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -78,73 (s, 3F), e -61,08 (s, 3F).

EXEMPLO 82. *N*-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.029)

Foram adicionados periodato de sódio (200 mg) e cloreto de rutênio (10 mg) a uma solução de *N*-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrito no Exemplo 6), numa mistura de acetonitrilo-água (2:1). A mistura reacional foi agitada 48 horas após o que a mistura foi diluída com acetato de etilo e lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. O filtrado orgânico foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (50 mg, 46%). $R_f=0,6$ (1:1

AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=438. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,53 (m, 2H), 7,47 (dd, $J=6,6$, 3,1 Hz, 2H), 7,95 (dd, $J=6,6$, 3,1 Hz, 2H), 8,17 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J=8,4$ Hz, 2H) e 9,25 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -78,66 (s, 3F).

EXEMPLO 83. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.030)

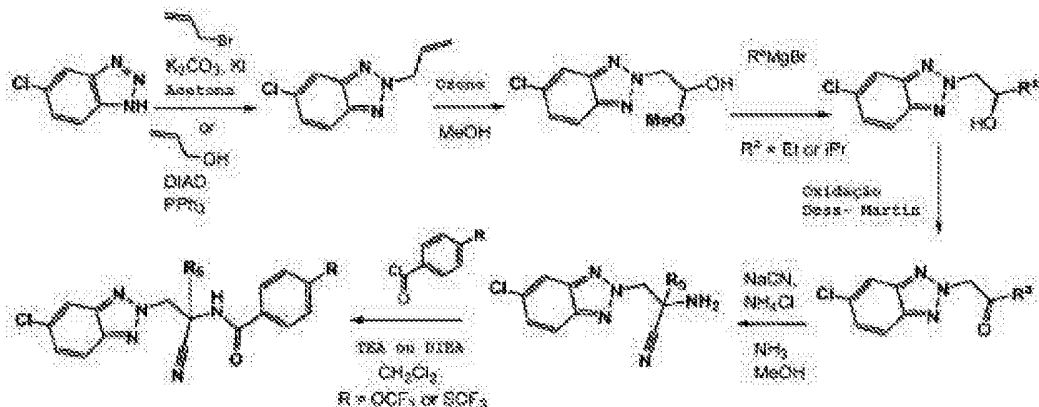
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 79, exceto que se utiliza N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 8), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (40 mg, 37%). Rf=0,6 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M+H]=452. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,73 (s, 3H), 5,34-5,47 (m, 2H), 7,30 (dd, $J=8,8$, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,32 (d, $J=8,4$ Hz, 2H) e 9,24 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -78,67 (s, 3F).

EXEMPLO 84. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.º 1.031)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 79, exceto que se utiliza N-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 3), o

composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (120 mg, 45%). $R_f=0,6$ (1:1 AE/heptano) MS (ES): M/Z $[M+H]=472$. 1H RMN: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,75 (s, 3H), 5,41-5,52 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,14-8,32 (m, 4H) e 9,25 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$): -78,67 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 85 a 88 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$V=C-H$; $W=C-Cl$; $X=C-H$; $Y=C-H$;

$Q=P=N$;

$R_3=R_4=H$, $a=1$; $R_6=H$

$Z=C(O)$; $R_7=P$ -fenil- R ; $R=OCF_3$ ou SCF_3

EXEMPLO 85. N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.047)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. MS (ES): M/Z

[M+H]=438. ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio- d): 1,29 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,72-1,94 (m, $J=14,4$, 7,4 Hz, 1 H), 2,29 (m, $J=14,3$, 7,4 Hz, 1H), 5,23 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J=13,8$ Hz, 1 H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J=9,1$, 8 1 Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,85 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) e 7,87 (d, $J=1,2$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio- d): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-Amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)butan-2-ona que foi preparado como se segue:

- a. Foi adicionada uma solução de 5-cloro-1H-benzotriazole (1,53 g) em THF a 0 °C, a uma mistura de azodicarboxilato diisopropílico (2 mL), trifenilfosfina (2,9 g) e álcool alílico (1,4 mL) em THF. Após agitação durante uma hora a 0°C, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar 2-alil-5-cloro-2H-benzotriazole (1,02 g, 53%). Foi também recuperada uma mistura de 1-alil-5-cloro-1H-benzotriazole e 1-alil-6-cloro-1H-benzotriazole (0,9 g, 47%). Alternativamente, foi obtido 2-alil-5-cloro-2H-benzotriazole [4,87 g, 25%, $R_f=0,4$ (1:3 AE/heptano)] utilizando um procedimento

semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a, exceto que se utiliza 3-bromopropeno. Da forma semelhante, foi também recuperada uma mistura de 1-alil-5-cloro-1*H*-benzotriazole e 1-alil-6-cloro-1*H*-benzotriazole [10,81 g, 56%, Rf=0,2 (1:3 AE/ heptano)].

- b. 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazole dissolvido numa mistura de DCM e metanol foi tratado com ozono gasoso durante 30 minutos. Após agitação durante uma hora a -78°C, a mistura foi purgada 10 minutos com oxigênio e seguidamente extinta com sulfureto de dimetilo seguido de uma solução a 10% de tiosulfato de sódio e diluída com DCM (100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar quantitativamente 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol.
- c. A uma solução de 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol (300 mg) em THF foi adicionada uma solução 2 molar de reagente de Grignard brometo de etilmagnésio (1,6 mL) a -78 °C sob atmosfera de azoto e a mistura deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente. A mistura foi extinta com uma solução saturada de cloreto de amônio, seguido por sulfato de magnésio. Os sólidos resultantes foram removidos por filtração e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para

originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/ AE) para originar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)butan-2-ol (107 mg). R_f=0,7 (2:1 AE/ heptano).

d. 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)butan-2-ol em DCM foi feito reagir com periodinano de Dess-Martin. Após agitação à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia (SiO₂, heptano/ AE) para originar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)butan-2-ona.

EXEMPLO 86. N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.048)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo descrito no Exemplo 85 e cloreto de 4-trifluorometilbenzoilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. MS (ES): M/Z [M+H]=454. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,29 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,77-1,94 (m, J=14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1H), 2,16-2,36 (m, J=14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1 H), 5,23 (d, J=13,9 Hz, 1 H), 5,47 (d, J=13,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,39 (dd, J=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,79-7,85 (m, 3H) e 7,87 (dd, J=8,1, 0,7 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -42,3 (s, 3F).

EXEMPLO 87. *N*-{1-[(5-Cloro-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.049)

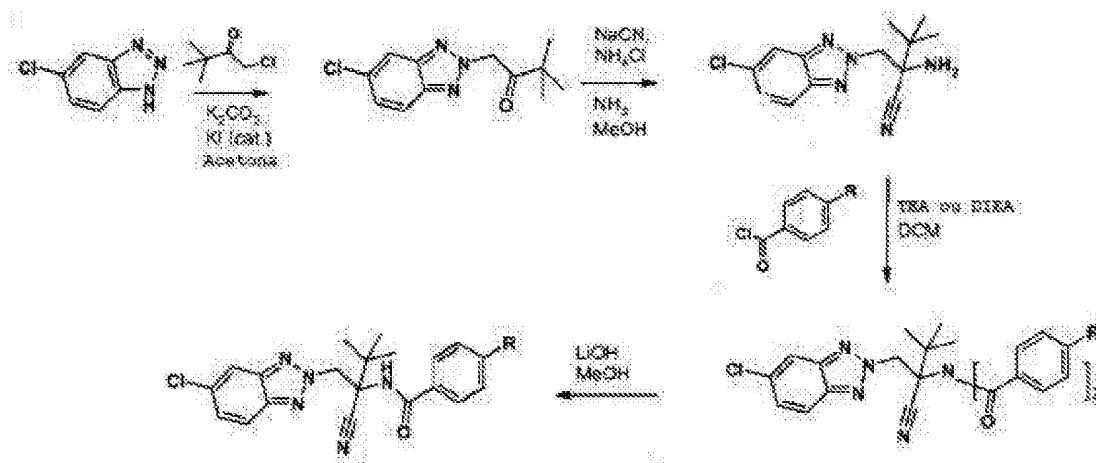
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. MS (ES): M/Z [M+H]=466. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,11 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 2H), 5,27 (d, J=13,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J=13,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, J=9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H) e 7,87 (d, J=1,8 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzo-triazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metilpentan-2-ona. Foi preparado 1-(5-cloro-2*H*-benzo-triazol-2-il)-4-metilpentan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 85, parte a até d, exceto que se utiliza um reagente de Grignard, brometo de isopropil magnésio na parte c.

EXEMPLO 88. *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.050)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo descrito no Exemplo 87 e cloreto de 4-trifluorometilbenzoilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*). 1,11 (d, $J=6,5$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,06-2,21 (m, 2H), 5,27 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J=13,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,40 (dd, $J=9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 3 H) e 7,87 (dd, $J=1,8, 0,5$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -42,2 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 89 e 90 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional:



Produto final

$\text{V}=\text{C}-\text{H}$; $\text{W}=\text{C}-\text{Cl}$; $\text{X}=\text{C}-\text{H}$; $\text{Y}=\text{C}-\text{H}$;

$\text{Q}=\text{P}=\text{N}$;

$\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$; $a=1$; $\text{R}_5=\text{t-butilo}$; $\text{R}_6=\text{H}$;

$\text{Z}=\text{C}(\text{O})$; $\text{R}_7=\text{P-fenil-R}$

EXEMPLO 89. *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.051)

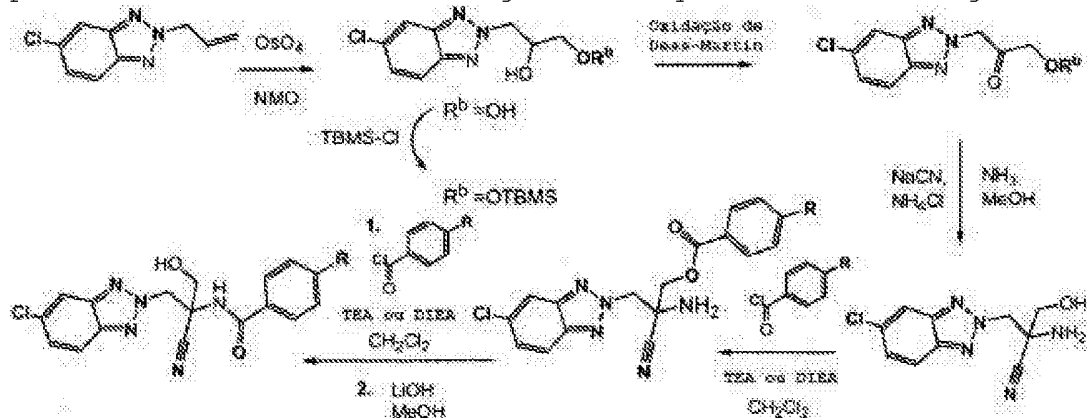
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo, o derivado bis-amida *N*-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxi-*N*-(4-trifluorometoxibenzoil)-benzamida foi isolado em vez do composto em epígrafe. MS (ES): M/Z [M+H]=654. Tratamento subsequente com hidróxido de lítio em metanol e purificação por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) originou o composto em epígrafe como um sólido. MS (ES): M/Z [M+H]=466. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 0,17 (s, 9H), 5,34 (d, J=14,1 Hz, 1H), 5,51 (d, J=14,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,35 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, J=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, J=9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 0,6 Hz, 1H) e 7,89 (d, J=8,8 Hz, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-Amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzo-triazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se utiliza 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona em vez de cloroacetona na parte a.

EXEMPLO 90. *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltiobenzamida
(composto N.º 1.052)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo descrito no Exemplo 89 e cloreto de 4-trifluorometilbenzoílo, o derivado bis-amida *N*-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltio-*N*-(4-trifluorometiltiobenzoil)-benzamida foi isolado em vez do composto em epígrafe. MS (ES): M/Z $[M+H]=686$. O tratamento subsequente com hidróxido de lítio em metanol e purificação por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) originou o composto em epígrafe como um sólido. MS (ES): M/Z $[M+H]=482$. 1H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,17 (s, 9H), 5,35 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 (dd, $J=9,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,84 (dd, $J=1,8, 0,6$ Hz, 1H) e 7,85-7,91 (m, 2H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -42,3 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 91 e 92 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$V=C-H$; $W=C-Cl$; $X=C-H$; $Y=C-H$;

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₂OH; R₆=H;

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 91. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.058)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil) propionitrilo, o derivado éster, o éster 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico do ácido 4-trifluorometoxiben-zóico foi isolado em vez do composto em epígrafe. Este éster foi feito reagir com mais cloreto de 4-trifluorometoxibenzoílo, subsequentemente, tratado com hidróxido de lítio em metanol e purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido. MS (ES): M/Z [M+H]=440. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-d): 3,27 (t, J=7,3 Hz, 1 H), 3,94 (dd, J=11,9, 7,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, J=11,9, 5,9 Hz, 1H), 5,43 (d, J=13,9 Hz, 1H), 5,48 (, J=14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, J=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 3H) e 7,90 (dd, J=1,8, 0,6 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-d): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b,

exceto que se parte de 1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3- (5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona que foi preparada como se segue (o grupo protetor de *terc*-butildimetilsililo foi removido sob as condições da reação de Strecker):

- a. A uma solução de 2-alil-5-cloro-2*H*- benzotriazole (5,2 g), descrito no Exemplo 85 Parte a, numa mistura de 10 para 1 de THF e água (45 mL), foi adicionada uma solução a 50% de 4-metilmorfolino-*N*-óxido em água (7 mL) seguido por uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água (2 mL). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi extinta com uma solução a 10% de tiosulfato de sódio, extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propano-1,2-diol (4,8 g, 79%) que foi utilizado diretamente no passo seguinte sem purificação adicional.
- b. A uma solução de 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propano-1,2-diol (1,09 g) em DCM, a 0°C foi adicionado imidazole (0,65 g) e cloreto de *terc*-butildimetilsililo (0,8 g). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi diluída com DCM, lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar

um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar 1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ol (1,5 g, 85%). $R_f=0,55$ (1:1 AE/heptano).

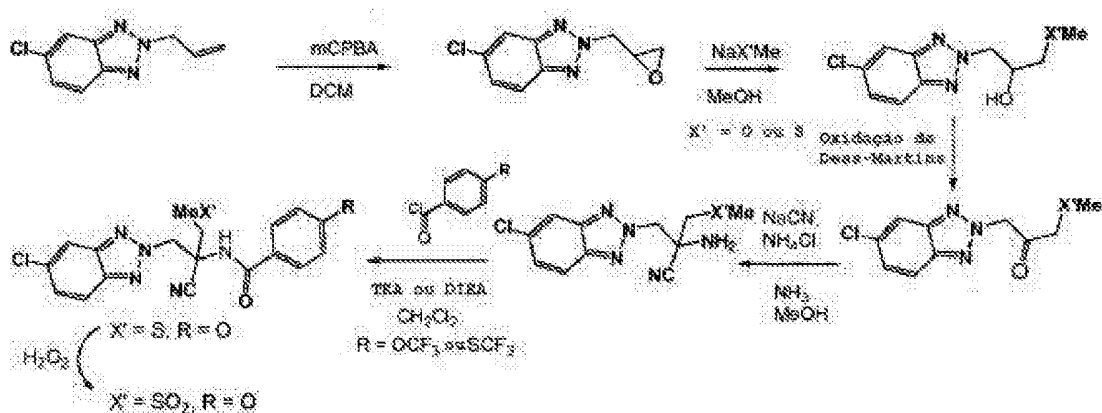
c. Foi feito reagir 1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ol (1,5 g) em DCM (20 mL) com o reagente de Dess-Martin, periodinano (2,1 g). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar 1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (1,2 g).

EXEMPLO 92. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.059)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil) propionitrilo, descrito no Exemplo 91, e cloreto de 4-trifluorometilbenzoílo, o derivado éster, éster 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico do ácido 4-trifluorometilbenzóico foi isolado em vez do composto em epígrafe. Este éster foi feito reagir com mais cloreto de 4-trifluorometilbenzoílo, subsequentemente, tratado com hidró-

xido de lítio em metanol e purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido. MS (ES): M/Z $[M+H]=456$. ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio- d): (s largo, 1H) 3,31, 3,94 (d, $J=11,8$ Hz, 1H), 4,31 (d, $J=11,7$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J=13,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=9,1, 1,9$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,84 -7,87 (m, 3H) e 7,90 (dd, $J=1,8, 0,6$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio- d): -42,2 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 93 a 95 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$\text{V}=\text{C}-\text{H}$; $\text{W}=\text{C}-\text{Cl}$; $\text{X}=\text{CH}$; $\text{Y}=\text{C}-\text{H}$;

$\text{Q}=\text{P}=\text{N}$;

$\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$; $a=1$; $\text{R}_5=\text{CH}_2\text{X'Me}$; $\text{R}_6=\text{H}$;

$\text{Z}=\text{C}(\text{O})$; $\text{R}_7=\text{p-fenil-R}$; $\text{R}=\text{OCF}_3$ ou SCF_3

EXEMPLO 93. *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.061)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. MS (ES): M/Z [M+H]=470. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 2,41 (s, 3H), 3,07 (d, J=14,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J=14,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, 2H), 7,34 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,41 (dd, J=9,1, 1,8 Hz, 2H) e 7,79-7,94 (m, 5H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ona que foi preparada como se segue:

- a. A uma solução de 2-alil-5-cloro-2*H*- benzotriazole (5,0 g), descrita no Exemplo 85 parte a, em DCM (50 mL), foi adicionado ácido *meta*-cloroperbenzóico, (8,5 g, 55% puro). Após agitação à temperatura ambiente durante 24 horas, a mistura foi filtrada através de uma camada de alumina básica. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 5-cloro-2-oxiranilmetil-2*H*-benzotriazole (0,7 g). R_f=0,55 (2:1 AE/heptano).

- b. A uma solução de 5-cloro-2-oxiranilmetil-2*H*-benzotriazole (306 mg) em metanol (5 mL) foi adicionado tiometóxido de sódio (307 mg). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ol que foi usada diretamente no passo de oxidação a seguir.
- c. Foi feito reagir 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ol em DCM (5 mL) com periodinano de Dess-Martin (720 mg). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ona (149 mg, 40% em dois passos).

EXEMPLO 94. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.062)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido. MS (ES):

M/Z [M+H]=454. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 3,52 (s, 3H), 3,71 (d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,12 (d, *J*=9,7 Hz, 1H), 5,37-5,47 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H) e 7,81-7,90 (m, 4H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -58,1 (s, 3F).

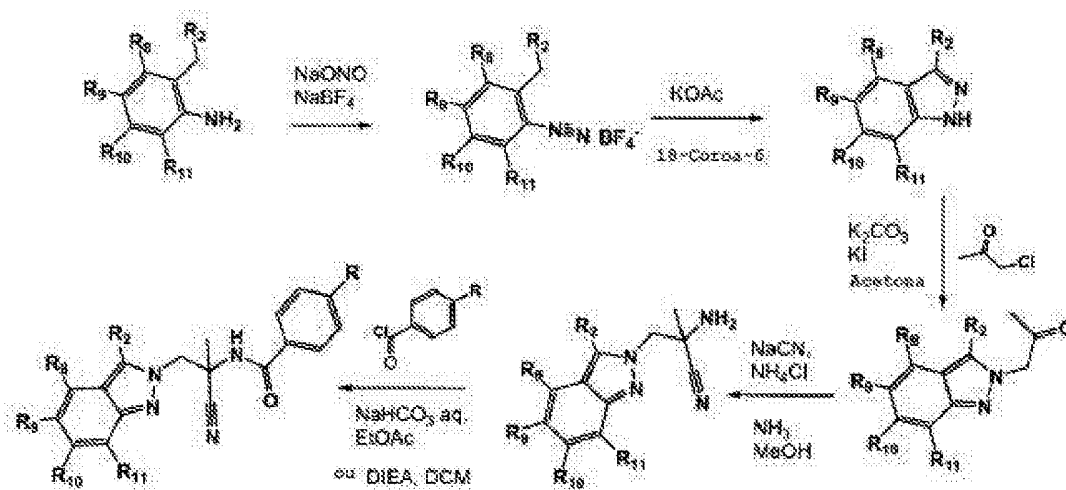
Foi preparado 2-Amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-metoxipropano-2-ona. Foi preparado 1-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-metoxipropano-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 93, parte a até c, exceto que se utiliza metóxido de sódio na parte b.

EXEMPLO 95. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metanossulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.063)

A uma solução de N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (36 mg) numa mistura de DCM e TFA foram adicionadas 3 gotas de peróxido de hidrogénio (30% em peso em água). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar o composto em epígrafe como um sólido MS (ES): M/Z [M+H]=502. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3,03 (s, 3H), 4,13 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J*=5,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,43 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, H), 7,50 (d, *J*=8,7, 0,8 Hz, 2H),

7,68 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,91 -8,00 (m, 2H), 8,05 (dd, $J=1,9, 0,6$ Hz, 1H) e 8,29 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 96 a 104 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 96. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.001)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (100

mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=434. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 5,21 (q, $J=13,7$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,01 (dd, $J=2,2$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H) e 8,99 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-Amino-2-metil-3-(5-nitro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (444 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-nitro-1H-indazole disponível comercialmente (7 g), meio equivalente molar de carbonato de potássio (3,1 g), um equivalente de iodeto de potássio (9,2 g) e aquecendo a mistura reacional ao refluxo em acetona para isolar a 1-(5-nitro-2H-indazol-2-il)propan-2-ona desejada (890 mg, 9,5%), juntamente com 1-(5-nitro-1H-indazol-1-il)propan-2-ona em uma parte.

EXEMPLO 97. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.002)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg, descrito no Exemplo 96) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (96 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M+H]=450. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 5,22 (q, 2H), 7,81 (d, $J=9,5$ Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 1H),

8,83 (s, 1H), 8,95 (d, $J=1,9$ Hz, 1H) e 9,07 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 98. *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.003)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (80 mg, 78%). MS (ES): M/Z $[M+H]=457$. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 7,51 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) e 8,95 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,7-dicloro-1*H*-indazole (3 g) e aquecendo a mistura reacional ao refluxo em acetona para isolar o desejado 1-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (1,7 g, 44%), juntamente com 1-(5,7-dicloro-1*H*-indazol-1-il)propan-2-ona (1,2 g, 30%) na parte a.

Foi preparado 5,7-Dicloro-1*H*-indazole como se segue, adaptando os procedimentos descritos na literatura para a preparação de indazoles substituídos no anel de seis membros. Ver, por exemplo, R. A. Bartsch, et al., *J.*

Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1063 e P. Schumann et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2001, 11, 1153.

- a. À uma suspensão de 2,4-dicloro-6-metilanilina (5 g) numa mistura de ácido clorídrico (7,5 mL) e água (7,5 mL), foi adicionada lentamente a 0°C uma solução de nitrito de sódio (2 g) numa quantidade mínima de água. Após todos os materiais sólidos de partida desaparecerem para se originar uma mistura amarela; foi adicionada uma solução de tetrafluoroborato de sódio (4,4 g) em água (10 mL). Após agitação durante 45 minutos a 0°C, os sólidos que se formaram foram filtrados, lavados com metanol arrefecido, lavados com éter dietílico e secos sob vácuo para originar tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbenzenodiazónio (5,7 g).
- b. Uma mistura de tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbenzenodiazónio (5 5 g), 18-coroa-6 (271 mg) e acetato de potássio (4 g) foram agitados em clorofórmio (60 mL) durante 1,5 horas à temperatura ambiente. A mistura bruta resultante foi extraída com acetato de etilo, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar 5,7-dicloro-1*H*-indazole na forma de um sólido castanho pálido (3 g).

EXEMPLO 99. *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.005)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito no Exemplo 98) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (80 mg, 76%). MS (ES): M/Z [M+H]=473. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,84-7,91 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,54 (s, 1H) e 9,03 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆). -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 100. *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.º 2.004)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito no Exemplo 98) e cloreto de 4-fenoxibenzoílo o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (90 mg, 87%). MS (ES): M/Z [M+H]=465. ¹H RMN. (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 4H), 7,23 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,41-7,51 (m, 3H), 7,85-7,92 (m, 3H), 8,52 (s, 1H) e 8,80 (s, 1H).

EXEMPLO 101. *N*-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.006)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (58 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (73 mg, 72%). MS (ES): M/Z [M+H]=437. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,19 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H) e 8,89 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5-cloro-7-metil-1*H*-indazole (6,9 g) e aquecendo a mistura reacional ao refluxo em acetona durante 1,5 dias para originar 1-(5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (1,9 g) na parte a.

Foi preparado 5-cloro-7-metil-1*H*-indazole utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 98, parte a e b, exceto que se parte de 4-cloro-2,6-dimetilanilina (5 g).

EXEMPLO 102. *N*-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.007)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(2-5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (58 mg, descrito em Exemplo 101) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzóilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (77 mg, 73%). MS (ES): M/Z [M+H]=453. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,37 (s, 1H) e 8,97 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 103. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.010)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (60 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M+H]= 471. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,82 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H) e 9,09 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte a e b, exceto que se parte de 5,7-dicloro-3-metil-1*H*- indazole

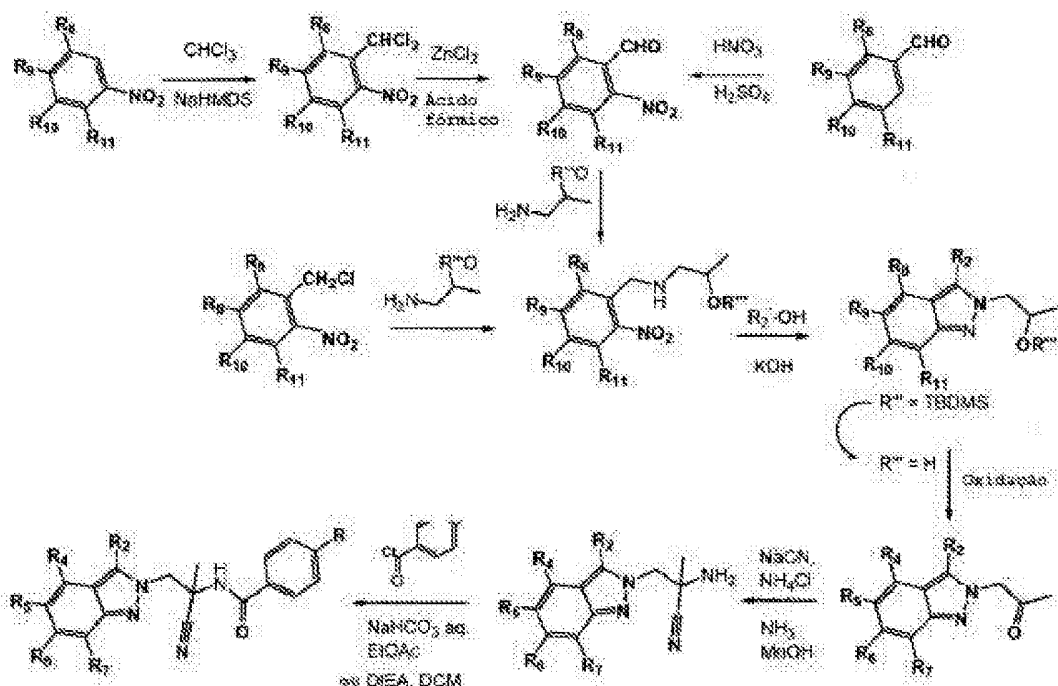
(400 mg) e aquecimento da mistura reacional até ao refluxo em acetona para originar 1-(5,7-dicloro-3-metil-2H indazol-2-il)propan-2-ona (140 mg) na parte a.

Foi preparado 5,7-dicloro-3-metil-1H-indazole utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 98, parte a e b, exceto que se parte de 2,4-dicloro-6-etilanilina (2,9 g) que foi preparada por cloração de 6-etilanilina (10 g) com *N*-clorossuccinimida (22 g) em acetonitrilo (80 mL).

EXEMPLO 104. *N*-(2-(5,7-Dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.011)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il) propionitrilo (40 mg; descrito no Exemplo 103) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (64 mg, 92%). MS (ES): M/Z [M+H]= 487. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,83 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 7,45 (dd, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=8,4 Hz, 2H) e 9,16 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 105 a 131 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$V=C-R_8$; $W=C-R_9$; $X=C-R_{10}$; $Y=C-R_{11}$;

$Q=C-R_2$; $P=N$;

$R_2=O-C_1-C_4$ -alquilo, $O-C_1-C_4$ -alquil- $O-C_1-C_4$ -alquilo, $O-C_1-C_4-N$
(C_1-C_4 -alquilo) $_2$;

$R_3=R_4=H$; $a=1$; $R_5=CH_3$; $R_6=H$;

$Z=C(O)$; $R_7=p$ -fenil- R

EXEMPLO 105. *N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.008)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido

branco (60 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M+H] = 453. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,87 (dd, $J=9,0, 1,7$ Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,89 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (475 mg, 93%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (462 mg) que foi preparado como se segue:

- a. A uma solução de 4-cloro-2-nitrobenzaldeído (4 g) em dioxano (35 mL), foi adicionado 2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propilamina (6,1 g, 1,5 equivalentes) em metanol (15 mL) seguido por ácido acético (1,9 mL) em metanol (15 mL). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução molar de cianoboro-hidreto de sódio em THF (22 mL). Após 30 minutos, a mistura reacional foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar [2-{*terc*-butildimetilsilaniloxi}propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)ami-

na (5,9 g, 77%). Foi obtido 2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi) propilamina por reação de cloreto de 1-aminopropan-2-ol com 2-*terc*-butildimetilsililo e imidazole em DCM durante duas horas à temperatura ambiente seguido por um processamento aquoso.

b. Foi adicionado Hidróxido de potássio (0,72 g) a uma solução agitada de [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)-amina (3 g) em metanol (30 mL). Após agitação durante a noite a 60 °C, a mistura reacional foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-3-metoxi-2H-indazole (2,2 g, 87%).

c. A uma solução de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-3-metoxi-2H-indazole (1 g) em THF (35 mL), foi adicionada uma solução de fluoreto de *terc*-butilamônio (1M em THF, 3 mL). Após agitação à temperatura ambiente durante 1,5 horas, a mistura reacional foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar

quantitativamente 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ol como um sólido (0,85 g).

d. Uma solução de dimetilsulfóxido (1 mL) em DCM foi adicionada à temperatura de -78 °C a uma solução de cloreto de oxalilo (0,6 mL) em DCM. Após agitação durante 30 minutos à temperatura de -78 °C, foi adicionada uma solução de 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ol (0,85 g) em DCM. Após agitação durante 30 minutos a -78°C, foi adicionada diisopropil-etilamina (3,4 mL) e após 30 minutos adicionais, a mistura reacional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O resíduo da mistura reacional foi tomado numa mistura de acetato de etilo e solução aquosa saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ona como um sólido (0,46 g, 55%).

Alternativamente, [2-(*terc*-butildimetilsilanilo-xi)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina descrito na parte a, foi preparado como se segue:

e. À uma suspensão de 2-(*terc*-butildimetil silanilo-xi)propilamina (9 equivalentes) em THF

foi adicionado lentamente cloreto de 4-cloro-2-nitrobenzilo em THF, sob agitação vigorosa. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi triturado em éter dietílico e filtrado. As frações de éter foram recolhidas e concentradas sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina.

f.

EXEMPLO 106. *N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.009)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg, descrito no Exemplo 105) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (65 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=469. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,87 (dd, *J*=9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 3H), 7,97 (d, 2H) e 9,01 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 107. *N*-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.012)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (84 mg, 86%). MS (ES): M/Z [M+H]=453. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (dd, *J*=9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (114 mg, 73%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (140 mg). Foi preparada 1-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que usa 5-cloro-2-nitrobenzaldeído (2 g) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (3,4 g) na parte a para se originar [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-2-nitrobenzil)amina (2,2 g, 56%).

EXEMPLO 108. *N*-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.013)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg, descrito no Exemplo 107) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (96 mg, 95%). MS (ES): M/Z [M+H]=469. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J=9,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,92-8,01 (m, 3H) e 9,00 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 109. N-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.014)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (85 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M+H]=467. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (q, J=6,9 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,16 (dd, J=9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,8 Hz, 2H) e 8,91 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, 72%) utilizando um

procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (131 mg). Foi preparada 1-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 5-cloro-2-nitrobenzaldeído (2 g) e triacetoxiboro-hidreto de sódio (3,4 g) na parte a e usando etanol em vez de metanol na parte b.

EXEMPLO 110. N-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.015)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg, descrito no Exemplo 109) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (83 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M+H]=483. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (q, J=7,0 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,16 (dd, J=9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,85 -7,89 (m, 3H), 7,96 (d, J=8,8 Hz, 2H) e 8,99 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -42,0 (s, 3F).

EXEMPLO 111. N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.016)

Utilizando um procedimento semelhante àquele

descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (140 mg, 77%). MS (ES): M/Z [M+H]=419. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,72 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,88 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=6,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J*=8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) e 8,95 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (130 mg, 83%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il) propan-2-ona (138 mg). Foi preparada 1-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se parte de 2-nitrobenzaldeído (2,5 g) na Parte A.

EXEMPLO 112. *N*-{2-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N° 2.017)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-[6-cloro-3-[(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (41 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M+H]=497. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (dd,

$J=5,2, 3,7$ Hz, 2H), 4,58 (dd, $J=4,9, 3,9$ Hz, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,90 (dd, $J=9,0, 1,8$ Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,82 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,98 (d, 2H) e 8,93 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il] -2-metilpropionitrilo (60 mg, 61%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]propan-2-ona (90 mg). Foi preparada 1-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se utiliza 2-metoxietanol em vez de metanol na parte b.

EXEMPLO 113. N-{2-[6-Cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 2.018)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (44 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=510. ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio- d): 1,90 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,85 (dd, $J=5,8, 4,8$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J=6,9, 4,8$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 4,69 (ddd, $J=10,3, 5,7, 4,9$ Hz, 1H), 4,80 (ddd, $J=10,2, 6,9, 4,7$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=9,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,32 (d,

$J=8,0$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J=1,6$, 0,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=9,0$, 0,6 Hz, 1H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio- d): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-dimetil aminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (127 mg, 78%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-imidazol-2-il]propan-2-ona (150 mg). Foi preparada 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 2-dimetilaminoetanol em vez de metanol na parte b.

EXEMPLO 114. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.020)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (196 mg), o composto em epígrafe foi isolado na forma de um sólido branco (147 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=487. ^1H RMN: (400 MHz, clorofórmio- d): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 4,88 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,35 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H) e 9,13 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio- d). -58,1 (S, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona. Foi preparada 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se utiliza 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldeído (2,1 g) e decaborano (0,41 g) na parte a para se originar [2-(*terc*-butildimetilsilanoloxi)propil]-(3,5-dicloro-2-nitrobenzil)amina (1,2 g, 32%). Foi preparado 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldeído (2,2 g, 79%) por nitração de 3,5-diclorobenzaldeído (2,2 g) numa mistura de ácido nítrico (1,5 mL) e ácido sulfúrico (8 mL) a 0°C durante 30 minutos.

EXEMPLO 115. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.019)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (181 mg, descrito no Exemplo 114) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (161 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M+H]=503. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*=8,2 Hz,

2H), 8,02-8,09 (m, 2H) e 9,21 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, clorofórmio-*d*): -42,4 (s, 3F).

EXEMPLO 116. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.021)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (45 mg, 92%). MS (ES): M/Z $[M+H]=487$. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,17 (d, $J=1,3$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) e 8,95 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, 32%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, Parte b, exceto que se parte de 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (170 mg). Foi preparada 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se utiliza 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldeído (1 g) na parte a para originar [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propil]-(2,4-dicloro-6-nitrobenzil) amina (0,6 g, 37%). Foi preparado 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldeído como se segue:

- a. A uma solução de 1,3-dicloro-5-nitrobenzeno (7,7 g) e clorofórmio (4 mL) numa mistura de THF e DMF (1:1,5, 100 mL), foi lentamente adicionada a -78 °C uma solução molar de hexametildissilazano de sódio (NaHMDS) em THF (7,7 mL). Após agitação durante 30 minutos, a reação foi extinta a -78 °C com uma solução metanólica de ácido clorídrico e deixada aquecer até à temperatura ambiente. A mistura reacional foi extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que continha 70% de 1,5-dicloro-2-diclorometil-3-nitrobenzeno.
- b. Uma mistura de 1,5-dicloro-2-diclorometil-3-nitrobenzeno (5,8 g, 70% puro) e dicloreto de zinco em ácido fórmico (85%) foi aquecida sob refluxo durante 14 horas. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi vertido em água e extraído com acetato de etilo. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 2,4-dicloro-6-nitro-benzaldeído como um sólido (2,9 g, 87% puro). ¹H RMN: (400 MHz,

clorofórmio-d): 7,76 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J=1,9$ Hz, 1H) e 10,32 (s, 1H).

EXEMPLO 117. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.022)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg, descrito no Exemplo 116) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (42 mg, 83%). MS (ES): M/Z $[M+H]=503$. 1H RMN: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (d, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H) e 9,03 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $DMSO-d_6$) -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 118. *N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.023)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (73 mg, 90%). MS (ES): M/Z $[M+H]=497$. 1H RMN: (400 MHz, $DMSO-d_6$): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,97 (dd, $J=9,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,3$

Hz, 2H), 7,68 (d, $J=0,8$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,7$ Hz, 2H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-Amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-bromo-3-metoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona. Foi preparada 1-(6-bromo-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 4-bromo-2-nitrobenzaldeído (5,1 g) e decaborano (0,81 g) na parte a para originar [2-{*terc*-butildimetilsilanoloxi)propil]-(4-bromo-2-nitrobenzil)amina (3,4 g).

EXEMPLO 119. *N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.024)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito no Exemplo 118) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (80 mg, 96%). MS (ES): M/Z $[M+H]=513$. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,97 (dd, $J=9,1, 1,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=0,9$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -41,9 (s, 3F).

EXEMPLO 120. *N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 2.025)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (62 mg, 77%). MS (ES): M/Z $[M+H]^+ = 487$. 1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,85 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,08 (dd, $J=9,0, 1,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,09 (d, $J=9,0$ Hz, 1H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -61,8 (s, 3F) e -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona. Foi preparada 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il) propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 2-nitro-4-(trifluorometil)benzaldeído (1 g) na parte a para originar [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-[2-nitro-4-(trifluorometil)benzil]amina (0,6 g, 33%).

EXEMPLO 121. *N,N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.º 2.026)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito no Exemplo 120) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (66 mg, 78%). MS (ES): M/Z [M+H]=503. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,72 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,84 (d, *J*=13,8 Hz, 1H), 4,96 (d, *J*=13,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J*=9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,09 (d, *J*=9,0 Hz, 1H) e 8,99 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F) e -61,8 (s, 3F)

EXEMPLO 122. *N*-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.027)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (113 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (95 mg, 50%). MS (ES): M/Z [M+H]=467. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,58 (t, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,83 (d, *J*=14,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,1

Hz, 2H), 7,46 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,89-8,02 (m, 2H) e 9,07 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (221 mg, 95%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (210 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 4-cloro-2-nitrobenzaldeído (21,7 g) e decaborano (4,2 g) parte a e usando etanol em vez de metanol na parte b.

EXEMPLO 123. N-[2-(6-Cloro-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.028)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (108 mg, descrito no Exemplo 122) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (96 mg, 51%). MS (ES): E/Z $[M+H]=483$. ^1H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*). 1,59 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,83 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=9,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,3$

Hz, 2H), 7,90-7,99 (m, 2H) e 9,15 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,3 (s, 3F).

EXEMPLO 124. *N*-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.029)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (103 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (104 mg, 54%). MS (ES): M/Z [M+H]=481. ^1H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,14 (t, $J=7,4$ Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H), 4,51 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 4,55-4,69 (m, 2H), 4,81 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=8,8, 0,8$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J=1,7, 0,6$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=9,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 2H) e 9,10 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (207 mg, 92%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (205 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 4-cloro-2-nitrobenzaldeído (21,7 g) e decaborano (4,2 g) na parte a e utilizando *n*-propanol em vez de metanol na parte b.

EXEMPLO 125. *N*-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.030)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, descrito no Exemplo 124) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (88 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M+H]=497. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,14 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 4,51 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 4,56-4,70 (m, 2H), 4,82 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*=9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*=1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*=9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,91-7,99 (m, 2H) e 9,17 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,3 (s, 3F).

EXEMPLO 126. *N*-[2-(6-Cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.031)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (60 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M+H]=495. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,04 (t, *J*=7,4 Hz, 3H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,89-1,98 (m, 2H), 4,51 (d, *J*=14,2 Hz,

1H), 4,57 -4,73 (m, 2H), 4,81 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J=9,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=9,1, 0,5$ Hz, 1H), 7,91-8,00 (m, 2H) e 9,09 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (79 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 4-cloro-2-nitrobenzaldeído (21,7 g) e decaborano (4,2 g) na parte a e utilizando *n*-butanol em vez de metanol na parte b.

Exemplo 127. 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (composto N.º 2.032)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se usa 2-(2-amino-2-ciano-2-metil-etil)-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (88 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (126 mg, 86%). MS (ES): M/Z $[M+H]=477$. ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,37 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,93-8,03 (m, 3H), 8,07 (s, 1H) e 8,92 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 3-metoxi-2-(2-oxo-propil)-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo. 3-metoxi-2-(2-oxo-propil)-2*H*-indazole-6-carboxilato de metilo foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se utiliza 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (2 g) na parte a para originar 4-4-{[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propilamino]-metil}-3-nitrobenzoato de metilo (2,83 g, 77%). No passo de ciclização básico na parte b, foi isolada o desejado 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (230 mg), juntamente com ácido 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propil]-3-hidroxi-2*H*-indazole-6-carboxílico (781 mg).

EXEMPLO 128. N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.033)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (63 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (84 mg, 79%). MS (ES): M/Z [M+H]=464. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,88 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,53 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J*=9,3, 1,9

Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,12 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=1,6$ Hz, 1H) e 8,93 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)propan-2-ona. Foi preparada 1-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte a até d, exceto que se utiliza 2,4-dinitrobenzaldeído (2 g) na parte para originar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dinitrobenzil)amina (2,6 g, 64%).

EXEMPLO 129. *N*-[2-(6-Amino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.034)

Uma mistura de *N*-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (30 mg), descrita no Exemplo 128 e paládio sobre carvão em metanol (2 ml.) foram agitados à temperatura ambiente sob hidrogénio durante 2,5 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (18 mg, 64%). MS (ES): M/Z $[M+H]=434$. ^1H RMN: (400 MHz,

clorofórmio-d): 1,88 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 4,41 (d, 1H), 4,72 (d, $J=14,2$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J=9,0, 1,8$ Hz, 1 H), 6,53 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=8,8$ Hz, 2H) e 9,43 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,0 (s, 3F).

EXEMPLO 130. N-[2-(6-Acetilamino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.035)

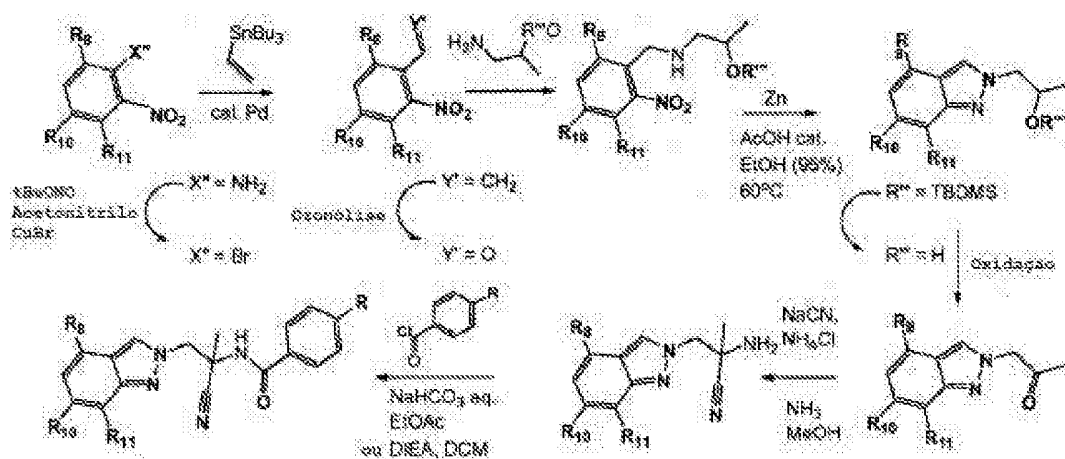
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza N-[2-(6-amino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (23 mg, descrito no Exemplo 129) e cloreto de acetilo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (8 mg, 32%). MS (ES): M/Z [M+H]=476. ^1H RMN: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,71 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 6,88 (dd, $J=9,2, 1,6$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,95 (s, 1H) e 9,89 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -57,1 (s, 3F).

Exemplo 131. 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxi benzoilamino)etil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxamida de metilo (composto N.º 2.036)

Uma solução de 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, descrito no Exemplo 127) em metanol (3

mL) foi agitada com hidróxido de amônio (1,5 mL) à temperatura ambiente durante 8 dias. A mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO_2 , heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (3 mg). MS (ES): M/Z $[M+H]=462$. ^1H RMN: (400 MHz, *metanol- d_4*): 1,81 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 5,08 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J=9,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,9$ Hz, 2H) e 7,99 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *metanol- d_4*): -59,8 (s, 3F).

Os compostos dos Exemplos 132 até 137 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=C-R₈; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁,

Q=C-H, P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 132. *N*-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.037)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (34 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M+H]=423. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,11 (dd, J=8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H) e 8,49 (s, 1H) ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (54 mg, 79%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (68 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2*H*-indazole que foi preparado como se segue:

- a. Uma mistura de [2-(*terc*-butildimetil silaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina (4,6 g, descrita no Exemplo 105 parte a), e zinco (2 g) em etanol (95%, 20 mL) e uma gota de

ácido acético foi aquecida até 60 °C durante 24 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2*H*-indazole como um sólido branco (0,9 g, 22%), juntamente com material de partida recuperado (2,2 g, 48%).

EXEMPLO 133. N-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.038)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito no Exemplo 132) e cloreto de 4-trifluorometil tio-benzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (37 mg, 98%). MS (ES): M/Z [M+H]=439. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,12 (dd, J=9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J=9,0, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H) e 8,58 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,2 (s, 3F).

EXEMPLO 134. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.040)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (31 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M+H]=457. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,15 (d, *J*=1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) e 8,22 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg, 54%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (146 mg). Foi preparada 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-4,6-dicloro-2*H*-indazole que foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 132 exceto que se parte de [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(2,4-dicloro-6-nitrobenzil)amina descrita no Exemplo 116.

EXEMPLO 135. *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.041)

Utilizando um procedimento semelhante àquele

descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito no Exemplo 134) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (34 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M +H]=473. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,15 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,22 (s, 1H) e 8,32 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,2 (s, 3F).

EXEMPLO 136. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.048)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (34 mg, 35%). R_f=0,65 (1:1 AE/heptano). ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,16 g, 60%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (0,25 g). Foi preparada 1-(4,6,7-tricloro-

2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo-xi)propil]-4,6,7-tricloro-2*H*-indazole (1,4 g, 69%) que foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 132 parte a exceto que se parte de [2-(*terc*-butildimetilsilanilo-xi)propil]-(2-nitro-3,4,6-triclorobenzil)amina (2,2 g). Foi preparado [2-(*terc*-butildimetilsilanilo-xi)propil]-(2-nitro-3,4,6-triclorobenzil)amina (2,2 g, 44%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte A, exceto que se parte de 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldeído (3 g) que foi preparado como se segue:

- a. À uma mistura de 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina (57 g), descrito no Exemplo 39 parte a até c, e brometo de cobre (II) (105 g) em acetonitrilo (1 L) foi adicionado nitrito de *terc*-butil (90%, 37 mL) e a mistura foi aquecida até 60 °C durante a noite. A mistura reacional foi filtrada com uma camada de Celite, enxaguada com acetato de etilo e os filtrados concentrados sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 2-bromo-3-nitro-1,4,5-triclorobenzeno (53 g, 74%). R_f=0,8 (1:4 AE/heptano).
- b. 2-Bromo-3-nitro-1,4,5-triclorobenzeno (53 g), tributilvinilestano (58 mL, 62 g) e complexo

de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] dicloropaládio (II), com diclorometano (1:1) (14 g) foram aquecidos em tolueno (400 mL) a 100°C durante 24 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida, tomada em acetato de etilo (1 L) e tratada com uma solução saturada de fluoreto de potássio (300 mL) durante a noite. A mistura foi filtrada através de uma camada de Celite®, a fase orgânica foi separada e seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 3-nitro-1,2,5-tricloro-4-vinilbenzeno como um sólido de cor branca (34 g, 78%). R_f=0,75 (1:4 AE/heptano).

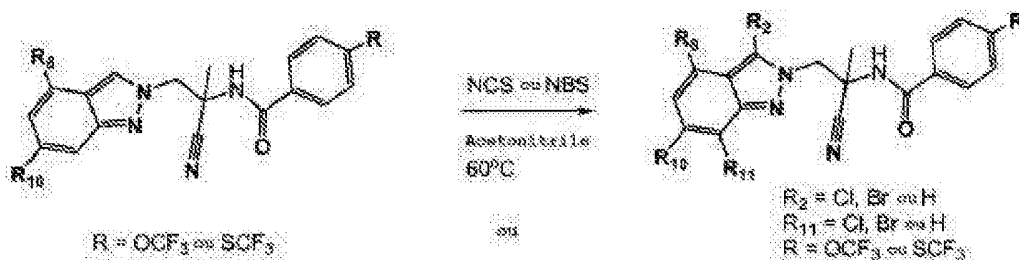
c. Uma solução de 3-nitro-1,4,5-tricloro-2-vinilbenzeno (27 g) numa mistura de DCM e metanol (3:1, 300 mL) foi tratada com ozono gasoso durante 2 horas a -78°C. A mistura foi purgada com oxigénio 10 minutos e seguidamente extinta com sulfureto de dimetilo (2 mL) a -78 °C. A mistura foi deixada aquecer até 0°C, tratada com uma solução a 10% de tiosulfato de sódio (200 mL), seguidamente, diluída com mais DCM. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂,

heptano/AE) para originar 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldeído como um sólido branco (20 g, 74%). $R_f=0,5$ (3:8 AE/heptano). ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,44 (s, 1H) e 10,17 (s, 1H).

EXEMPLO 137. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 2.049)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito em Exemplo 136) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (40 mg, 40%). $R_f=0,65$ (1:1 AE/heptano). ^1H RMN: (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79-7,80 (m, 4H), 8,73 (s, 1H) e 9,00 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): -42,0 (s, 3F).

Compostos dos Exemplos 138 até 144 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

$\text{V}=\text{C}-\text{R}_8$; $\text{W}=\text{C}-\text{H}$; $\text{X}=\text{C}-\text{R}_{10}$; $\text{Y}=\text{C}-\text{R}_{11}$;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=P-fenil-R

EXEMPLO 138. N-[1-Ciano-1-metil-2-(3,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.039)

Uma mistura de N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrito no Exemplo 132), e N-clorossuccinimida (50 mg) em acetonitrilo (2 mL) foi aquecida a 60°C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe (22 mg, 75%) com 70% de pureza juntamente com 30% do outro isômero. MS (ES) M/Z [M+H]=491. ¹H RMN: (400 MHz, clorofórmio-d): 1,96 (s, 3H), 4,81 (d, J=14,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J=14,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J=8,1, 0,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, J=8,9 Hz, 2H) e 8,92 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, clorofórmio-d): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 139. N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.042)

Uma mistura de N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrito no Exemplo 132), e N-bromosuccinimida (10 mg) em

acetonitrilo (1 mL) foi aquecida a 60°C durante 3,5 horas. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe (12,5 mg, 42%). MS (ES): M/Z [M+H]=501. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,90 (s, 3H), 4,82 (d, J=14,3 Hz, 1H), 5,05 (d, J= 14,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, J=9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, J=0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=8,8 Hz, 2H) e 8,71 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 140. N-[2-(7-Bromo-6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.043)

A partir da mesma mistura reacional descrita no Exemplo 139 foi também isolado o composto em epígrafe (5 mg, 17%). MS (ES): M/Z [M+H]=501. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,99 (s, 3H), 4 87 (s, 2H), 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H) e 8,75 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 141. N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.044)

Uma mistura de N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-

ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg, descrito no Exemplo 132), e *N*-clorossuccinimida (16 mg) em acetonitrilo (1 mL) foi aquecida até 60°C durante 3,5 horas. A mistura foi arrefecida até temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe (46 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M+H]=457. ¹H RMN. (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,92 (s, 3H), 4,80 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 5,03 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*=9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,93 (d, *J*=8,7 Hz, 2H) e 8,65 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 142. *N*-[1-Ciano-2-(6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.045)

A partir da mesma mistura reacional descrita no Exemplo 141 foi também isolado o composto em epígrafe (6 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M+H]=457. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,99 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,22 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H) e 8,81 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

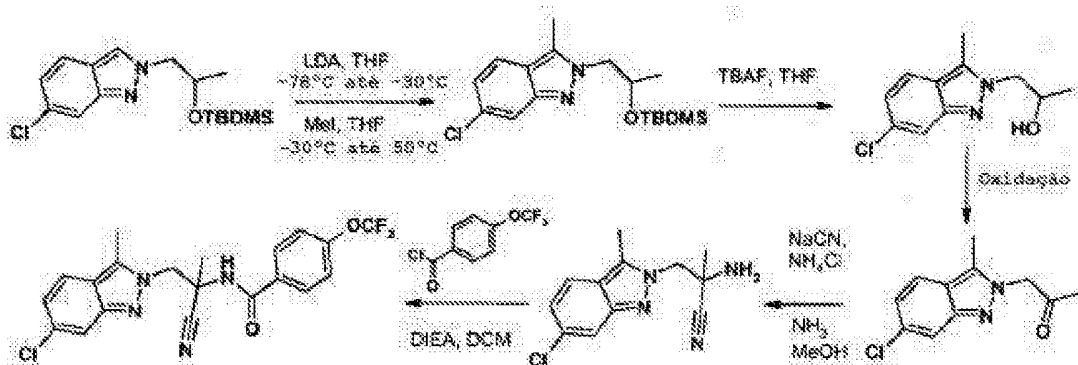
EXEMPLO 143. *N*-[1-Ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.046)

Uma mistura de *N*-[2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida, descrita no Exemplo 134, e o excesso de *N*-bromosuccinimida em acetonitrilo foi aquecida até 60°C durante a noite. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, diluída com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe (13 mg). MS (ES): M/Z [M+H]=613. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): (s largo, 1H) 1,97 (s, 3H), 4,75, 4,88 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,05 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) e 8,65 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

EXEMPLO 144. *N*-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.047)

A partir da mesma mistura reacional descrita no Exemplo 143 foi também isolado o composto em epígrafe (18 mg). MS (ES): M/Z [M+Na]=557. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 2,00 (s, 3H), 4,84-4,93 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 8,35 (s, 1H) e 8,57 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

O composto do Exemplo 145 foi preparado de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



EXEMPLO 145. *N*-[2-(6-Cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.050)

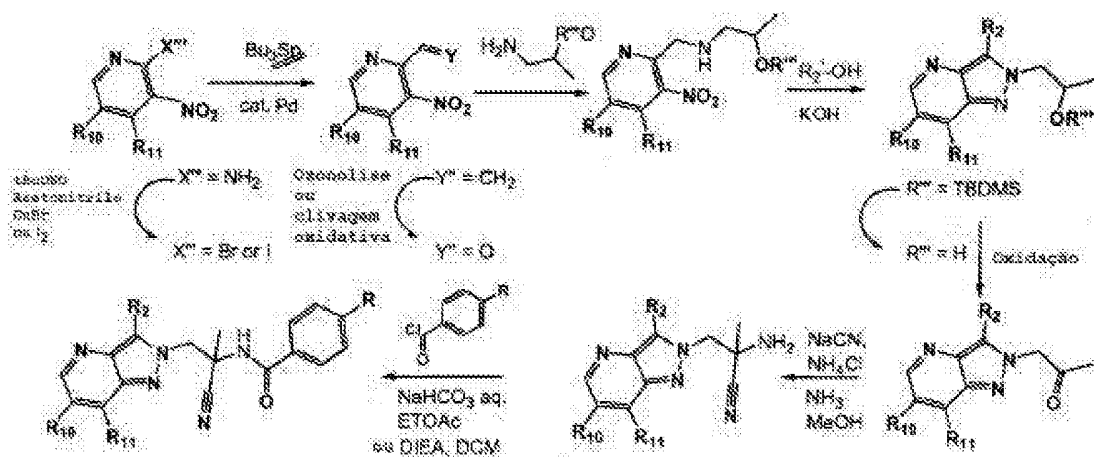
Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (31 mg, 52%). ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,05 (dd, *J*=8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J*=0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=8,8 Hz, 2H) e 9,19 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-Amino-3-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)propan-

2-ona. Foi preparada 1-(6-Cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que parte de 2-[-(*terc*-butildimetilsilaniloxi) propil]-6-cloro-3-metil-2*H*-indazol que foi preparado como se segue:

- a. A uma solução de diisopropilamina (0,31 mL) em THF (3 mL) foi adicionada uma solução de *n*-butil-lítio (1,6 molar em hexano, 1,26 mL) a -78 ° C. Após agitar 30 minutos a -78 °C, foi adicionada uma solução de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2*H*- indazole (469 g), descrito no Exemplo 132 Parte a, em THF (3 mL) e a mistura deixada aquecer até -30 °C durante uma hora. Foi adicionado iodeto de metilo (0,126 mL) a -30°C e a mistura deixada aquecer até temperatura ambiente e seguidamente aquecida até 50 °C durante 24 horas. A mistura reacional foi extinta com água e extraída com acetato de etilo. A fase orgânica foi recolhida, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar uma mistura (1,3:1, 408 mg) do desejado 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-3-metil-2*H*-indazole e material de partida 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2*H*-indazole.

Compostos dos Exemplos 146 até 149 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H, a=1, R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=p-fenil-R

EXEMPLO 146. *N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 3.001)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-6]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (24 mg, 82%). MS (ES): M/Z [M+H]=454. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,91 (s, 3H), 4,52 (d, J=14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, J=14,2 Hz, 1H), 7,33

(d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H) e 8,74 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado quantitativamente 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (39 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il) propan-2-ona (32 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 Parte a até d, exceto que se utiliza 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (1,2 g) e decaborano, na parte a, para originar [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi) propil]-(5-cloro-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (0,4 g, 17%). Foi preparado 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldeído utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 136 parte a até c exceto que se parte de 2-amino-5-cloro-3-nitropiridina na parte a ou utilizando 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina disponível comercialmente na parte b. Alternativamente, a clivagem oxidativa utilizando uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água (2 mL) e periodato de sódio (1,2 g) foi realizada numa mistura de THF e água (10:1, 20 mL) na parte c, em vez da ozonólise seguir um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 61 para originar 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (0,72 g, 72%) a partir de 5-cloro-3-nitro-2-vinilpiridina (1 g).

Exemplo 147. *N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.º 3.002)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg, descrito no Exemplo 146) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzooílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (20 mg, 67%). MS (ES): *M/Z* [*M*+*H*]=470. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,92 (s, 3H), 4,53 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,86 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 3H), 7,93 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 8,31 (d, *J*=9,1 Hz, 1H) e 8,82 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,3 (s, 3F).

EXEMPLO 148. *N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (Composto N.º 3.007)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (21 mg, 66%). ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,51 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, *J*=14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H) e 9,03 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (117 mg). Foi preparada 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 5-bromo-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (5,5 g) na parte a para originar [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (6 g, 67%). Foi preparado 5-bromo-4-metil-3-nitro-piridina-2-carboxaldeído utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 136 parte a até C exceto que se parte de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (58,6 g) e usando iodo (64 g) na parte a, em vez de brometo de cobre para originar 5-bromo-2-iodo-4-metil-3-nitropiridina (28,7 g, 33%). A clivagem oxidativa usando uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água (3 mL) e periodato de sódio (23,1 g) foi realizada numa mistura de THF e água (10:1, 330 mL) na parte c, em vez de ozonólise seguindo um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 61 para se originar 5-bromo-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (11,7 g, 59%) a partir de 5-bromo-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (18,8 g). Foi preparado 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (120,2 g, 85%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 38, parte a, exceto que se parte de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (101,5 g).

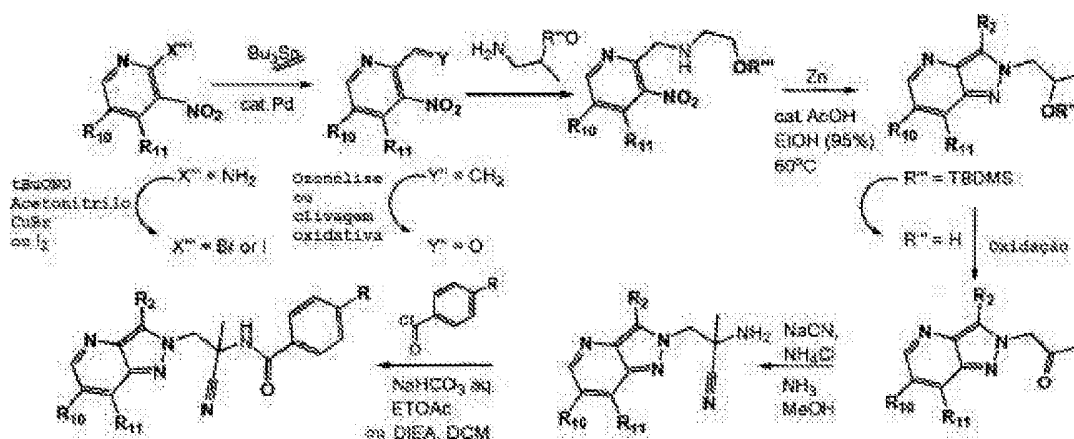
EXEMPLO 149. N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]-piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 3.008)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (17 mg, 38%). ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,51 (d, J=14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,86 (d, J=14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H) e 9,05 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona (78 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105 parte a até d, exceto que se utiliza 5-cloro-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (1,3 g) na parte a para originar [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,4 g, 57%). Foi preparado 5-cloro-4-metil-3-nitro-piridina-2-carboxaldeído utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no

Exemplo 136, parte a até c, exceto que se parte de 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (32 g) na parte a, para gerar 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (25,2 g, 59%). A clivagem oxidativa utilizando uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água (1,5 mL) e periodato de sódio (2,5 g) foi realizada numa mistura de THF e água (10:1, 60 mL) na parte c, em vez de ozonólise seguindo um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 61 para originar 5-cloro-4-metil-3-nitropiridino-2-carboxaldeído (1,3 g, 56%) a partir de 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (2,3 g). Foi preparada 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (4,6 g, 75%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 38, parte a, exceto que se parte de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (5 g) e utilizando *N*-clorossuccinimida (5,8 g) em vez de *N*-bromossuccinimida.

Compostos dos Exemplos 150 até 152 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=N; W=CH; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H, a=1, R₅=CH₃; R₆=H;

Z=C(O); R₇=p-fenil-R

EXEMPLO 150. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 3.009)

Utilizando um processo adaptado a partir do descrito no Exemplo 1, utilizando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (27 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (5 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M+H]=482. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,32 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H) e 8,61 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona (27 mg). Foi preparada 1-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi) propil]-6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina. 2-[2-(*terc*-Butildimetilsilaniloxi)propil]-6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,15 g, 9%) foi isolado, juntamente com clo-

ridrato de 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ol (0,14 g, 12%), utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 132 parte a, exceto que se utiliza [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitro- piridin-2-il-metil)amina (1,9 g), descrita no Exemplo 148.

EXEMPLO 151. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]) piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (Composto N.º 3.023)

Utilizando um processo adaptado a partir do descrito no Exemplo 1, utilizando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (56,7 mg, descrito no Exemplo 150) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (26 mg, 27%). MS (ES): M/Z [M+H]=498. ¹H RMN. (400 MHz, *clorofórmio-d*). 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,77 (d, *J*=8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) e 8,61 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,3 (s, 3F).

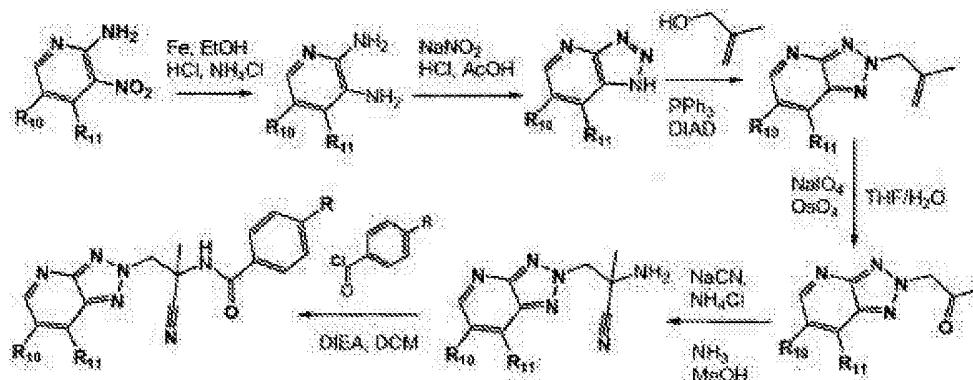
EXEMPLO 152. N-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]) piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 3.010)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpro-

pionitrilo (32 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (4 mg, 9%). ^1H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,32 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,44 (s, 1H) e 8,51 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il) propan-2-ona (35 mg). Foi preparada 1-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*d*] piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-*terc*-butildimetilsilaniloxi) propil]-6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*] piridina. Foi isolada 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,13 g, 13%), juntamente com cloridrato de 1-(6-cloro-7-metil-2*H*- pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ol (0,13 mg, 21%), utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 132, parte a, exceto que se utiliza [2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)-amina (1,1 g), descrita no Exemplo 149.

Compostos dos Exemplos 153 até 154 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀, Y=C-R₁₁,

Q=P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H

Z=C(O); R₇=p-fenil-R

EXEMPLO 153. *N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (Composto N.º 3.003)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (60 mg, 61%). R_f=0,4 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [MH]=481. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,41 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,52 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J=8,6 Hz, 2H) e 8,85 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,15

g, 55%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (0,25 g) que foi preparado como se segue:

a. À uma mistura de 2-metil-2-propen-1-ol (1,4 mL) e trifenilfosfina (3,7 g) em THF (80 mL) foi adicionado gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD; 2,7 mL). Após agitação durante 15 minutos, foi adicionada 6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (2,3 g) e a reação foi agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. A mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etilo e lavada com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 6-bromo-7-metil-2-(2-metilalil)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. Foi preparada 6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (2,4 g, 74%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 13, parte a, exceto que se parte de 5-bromo-4-metilpiridina-2,3-diamina (3,5 g, 80%) que foi preparado utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 38 parte b, exceto que se parte de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (5 g), descrita no Exemplo 148.

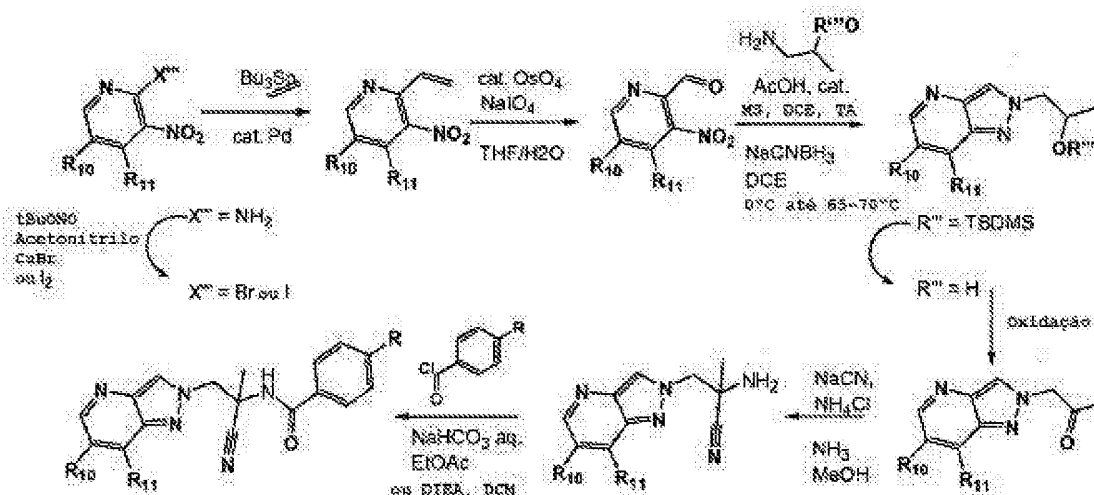
b. A uma solução de 6-bromo-7-metil-2-(2-metilalil)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina (0,9 g) numa mistura de THF e água (8:1, 18 mL), foi adicionado periodato de sódio (2 g) e uma solução de tetróxido de ósmio a 4% em água (2 mL, 5% molar). Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, a mistura foi extinta com uma solução a 10% de tiosulfato de sódio, extraída com acetato de etilo e lavada com água. A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (0,3 g, 33%).

EXEMPLO 154. *N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (Composto N.º 3.004)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito no Exemplo 153) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (65 mg, 43%). R_f=0,4 (1:1 AE/heptano). MS (ES): M/Z [M-H]=497. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s,

3H), 2,56 (s, 3H), 5,40 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,82- 7,94 (m, 4H), 8,86 (s, 1H) e 8,93 (s, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, DMSO- d_6): -42,0 (s, 3F).

Compostos dos Exemplos 155 até 158 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-H; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H

Z=C(O); R₇=p-fenil-R

EXEMPLO 155. *N*-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.005)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-

cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (1 g, 49%). MS (ES): M/Z [M+H]=424. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, J=14,0 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1 H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (d, J=0,8 Hz, 1H) e 8,55 (d, J=2,1 Hz, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F)

Foi preparado 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g, 97%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1 , parte b, exceto que se parte de 1-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (1 g). Foi preparada 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propil]-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina que foi preparada como se segue:

a. A uma solução de 5-cloro-3-nitropiridino-carboxaldeído (1 g), descrita no Exemplo 146, em 1,2-dicloroetano (20 mL) foram adicionados peneiros moleculares em pó de 4Å e 2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy) propilamina (1,22 g), descrita no Exemplo 105, parte a. Após agitação durante a noite à temperatura ambiente, foram adicionados cianoboro-hidreto de sódio

(0,4 g) e ácido acético (0,33 mL), a 0°C. Após agitação durante uma hora até 0°C, a mistura reacional foi aquecida até 65 °C durante a noite. A mistura reacional foi filtrada através de uma camada de Celite® e concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar 2-[2-(*terc*-butildi-metilsilaniloxy)propil]-6-cloro-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridina (0,6 g, 37%). MS (ES): M/Z [M+H]=326. ¹H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): -0,37 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,24 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 4,21 - 4,31 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 8,00 (dd, *J*=2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J*=0,7 Hz, 1H) e 8,48 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H).

EXEMPLO 156. N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]-piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N° 3.006)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35 mg, descrito no Exemplo 155) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (13 mg, 20%). MS (ES): M/Z [M+H]=440. ¹H RMN (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,96 (s, 3H), 4,86 (d, *J*=14,0 Hz, 1H), 5,01

(d, $J=14,0$ Hz, 1H), 7,71-7,83 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 2H), 8,02 (dd, $J=2,1, 0,9$ Hz, 1 H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (d, $J=0,7$ Hz, 1H) e 8,56 (d, $J=2,1$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,2 (s, 3F).

EXEMPLO 157. *N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.011)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, exceto que se utiliza 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (156 mg), o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (133 mg, 48%). MS (ES): M/Z $[M+H]=468$. ^1H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,93 (s, 3H), 4,84 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,99 (s, 1 H), 8,20 (dd, $J=1,9, 0,8$ Hz, 1H), 8,39 (s, 1H) e 8,61 (d, $J=2,0$ Hz, 1H) ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -58,1 (s, 3F).

Foi preparado 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (416 mg, 80%) utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, parte b, exceto que se parte de 1-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (471 mg). Foi preparada 1-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 105, parte c e d, exceto que se parte

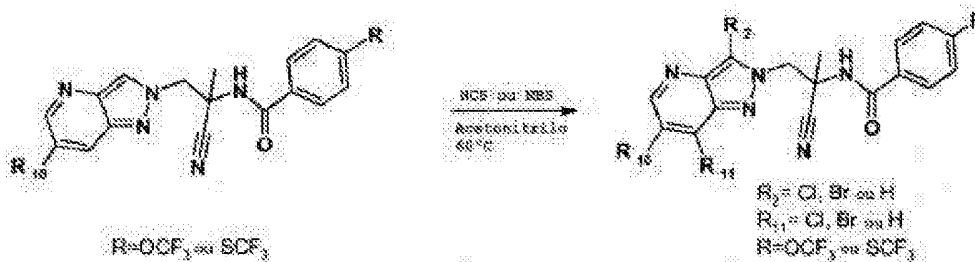
de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxy)propil]-6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (289 mg, 39%) que foi preparada utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 155 exceto que se parte de 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldeído (462 mg). Foi preparado 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldeído utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 136 parte a até c exceto que se parte de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (50 g) e usando iodo (69,9 g) na parte a, em vez de brometo de cobre para gerar 5-bromo-2-iodo-3-nitropiridina como um sólido amarelo (27,4 g, 36%). A clivagem oxidativa usando uma solução a 4% de tetróxido de ósmio em água (4 mL) e periodato de sódio (6,7 g) foi realizada numa mistura de THF e água (10:1, 390 mL) na parte c, em vez da ozonólise seguir um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 61 para originar 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldeído como um sólido acastanhado (3,8 g, 62%) a partir de 5-bromo-3-nitro-2-vinilpiridina (6 g).

EXEMPLO 158. *N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 3.012)

Utilizando um procedimento semelhante àquele descrito no Exemplo 1, 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-6]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (223 mg, descrito no Exemplo 157) e cloreto de 4-trifluorometiltiobenzoílo, o composto em epígrafe foi isolado como um sólido branco (145

mg, 38%). MS (ES): M/Z [M+H]=484. ^1H RMN: (400 MHz, *clorofórmio-d*): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, $J=14,0$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J=14,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (dd, $J=2,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,42 (d, $J=0,8$ Hz, 1H) e 8,64 (d, $J=2,0$ Hz, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, *clorofórmio-d*): -42,2 (s, 3F).

Compostos dos Exemplos 159 até 160 foram preparados de acordo com o seguinte esquema reacional geral:



Produto final

V=N; W=C-H; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁;

Q=C-R₂; P=N;

R₃=R₄=H; a=1; R₅=CH₃; R₆=H

Z=C(O); R₇=p-fenil-R

EXEMPLO 159. N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.017)

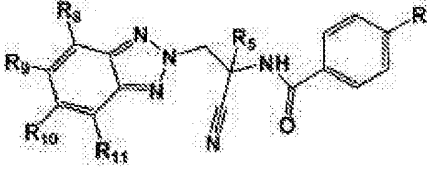
Uma mistura de N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg descrito no Exemplo 155), e N-clorossuc-

cinimida (51 mg) em acetonitrilo (3,5 mL) foi aquecida até 60°C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (129 mg, 89%). MS (ES): M/Z [M+H]=458. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,10-5,20 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H) e 8,99 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

EXEMPLO 160. N-[2-3-Bromo-6-cloro-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.º 3.019)

Uma mistura de N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg descritas no Exemplo 155) e N-bromosuccinimida (68 mg) em acetonitrilo (3,5 mL) foi aquecida até 60°C durante a noite. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida para originar um resíduo que foi purificado por cromatografia (SiO₂, heptano/AE) para originar o composto em epígrafe como um sólido branco (125 mg, 80%). MS (ES): M/Z [M+H]=502. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,10-5,22 (m, 2H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 8,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H) e 9,00 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F)

Tabela 1

 (1c) $V=C-R_8$; $W=C-R_9$; $X=C-R_{10}$; $Y=C-R_{11}$; $Q=P=N$; $R_3=R_4=R_6=H$; $a=1$; $R_5=CH_3$; $Z=C(O)$; $R_7=p\text{-fenil}-R$						
Composto #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.001	OCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.002	CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.003	SCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.004	OCF ₃	Me	H	H	H	H
1.005	SCF ₃	Me	H	H	H	H
1.006	OCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.007	SCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.008	OCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.009	SCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.010	OCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.011	SCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.012	OCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.013	SCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.014	OCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.015	SCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.016	OCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.017	SCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.018	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H

(continuação)

Composto #	R	R5	R8	R9	R10	R11
1.019	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.020	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.021	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.022	SOCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.023	SOCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.024	SOCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.025	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.026	SO ₂ CF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.027	SO ₂ CF ₃	Me	H	CN	H	H
1.028	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.029	SO ₂ CF ₃	Me	H	H	H	H
1.030	SO ₂ CF ₃	Me	H	Me	H	H
1.031	SO ₂ CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.032	OPh	Me	H	Cl	H	H
1.033	OCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.034	SCF ₃	Me	Me	H	Cl	H
1.035	OCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.036	SCF ₃	Me	H	OCF ₃	H	H
1.037	OCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.038	SCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.039	OPh	Me	Me	H	Cl	H
1.040	OCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.041	SCF ₃	Me	H	Cl	Me	H
1.042	OPh	Me	CF ₃	H	Cl	H
1.043	OCF ₃	Me	Cl	H	H	H
1.044	SCF ₃	Me	Cl	H	H	H

(continuação)

Composto #	R	R5	R8	R9	R10	R11
1.045	OPh	Me	Cl	H	H	H
1.046	Ph	Me	Cl	H	Cl	H
1.047	OCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.048	SCF ₃	Et	H	Cl	H	H
1.049	OCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.050	SCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H
1.052	OCF ₃	t-Bu	H	Cl	H	H
1.053	t-Bu	Me	Cl	H	Cl	H
1.054	OCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.055	SCF ₃	Me	CN	H	CF ₃	H
1.056	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.057	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	H
1.058	OCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.059	SCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H	H
1.060	OCF ₃	Me	Br	H	Cl	H
1.061	OCF ₃	CH ₂ SMe	H	Cl	H	H
1.062	OCF ₃	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H
1.063	OCF ₃	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H	H
1.064	OCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.065	SCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.066	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CN	H
1.067	OCF ₃	Me	CN	H	Cl	H
1.068	OCF ₃	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H
1.069	CHF CF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
1.070	OCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
1.071	SCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H

(continuação)

Composto #	R	R5	R8	R9	R10	R11
1.072	OCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.073	SCF ₃	Me	H	OMe	H	H
1.074	OCF ₃	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
1.075	OCF ₃	Me	Vinilo	H	Cl	H
1.076	SCF ₃	Me	Vinilo	H	Cl	H
1.077	OCF ₃	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H
1.078	OCF ₃	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H
1.079	OCF ₃	Me	Formilo	H	Cl	H
1.080	OCF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H
1.081	OCF ₃	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H
1.082	OCF ₃	Me	CO ₂ H	H	Cl	H
1.083	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.084	OCF ₃	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H
1.085	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
1.086	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.087	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
1.088	OCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.089	SCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
1.090	OCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.091	SCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
1.092	OCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.093	SCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
1.094	OCF ₃	Me	F	Br	H	Me
1.095	SCF ₃	Me	F	Br	H	Me

Compostos de fórmula geral (Ic), que são de particular interesse são:

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.001)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (Composto N.º 1.002)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.003)

N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.004)

N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.º 1.005)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.006)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.º 1.007)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.008)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.009)

N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.010)

N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.011)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.012)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.013)

N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.014)

N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.015)

N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.016)

N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.017)

N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.018)

N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.019)

N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.020)

N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.021)

N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (composto N.° 1.022)

N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (Composto N.° 1.023)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (composto N.° 1.024);

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.° 1.025)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (Composto N.° 1.026)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.° 1.027)

N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (Composto N.° 1.028)

N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.° 1.029)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.° 1.030)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (composto N.° 1.031)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.° 1.032)

N-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.033)

N-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.034)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.035)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.036)

N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.037)

N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.038)

N-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.° 1.039)

N-[2-(5-Cloro-6-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.040)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.041)

N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.° 1.042)

N-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.043)

N-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.044)

N-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.° 1.045)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]bifenil-4-carboxamida (composto N.° 1.046)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropilo}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.047)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-
propilo}-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.°
1.048)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cia-
no-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.°
1.049)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cia-
no-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.°
1.050)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cia-
no-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxibenzamida (Composto
N.° 1.051)

N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cia-
no-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (Compos-
to N.° 1.052)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il) -
1-metiletil]-4-*terc*-butilbenzamida (Composto N.° 1.053)

N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzo-
triazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.° 1.054)

N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-
benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometil-
tiobenzamida (Composto N.° 1.055)

N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.º 1.056)

N-[2-(4-Bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.057)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.058)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto n º 1.059)

N-[2-(4-Bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.060)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.061)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.062)

N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metanossulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.° 1.063)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.° 1.064)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.065)

N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(Composto N.° 1.066)

N-[2-(6-Cloro-4-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.° 1.067)

N-(2-[6-Cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil)-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.068)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzamida
(composto N.° 1.069)

N-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.070)

N-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 1.071)

N-[1-Ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.072)

N-[(5-Metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metil-etil-2-ciano-1]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N° 1.073)

N-[2-(4-Aminometil-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 1.074)

N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.075)

N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.076)

N-{2-[6-Cloro-4-(1,2-di-idrossietil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.077)

N-{2-[6-Cloro-4-(1,2-difluoroetil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.078)

N-[2-(6-Cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.079)

N-[2-(6-Cloro-4-dimetilaminometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.080)

N-[2-(6-Cloro-4-hidroximetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.081)

Ácido 6-Cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino)-propil]-2*H*-benzotriazole-4-carboxílico (composto N.º 1.082)

6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)-amino)propil]-2*H*-benzotriazole-4-carboxilato de metilo (composto N.º 1.084)

N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.085)

N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.086)

N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.087)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.088)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.089)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.090)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 1.091)

N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 1.092)

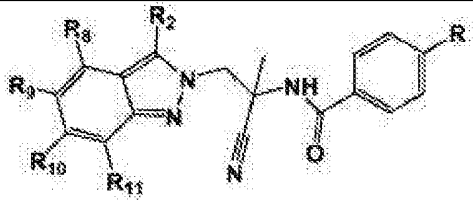
N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.093)

N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 1.094)

N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 1.095)

Os números de 1.001 até 1.095 são atribuídos aos compostos anteriores para identificação e referência daqui em diante.

Tabela 2

 (id) V=C-R₈; W=C-R₉; X=C-R₁₀; Y=C-R₁₁ Q=C-R₂; P=N; R₃=R₄=R₆=H; a=1; R₅=CH₃ Z=C(O); R₇=p-fenil-R						
Composto #	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.001	OCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
2.002	SCF ₃	H	H	NO ₂	H	H

(continuação)

Composto #	R	R2	R8	R9	R10	R11
2.003	OCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.004	OPh	H	H	Cl	H	Cl
2.005	SCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
2.006	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.007	SCF ₃	H	H	Cl	H	Me
2.008	OCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.009	SCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
2.010	OCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.011	SCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
2.012	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.013	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
2.014	OCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.015	SCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
2.016	OCF ₃	OMe	H	H	H	H
2.017	OCF ₃	O (CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H
2.018	OCF ₃	O (CH ₂) ₂ NMe	H	H	Cl	H
2.019	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.020	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
2.021	OCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.022	SCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
2.023	OCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.024	SCF ₃	OMe	H	H	Br	H
2.025	OCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.026	SCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
2.027	OCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
2.028	SCF ₃	OEt	H	H	Cl	H

(continuação)

Composto #	R	R2	R8	R9	R10	R11
2.029	OCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.030	SCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
2.031	OCF ₃	O-n-Bu	H	H	Cl	H
2.032	OCF ₃	OMe	H	H	CO ₂ Me	H
2.033	OCF ₃	OMe	H	H	NO ₂	H
2.034	OCF ₃	OMe	H	H	NH ₂	H
2.035	OCF ₃	OMe	H	H	NHAc	H
2.036	OCF ₃	OMe	H	H	CONH ₂	H
2.037	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.038	SCF ₃	H	H	H	Cl	H
2.039	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	Cl
2.040	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.041	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.042	OCF ₃	Br	H	H	Cl	H
2.043	OCF ₃	H	H	H	Cl	Br
2.044	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	H
2.045	OCF ₃	H	H	H	Cl	Cl
2.046	OCF ₃	Br	Cl	H	Cl	Br
2.047	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Br
2.048	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.049	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.050	OCF ₃	Me	H	H	Cl	H

Compostos de fórmula geral (Id), que são de particular interesse são:

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 2.001)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.002)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.003)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (composto N.° 2.004)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 2.005)

N-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.006)

N-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.007)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.008)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.009)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.010)

N-[2-(5,7-Dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.011)

N-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.012)

N-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.013)

N-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.014)

N-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.015)

N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.016)

N-{2-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.017)

N-{2-[6-Cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida
(Composto N.° 2.018)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 2.019)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.020)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.021)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.022)

N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.023)

N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.024)

N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 2.025)

N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 2.026)

N-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.027)

N-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.028)

N-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.029)

N-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.030)

N-[2-(6-Cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.031)

2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoil-amino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (composto N.° 2.032)

N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.033)

N-[2-(6-Amino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.034)

N-[2-(6-Acetilamino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 2.035)

2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoil-amino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazole-6-carboxamida de metilo (composto N.° 2.036)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.037)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (Composto N.° 2.038)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(2,3,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.039)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.040)

N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.041)

N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.042)

N-[2-(7-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N.° 2.043)

N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.044)

N-[1-Ciano-2-(6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.045)

N-[1-Ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.046)

N-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 2.047)

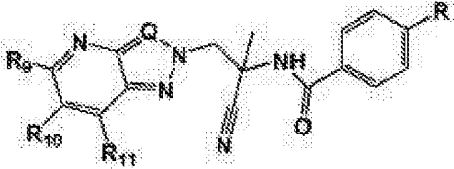
N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (Composto N° 2.048)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 2.049)

N-[2-(6-Cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 2.050)

Os números 2.001 até 2.050 são atribuídos aos compostos acima para identificação e referência daqui em diante.

Tabela 3

 (1e)					
V=N; W=C-R ₉ ; X=C-R ₁₀ ; Y=C-R ₁₁					
Q=C-R ₂ ; P=N;					
R ₃ =R ₄ =R ₆ =H; a=1; R ₅ =CH ₃ ;					
Z=C(O); R ₇ =p-fenil-R					
Composto #	R	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
3.001	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.002	SCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.003	OCF ₃	N	H	Br	Me
3.004	SCF ₃	N	H	Br	Me
3.005	OCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.006	SCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.007	OCF ₃	C-OMe	H	Br	Me
3.008	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	Me
3.009	OCF ₃	C-H	H	Br	Me
3.010	OCF ₃	C-H	H	Cl	Me

(continuação)

Composto #	R	Q	R9	R10	R11
3.011	OCF ₃	C-H	H	Br	H
3.012	SCF ₃	C-H	H	Br	H
3.013	OCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.014	SCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.015	OCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.016	SCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.017	OCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.018	SCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.019	OCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.020	SCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.021	OCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.022	SCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.023	SCF ₃	C-H	H	Br	Me

Compostos de fórmula geral (Ie), que são de particular interesse são os seguintes:

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 3.001)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(composto N.º 3.002)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (composto N.° 3.003)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (composto N.° 3.004)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 3.005)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 3.006)

N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (composto N.° 3.007)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (composto N.° 3.008)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 3.009)

N-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.010)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.011)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 3.012)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 3.023)

N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.017)

N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.019)

Os números 3.001 até 3.012, 3.017, 3.019 e 3.023 são atribuídos aos compostos acima para identificação e referência daqui em diante.

EXEMPLOS DE MÉTODO DE UTILIZAÇÃO

MÉTODO A: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra *Haemonchus contortus*.

Vinte larvas L1 *Haemonchus contortus* foram adicionadas a poços de uma placa de microtitulação que continham um meio nutriente com o composto de teste em DMSO. A placa de microtitulação foi seguidamente mantida a 27 °C, onde as larvas L1 foram deixadas desenvolver. Foi efetuada uma análise aos 4 dias para determinar o desenvolvimento bem-sucedido para a fase L3. As larvas expostas a DMSO e sem composto teste serviram como controlos. Os compostos números 1.002, 1.005, 1.006, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.014, 1.017, 1.018, 1.025, 1.031, 1.045, 1.054, 1.055, 1.061, 1.076, 1.079, 1.081, 1.084, 2.004, 2.010, 2.020, 2.033, 3.003 e 3.004 originaram pelo menos 90% de inibição de motilidade a uma concentração teste de 0,15 ppm na avaliação aos 4 dias. Os compostos números 1.003, 1.007, 1.011, 1.015, 1.032, 1.038, 1.042, 1.043, 1.047, 1.048, 1.056, 1.057, 1.060, 1.066, 1.067, 1.070, 1.071, 1.075, 1.078, 2.001, 2.002, 2.003, 2.005, 2.006, 2.007, 2.013, 2.015, 2.016, 2.021, 3.010 e 3.019 originaram pelo menos 90% de inibição de motilidade a uma concentração de 0,04 ppm de teste na avaliação aos 4 dias. Os compostos números 1.001, 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.037, 1.039, 1.044, 1.085, 1.089, 1.091, 1.092, 1.093, 2.012, 2.014, 2.027, 2.028, 2.039, 3.005, 3.007, 3.008 e 3.017 originaram, pelo menos, 90% de inibição de

motilidade a uma concentração teste de 0,01 ppm na avaliação aos 4 dias. Os compostos números 1.064, 1.065, 1.069, 1.083, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.094, 1.095, 2.008, 2.009, 2.023, 2.024, 2.025, 2.026, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 2.045, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 2.050, 3.001, 3.002, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012 e 3.023 originaram pelo menos 90% de inibição da motilidade a uma concentração teste de 0,0025 ppm na avaliação aos 4 dias.

MÉTODO B: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra *Haemonchus contortus in vivo* em gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*).

Gerbos da Mongólia, de pelo menos cinco semanas de idade, foram sujeitos a imunossupressão e infetados artificialmente com ca. 1000 larvas encapsuladas de *Haemonchus contortus* na terceira fase de desenvolvimento. Seis dias após a infeção, os gerbos da Mongólia foram tratados por sonda gástrica oral com os compostos teste, dissolvidos numa mistura de 2 partes de DMSO e 1 parte de polietilenoglicol (PEG 400), em doses de 100 mg/kg e dissolvidos em polietilenoglicol puro (PEG 400) em doses de 10 e 1 mg/kg. Os gerbos tratados apenas com placebo (2 partes de DMSO e 1 parte de PEG400 ou PEG400 puro) serviram como controlos. No dia 9 (3 dias após o tratamento) os gerbos foram sujeitos a eutanásia e necropsiados para a recuperação dos parasitas do estômago. A eficácia foi calculada como a % da redução média do número de vermes em

cada grupo de teste em comparação com a média do número de vermes do grupo de controlo. Nesta triagem, uma grande redução na infestação de nemátodos foi conseguida com compostos de fórmula (I), especialmente a partir da tabela 1, 2 e 3. Os compostos números 1.001, 1.008, 1.012, 1.013 e 1.014 providenciaram pelo menos 95% de redução na infestação de nemátodos em gerbos da Mongólia tratados sonda gástrica oral com o composto teste a uma dose de 100 mg/kg. Os compostos números 1.012, 1.033, 1.064, 2.008, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 3.001 providenciaram, pelo menos, 95% de redução na infestação de nemátodos a uma dose de 10 mg/kg. Os compostos números 1.094, 2.048, 3.001, 3.007 e 3.009, providenciaram pelo menos 95% de redução na infestação de nemátodos a uma dose de 1 mg/kg. Os compostos números 3.005, 3.006, 3.011, 3.012, 3.017 e 3.019, providenciaram pelo menos 95% de redução na infestação de nemátodos a uma dose de 0,5 mg/kg.

MÉTODO C: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra *Ctenocephalides felis*.

Ctenocephalides felis adultos de três a cinco dias de idade (50) foram aspirados para uma gaiola teste. Foi colocado um cilindro de vidro independente fechado numa extremidade com uma película flexível auto-vedante no topo da gaiola teste numa posição tal que as pulgas pudessem perfurar a película e alimentar-se do conteúdo do cilindro de vidro. O composto teste foi dissolvido em DMSO e adicionado a sangue de bovino, que foi seguidamente

colocado no cilindro de vidro. O sangue tratado com DMSO serviu como controlo. As pulgas foram mantidas a 20-22 °C, 40-60% de humidade relativa enquanto o sangue tratado foi mantido a 37 °C e 40-60% de humidade relativa. O sangue tratado foi mudado diariamente durante seis dias, tempo durante o qual os ovos e material fecal foram deixados a acumular na gaiola de pulgas. No dia 6, os conteúdos de cada gaiola foram inspecionados e colocados num prato contendo dieta das larvas, que consistia de areia, comida de gato moída e sangue de vaca seca. Os pratos foram mantidos a 28°C e 82% de humidade relativa durante 11 dias. As pupas foram seguidamente peneiradas, pesadas e devolvidas às condições controladas durante 5 dias adicionais, após os quais o desenvolvimento de adultos foi avaliado. Os pesos das pupas e o desenvolvimento de adultos foram comparados com os dos controlos. Os compostos números 1.012, 1.013, 1.020, 1.034, 1.064 e 3.005 originaram pelo menos 80% de redução no peso da pupa a uma concentração teste de 100 ppm. O composto número 2.048 originou pelo menos 80% de redução nos pesos da pupa, a uma concentração teste de 25 ppm.

MÉTODO D: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra *Trichostrongylus colubriformis*.

Vinte larvas L1 *Trichostrongylus colubriformis* foram adicionadas a poços de uma placa de microtitulação que continha um meio nutriente e o composto de teste em DMSO. A placa de microtitulação foi seguidamente mantida a 27 °C, onde as larvas L1 foram deixadas desenvolver. Foi

efetuada uma análise aos 4 dias para determinar o desenvolvimento bem-sucedido até à fase L3. As larvas expostas a DMSO e sem composto teste serviram como controlos. Os compostos números 1.008, 1.014, 1.042, 1.047, 1.048, 1.073, 2.001, 2.003 e 2.020, originaram pelo menos 90% de inibição de motilidade a uma concentração teste de 0,15 ppm aos 4 dias de avaliação. Os compostos números 1.001, 1.003, 1.007, 1.011, 1.037, 1.038, 1.043, 1.056, 1.066, 1.070, 1.071, 2.012 e 2.016, originaram pelo menos 90% de inibição da motilidade e uma concentração teste de 0,04 ppm aos 4 dias de avaliação. Os compostos números 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.039, 1.064, 1.065, 2.008, 2.009 e 3.005 originaram pelo menos 90% de inibição da motilidade a uma concentração teste de 0,01 ppm de teste aos 4 dias de avaliação. Os compostos números 1.094, 2.040, 2.048, 2.049, 3.006, 3.009, 3.011 e 3.012 originaram pelo menos 90% de inibição da motilidade numa concentração teste 0,0025 ppm aos 4 dias de avaliação.

MÉTODO E: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei* e *Nematodirus battus* *in vivo* em ovinos.

As ovelhas foram desafiadas oralmente com larvas infetantes de terceira fase (L3) de *Ostertagia circumcincta* (~ 3 000 infetantes L3por animal) no dia -28, *Haemonchus contortus* (~ 2000 infetantes L3por animal) no dia -25, *Nematodirus battus* (~ 3 000 infetantes L3 por animal) e

Trichostrongylus axei (~ 3 000 infetantes L3 por animal) no Dia -23 e *Cooperia curticei* (~ 3 000 infetantes L3 por animal) e *Trichostrongylus colubriformis* (~ 3 000 infetantes L3 por espécie por animal) no Dia -21. O esquema de inoculação foi desenhado de modo a que os nemátodos eram esperados estar na fase adulta no dia 0. Os compostos teste foram dissolvidos numa mistura de DMSO/ óleo de milho (1:1) a uma concentração de 100 mg/mL. Todos os tratamentos foram administrados oralmente, uma vez no dia 0. No sacrifício no dia 15, o abomaso, intestino delgado e intestino grosso (incluindo o intestino cego) foram removidos. As contagens de nemátodos foram conduzidas em alíquotas de 10% (conteúdo do abomaso e intestino delgado, imersão do abomaso) ou 20% (conteúdo do intestino grosso). Todos os nemátodos foram espiados, ou atribuídos com base nas espécies, nos locais de recuperação (fêmeas adultas, larvas na quarta fase) para uma contagem total por espécie. A eficácia foi calculada como a % de redução no número médio de vermes em cada grupo teste em comparação com a média do número de vermes recuperados a partir do grupo de controlo. Neste rastreio, foi conseguida uma redução significativa na infestação de nemátodos com compostos de fórmula (I), especialmente das tabelas 1, 2 e 3. Os compostos números 1.012 e 1.013 providenciaram pelo menos 90% de redução na infestação de nemátodos a uma dose de 30 mg/kg.

Além disso, os compostos números 1.064, 1.094, 2.048, 3.005, 3.009 e 3.011 providenciaram >90% de eficácia contra uma ou mais espécies de nemátodos testada, em doses

tão baixas como 1 ou 3 mg/kg. Por exemplo, o composto 3.009 providenciou >95% de eficácia contra a *Trichostrongylus* a uma dose de 3 mg/kg e os compostos números 1.064, 1.094 e 2.048 providenciaram >95% de eficácia contra *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* a uma dose de 3 mg/kg, e os compostos números 3.005 e 3.011 eram mais de 95% eficazes contra estes parasitas, em doses tão baixas como 1 mg/kg.

MÉTODO F: Método de rastreio para testar a atividade de compostos contra microfilária de *Dirofilaria immitis*.

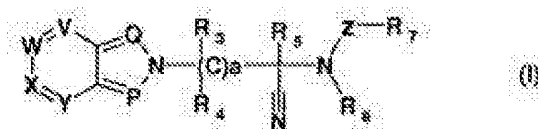
Quatrocentas até seiscentas microfilárias de *Dirofilaria immitis* foram adicionados a poços de uma placa de microtitulação que continham um tampão e o composto teste em DMSO. A placa de microtitulação foi seguidamente mantida a 37 °C num ambiente que contém 5% de CO₂. Foi efetuada Uma avaliação às 24 horas, para determinar a sobrevivência das microfilárias. Microfilárias expostas a DMSO e sem composto de teste serviram como controlos.

Os compostos números 1.003, 1.012, 1.013, 1.064, 1.086, 1.087, 1.090, 1.094, 2.043, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.017, 3.019 e 3.023 originaram pelo menos 90% de inibição da motilidade a uma concentração teste de 50 ppm.

Lisboa, 1 de setembro de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto ariloazol-2-il-cianoetilamina de fórmula (I):



P é C-R₁ ou N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉ ou N;

X é C-R₁₀ ou N;

Y é C-R₁₁ ou N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer independentemente um do outro, é hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, alquilo, alcenilo, alcinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquiloxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, formilo, HO₂C-, alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são seleccionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halo-

gêneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₅, quer independentemente um do outro, é hidrogênio, halogênio, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, halogenoalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoxialquilo; cicloalquilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio e alquilo; fenilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogênio, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; ou

R₄ e R₅ conjuntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel cicloalquilo;

R₆ é hidrogênio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo ou benzilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halo-

gêneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

R₇ é hidrogénio, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo alquilamino, di(alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo, halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, alquilo,

halogenoalquilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, alcoxi, halogenoalcoxi, alquilcarbonilo, halogenoalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_P;

a é 1, 2 ou 3;

p é 0, 1 ou 2; e

seus sais.

2. A ariloazol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 1, em que

P é C-R₁ ou N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉ ou N;

X é C-R₁₀ ou N;

Y é C-R₁₁ ou N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer independentemente um do outro, é hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-al-

quilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₅, quer independentemente um do outro, são hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio-C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfinil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilsulfoniloxi-C₁-C₆-alquilo; C₃-C₇-cicloalquilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em halogéneo e C₁-C₆-alquilo; fenilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcar-

bonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino; ou

R₄ e R₅ conjuntamente com o carbono ao qual estão ligados formam um anel cicloalquilo;

R₆ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou benzilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independentemente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquilo) amino;

R₇ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquiltiocarbonilo ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente de um ao outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogéneo-C₁-C₆-alquilo, fenilo, fenoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-

C₆-alquilsulfonilo C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)-amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

ou

naftilo ou quinolilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

Z é uma ligação direta, C(O), C(S) ou S(O)_p;

a é 1, 2 ou 3; e

p é 0, 1 ou 2; e

seus sais.

3. A ariloazol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 2, em que

P e Q é N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

Y é C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁, quer independentemente um do outro, é hidrogénio, amino, amido, ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alcenilo, C₂-C₆-alcinilo, C₃-C₇-cicloalquilo, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, halógeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halógeno-C₁-C₆-alquiltio ariltio, C₁-C₆-alcoxi, fenoxi, C₁-C₆-alcoxi-C₁-C₆-alcoxi, C₃-C₇-cicloalquiloxi, halógeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halógeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halógeno-C₁-C₆-alquilsulfilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)-amino, C₁-C₆-alquilcarboxilamino, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, di-C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, amino-C₁-C₆-alquilo, formilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C-, arilo não substituído ou substituído ou fenoxi substituído ou não substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halógeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halógeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halógeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halógeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halógeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halógeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₃, R₄ e R₆ são H;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes poderão ser cada um independente de um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino; heteroarilo não substituído ou substituído, em que os substituintes poderão ser cada um independente um do outro e são selecionados a partir do grupo que consiste em ciano, nitro, halogéneo C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, ariltio, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquilcarbonilo, halogeno-C₁-C₆-alquilcarbonilo, C₁-C₆-alquilsulfinilo, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo, C₁-C₆-alquilsulfonilo, C₁-C₆-alquilamino, di(C₁-C₆-alquil)amino;

Z é C(O); e

a é 1; e

seus sais.

4. A ariloazol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 1, em que

P e Q é N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é hidrogénio, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiltio-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquiloxi-C₁-C₆-alquilo, ou C₁-C₆-alquilsulfoniloxi-C₁-C₆-alquilo;

R₇ é fenilo não substituído ou fenilo substituído por um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, fenilo, feniloxi, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquiltio, halogeno-C₁-C₆-alquilsulfinilo e halogeno-C₁-C₆-alquilsulfonilo;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, halogéneo, C₁-C₆-alquilo, halogeno-C₁-C₆-alquilo, ciano, C₁-C₆-alcoxi, halogeno-C₁-C₆-alcoxi, C₂-C₆-alcenilo, C₁-C₆-alquilamino, hidroxí-C₁-C₆-alquilo, formilo, C₁-C₆-alquilamino-C₁-C₆-alquilo, HO₂C-, C₁-C₆-alquil-O₂C- ou fenilo não substituído ou substituído em que os substituintes são C₁-C₆-alquilo ou halogeno-C₁-C₆-alquilo;

Z é C (O);

a é 1; e

seus sais.

5. A ariloazol-2-il-cianoetilamina de acordo com a reivindicação 1, em que

P e Q é N;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é metilo, etilo, butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SCH₃, CH₂OSO₂CH₃;

R₇ é fenilo substituído com butilo, CF₃, fenilo, fenoxi, OCF₃, SCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer independentemente um do outro, é hidrogénio, metilo, CH₂NH₂, CH₂N(CH₃)₂, vinilo, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₃, Ph-CF₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ ou CN;

Z é C(O);

a é 1; e

seus sais.

6. A ariloazol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 1, em que

P é N;

Q é C-R₂;

V é C-R₈;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, O(CH₂)₂OCH₃, ou O(CH₂)₂N(CH₃)₂

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo substituído por OCF₃, fenoxi ou SCF₃;

R₈, R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro, é hidrogénio, Cl, Br, C₁-C₆-alquilo, CF₃, nitro, amino, amido, CO₂CH₃ ou NHCOCH₃;

Z é C(O);

a é 1; e

seus sais.

7. A ariloazol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 1, em que

P é N;

Q é C-R₂ ou N;

V é N;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br, metoxi;

R₃, R₄ e R₆ são hidrogénio;

R₅ é hidrogénio;

R₇ é fenilo substituído com OCF₃ ou SCF₃;

R₉, R₁₀ e R₁₁ quer, independentemente um do outro é H, Cl, Br, metilo;

Z é C(O);

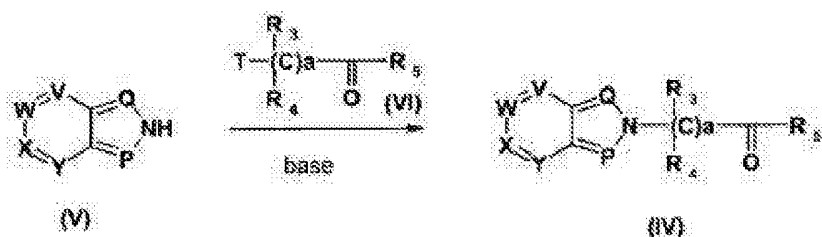
a é 1; e
seus sais.

8. Uma composição pesticida que compreende um composto da reivindicação 1 e um veículo aceitável como pesticida.

9. A composição pesticida da reivindicação 8 que compreende adicionalmente um composto pesticida adicional.

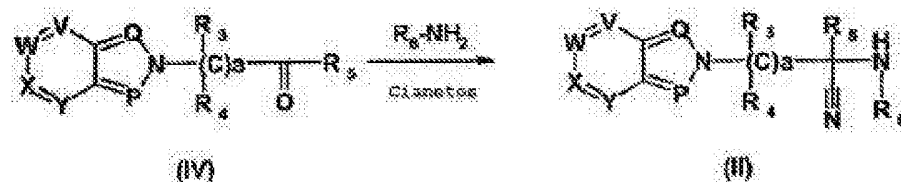
10. Um método de fabricar compostos de fórmula (I) da reivindicação 1, que compreende:

(i) obter compostos de carbonilo de fórmula (IV) por tratamento de um aril-NH-azole de fórmula geral (V) com o composto de fórmula geral (VI)



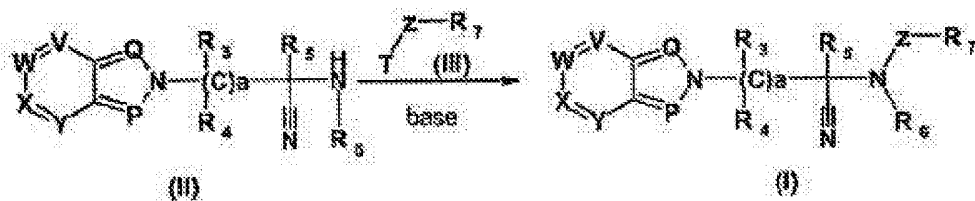
em que, R₃, R₄, R₅, P, Q, V, W, X, Y e a são como definidos acima para os compostos de fórmula (I) e T é um grupo de saída;

(ii) obter derivados de nitrilo α -amino de fórmula (II) por tratamento de compostos de carbonilo de fórmula geral (IV) com uma fonte de cianeto, com uma amina de fórmula geral R₆-NH₂ na presença de um sal de amónio:



em que, R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , P , Q , V , W , X , Y e a são como definido acima para os compostos de fórmula (I); e

(iii) fazer reagir o composto (II) com o composto (III) na presença de uma base num solvente:



em que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P , Q , V , W , X , Y , Z e a são como definido acima para os compostos de fórmula (I) e T é um grupo de saída.

11. Um composto da reivindicação 1 para utilização no tratamento da infecção endoparasitária num mamífero em sua necessidade.

12. O composto da reivindicação 11, para utilizar quando a infecção endoparasitária é com um helminto selecionado a partir do grupo que consiste em *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Crateros-*

tomum, Dictyocaulus, Dipetalonema, Dipylidium, Dirofilria, Dracunculus, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Filaroides, Habronema, Haemonchus, Metastrongylus, Moniezia, Necator, Nematodirus, Nippostrongylus, Oesophagostomum, Onchocerca, Ostertagia, Oxyuris, Paracariss, Schistosoma, Strongylus, Taenia, Toxocara, Strongyloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris, Trichostrongylus, Triodontophorous, Uncinaria, Wuchereria, e suas combinações.

13. O composto da reivindicação 12, para utilizar quando o helminto é *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* e suas combinações.

14. O composto da reivindicação 13, para utilizar quando o helminto é *Haemonchus contortus* e o composto é um composto de fórmula (I) em que:

P é N;

Q é C-R₂ ou N;

V é C-R₈ ou N;

W é C-R₉;

X é C-R₁₀;

Y é C-R₁₁;

R₂ é hidrogénio, Cl, Br, metilo ou metoxi;

R₃, R₄ e R₆ é H;

R₅ é metilo;

R₇ é fenilo substituído com OCF₃, SCF₃ ou CHF₂CF₃;

R₈ é H, Cl, Br, F ou CN;
R₉ é H, Cl ou Br;
R₁₀ é H, Cl, Br ou CF₃;
R₁₁ é H, Cl, Br ou metilo;
Z é C(O); e
a é 1.

15. O composto da reivindicação 13, para utilização quando o helminto é *Haemonchus contortus* e o composto é um composto de fórmula (I) em que:

P é N;
Q é C-R₂ ou N;
V é N;
W é C-R₉;
X é C-R₁₀;
Y é C-R₁₁;
R₂ é hidrogénio, Cl, Br ou metoxi;
R₃, R₄ e R₅ é H;
R₆ é metilo;
R₇ é fenilo substituído com OCF₃ ou SCF₃;
R₉ é H;
R₁₀ é Cl ou Br;
R₁₁ é H;
Z é C(O); e
a é 1.

16. O composto da reivindicação 1, para utilizar

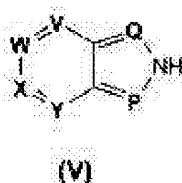
no tratamento de infecção ectoparasitária num mamífero em sua necessidade.

17. O composto da reivindicação 16, para utilizar quando a infecção ectoparasitária é com um ectoparasita selecionado a partir do grupo que consiste de pulgas, carrapatos, ácaros, mosquitos, moscas, piolhos, moscas varejeiras e suas combinações.

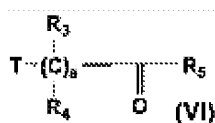
18. O método da reivindicação 17, para utilizar quando a infecção ectoparasitária é com pulgas.

19. Um processo de fabrico do composto arilo-azol-2-il-cianoetilamina da reivindicação 1, que compreende:

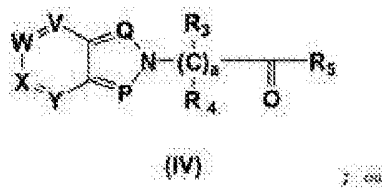
(a) (i) fazer reagir um composto de fórmula (V):



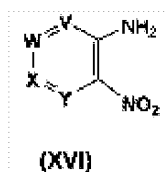
com um composto de fórmula (VI):



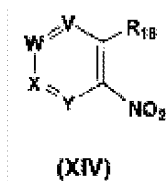
para formar o composto de fórmula (IV):



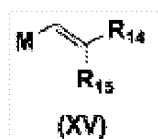
(a) (ii) fazer reagir um composto de fórmula (XVI):



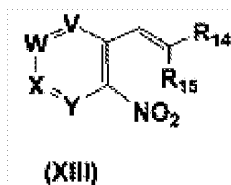
com NaNO_2 /ácido; *t*-butilnitrilo ou isoamilnitrilo e halogeneto de cobre para formar o composto de fórmula (XIV): em que R_{16} é um átomo de halogéneo



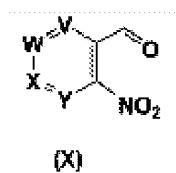
fazendo reagir o composto de fórmula (XIV) com um composto de fórmula (XV); em que M é trialquiestanho, ácido borónico ou éster de boroncile; e R_{14} e R_{15} são independentemente selecionados a partir de $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilcarbonilo e $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo



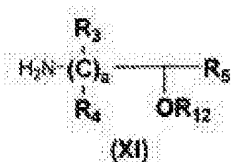
para formar o composto de fórmula (XIII)



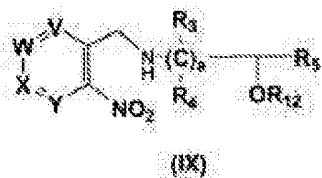
sujeitando o composto de fórmula (XIII) a clivagem oxidativa para formar o composto de fórmula (X):



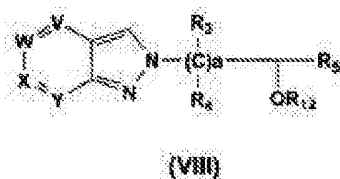
fazendo reagir o composto de fórmula (X) com um composto de fórmula (XI):



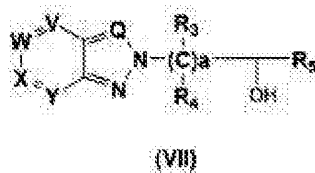
em que R₁₂ é um grupo de proteção de hidroxil:
para formar o composto de fórmula (IXa):



sujeitando o composto de fórmula (IXa) a um passo de heterociclização para formar o composto de fórmula (VIIIb):



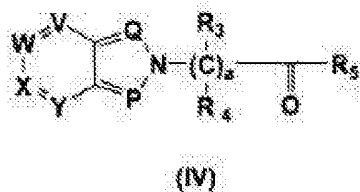
sujeitando o composto de fórmula (VIII) a desproteção do grupo de proteção de hidroxilo para formar o composto de fórmula (VII):



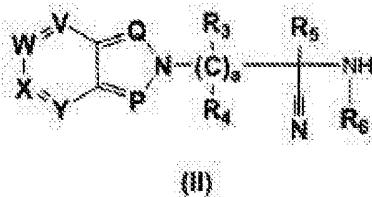
em que Q é CH; e

oxidando o composto de fórmula (VII) para formar o composto de fórmula (IV);

(b) fazendo reagir o composto de fórmula (IV)



com R_6-NH_2 para formar o composto de fórmula (II): e



(c) fazendo reagir um composto de fórmula (II) com T-Z-R₇, na presença de uma base, para formar o composto da reivindicação 1,

em que P, Q, V, W, X, Y, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Z e a são como definido na reivindicação 1.

20. O composto ariloazol-2-il-cianoetilamina das reivindicações 1, 2 e 7 que é selecionado a partir de

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.001)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.º 3.002)

N-[2-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.003)

N-[2-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (composto N.º 3.004)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.º 3.005)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 3.006)

N-[2-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (composto N.° 3.007)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (composto N.° 3.008)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 3.009)

N-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 3.010)

N-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (composto N.° 3.011)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (composto N.° 3.012)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida
(composto N.º 3.023)

N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 3.017)

N-[2-(3-bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
(composto N.º 3.019)

Lisboa, 1 de setembro de 2015

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|-------------------|----------------------------------|
| * WO 2003104202 A | * US 4134973 A |
| * WO 2004024704 A | * EP 0677054 A |
| * US 7084280 B | * US 4310519 A, Albers-Schönberg |
| * WO 2005044784 A | * US 4199569 A, Chabala |
| * WO 2005121075 A | * US 4468390 A, Kitano |
| * WO 2006043854 A | * US 5824653 A, Beuvry |
| * EP 953565 A | * EP 0007812 A1 |
| * US 8238077 B | * GB 1380336 A |
| * EP 1445251 A | * EP 0002916 A |
| * US 4564631 A | * NZ 237086 |
| * US 4258108 A | * US 3950380 A, Aoki |
| * US 4186452 A | * US 5077308 A |
| * US 4265874 A | * US 4859657 A |
| * US 6787342 B | * US 4963582 A |
| * US 7001889 B | * US 4955317 A |
| * US 6010710 A | * US 4871719 A |
| * US 6395765 B | * US 4874749 A |
| * US 6428333 B | * US 4427663 A |
| * US 7001903 B | * US 5055596 A |
| * US 6001384 A | * US 4973711 A |
| * US 6083519 A | * US 4978677 A |
| * US 6096329 A | * US 4920148 A |
| * US 6174540 A | * EP 0667054 A |
| * US 6685964 A | * US 3748356 A |
| * US 6698131 A | * US 3818047 A |
| * US 6399582 A | * US 4225598 A |
| * US 5952499 A | * US 4798837 A |
| * US 6221894 B | * US 4751226 A |
| * US 6399786 B | * EP 0179822 A |
| * US 6482425 B | * GB 2140010 A |
| * US 6962713 B | * US 4742060 A |
| * US 6998131 B | * EP 0892060 A |

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- | | |
|---|--|
| * Weed Research, 1986, vol. 26, 441-445 | * WATKINS, Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, Darland Books |
| * The Pesticide Manual, 2000 | * OLPHEN, Introduction to Clay Colloid Chemistry, J. Wiley & Sons |
| * BYRN et al, Solid-State Chemistry of Drugs, 1999 | * C. MARSDEN, Solvents Guide, Interscience |
| * GLUSKER et al, Crystal Structure Analysis - A Primer, Oxford University Press, 1985 | * MCCUTCHEON'S, Detergents and Emulsifiers Annual, MC Publ. Corp. |
| * WINNACKER-KÜCHLER, Chemische Technologie, C. Hauser Verlag, 1988, vol. 7 | * SISLEY; WOOD, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chem. Publ. Co. Inc, 1964 |
| * WADE VAN VALKENBURG, Pesticide Formulations, Marcel Dekker, 1973 | * SCHÖNFELDT, Grenzflächenaktive Äthylendioxyd-derivate, Wiss. Verlagsgesell, 1976 |
| * K. MARTENS, Spray Drying Handbook, G. Goodwin Ltd, 1979 | * WINNACKER-KÜCHLER, Chemische Technologie, C. Hauser Verlag, 1988, vol. 7 |

- Spray-Drying Handbook. G. Goodwin Ltd, 1979
- Agglomeration. J.E. BROWNING. Chemical and Engineering, 1967, 147
- Perry's Chemical Engineer's Handbook. McGraw-Hill, 1973, 8-57
- Plumb's Veterinary Drug Handbook. Blackwell Publishing, 2005
- The Merck Veterinary Manual. January 2005
- M.H. FISCHER ; H. MROZIK ; WILLIAM C. CAMPBELL. Ivermectin and Abamectin. Springer Verlag.
- J. VERCRUYSSSE ; RS REW. Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. CABI Publishing, 2002
- ALBERS-SCHÖNBERG et al. Avermectins: Structure Determination. J. Am. Chem. Soc., 1981, vol. 103, 4216-4221
- Veterinary Parasitology, July 1993, vol. 49 (1), 5-15
- DAVIES H.G. et al. Avermectins and Milbemycins. Nat. Prod. Rep., 1986, vol. 3, 87-121
- MROZIK H. et al. Synthesis of Milbemycins from Avermectins. Tetrahedron Lett., 1983, vol. 24, 5333-5336 [9113]
- The Merck Index. Merck & Co., Inc, 1986
- International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN). WHO Drug Information, 2003, vol. 17 (4), 283-286
- R.C. LAROCK. Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers, 1989, 972-972
- MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Wiley-Interscience Publishers, 2007, 1431-1434
- MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Wiley-Interscience Publishers, 2007, 1427-1429
- MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Wiley-Interscience Publishers, 2007
- The Tautomerism of Heterocycles. Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1. Academic Press Publishers, 1976
- Organic Synthesis, 1955, vol. 3, 106
- Journal of Heterocyclic Chemistry, 1985, vol. 22, 1165-1167
- R. H. WILEY ; K. F. HUSSUNG. Journal of the American Chemical Society, 1957, 4395-4400
- K. KOPÁŇSKA et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2005, vol. 13, 3601
- Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2004, vol. 12, 2617-2624
- R. A. BARTSCH ; IL-WOO YANG. Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994, vol. 21, 1063-1164
- VALERIE COLLOT ; SYLVAIN RAULT. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2001, vol. 11, 1153-1156
- BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2007, vol. 17, 3177-3180
- R.C. LAROCK. Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers, 1989, 604-614
- Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones. MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sixth Edition). Wiley-Interscience Publishers, 2007, 1715-1728
- Protection for the hydroxyl group. Protective Groups in Organic Synthesis (Fourth Edition). Wiley-Interscience Publishers, 2007, 16-299
- A.D. MILLS ; M. Z. NAZER ; M. J. HADDADIN ; M. J. KURTH. N,N-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2H-indazoles. Journal of Organic Chemistry, 2006, vol. 71, 2687-2689
- A.D. MILLS ; P. MALONEY ; E. HASSANEIN ; M. J. HADDADIN ; M. J. KURTH. Synthesis of a Library of 2-Alkyl-3-alkyloxy-2H-indazole-5-carboxamides. Journal of Combinatorial Chemistry, 2007, vol. 9, 171-177
- DA-QING SHI. A Novel and Efficient Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via SnCl₂-Mediated Cyclization of 2-Nitrobenzylamines. Synlett, 2007, vol. 16, 2509-2512
- H. E. FOSTER ; J. HURST. Pyrazolopyridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aryl-2H-pyrazolo[4,3-b]pyridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arylamino-methyl-3-nitropyridines. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1973, vol. 3, 319-324
- B.A. FRONTANA-URIBE ; C. MOINET. 2-Substituted Indazoles from Electrogenenerated Ortho-nitrosobenzylamines. Tetrahedron, 1998, vol. 54, 3197-3206
- R.C. LAROCK. Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers, 1989, 421-425
- R.C. LAROCK. Comprehensive Organic Transformations. VCH Publishers, 1989, 595-596
- MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Wiley-Interscience Publishers, 2007, 792-795
- MICHAEL B. SMITH ; JERRY MARCH. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure. Wiley-Interscience Publishers, 2007, 984-985
- Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley-Interscience Publishers, 2007