



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

(11) PI 0910685-5 B1

(22) Data do Depósito: 21/04/2009

(45) Data de Concessão: 16/01/2018



(54) Título: MÉTODO DE CONTROLE DE ARTRÓPODES-PRAGA E COMPOSTO HETEROCÍCLICO
CONDENSADO

(51) Int.Cl.: A01N 43/76; A01N 43/90; A01P 7/00; C07D 413/04; C07D 413/14; C07D 498/04

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2008 JP 2008-109977

(73) Titular(es): SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED

(72) Inventor(es): MITSUHIKO IWAKOSHI; IPPEI UEMURA

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO DE CONTROLE DE ARTRÓPODES-PRAGA E COMPOSTO HETEROCÍCLICO CONDENSADO**".

Campo da Invenção

5 A presente invenção refere-se a uma composição de controle de artrópodes-praga e um composto heterocíclico condensado.

Antecedentes da Técnica

Vários compostos foram estudados até agora para a finalidade de controle de organismos nocivos , e muitos compostos foram praticamente
10 usados.

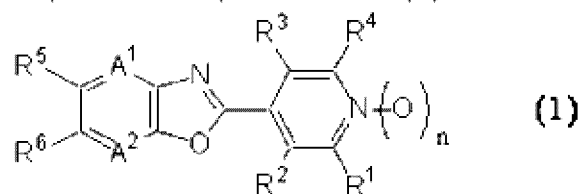
O relatório de GB 895.431 A descreve que um composto de benzoxazol é útil como um agente de proteção leve e/ou microbicida. Os relatórios de GB 2,311,010 A e JP 49-43974 A descrevem um composto de benzoxazol como um intermediário de produção de um composto
15 farmacêutico. Chem. Pharm. Bull., 30(8), 2996 (1982) descreve um certo tipo de composto de benzoxazol.

Descrição da Invenção

É um objetivo da presente invenção prover uma composição tendo um excelente efeito de controle nas artrópodes-pragas.
20 Como um resultado de estudos intensivos dirigidos em relação ao alcance do objetivo acima mencionado, os presentes inventores verificaram que um composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (1) tem um excelente efeito de controle nas artrópodes-pragas, desse modo completando a presente invenção.

25 Especificamente, a presente invenção inclui as seguintes de [1] a [18]:

[1] uma composição de controle de artrópodes-pragas compreendendo, como um ingrediente ativo, um composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (1):



em que

cada um de A^1 e A^2 independentemente representa um átomo de nitrogênio ou $=C(R^7)-$;

5 cada um de R^1 e R^4 independentemente representa um átomo de halogênio ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-NR^{10}C(O)NR^9R^{14}$; $-NR^{10}CO_2R^{15}$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-C(O)R^{10}$; $-C(NOR^8)R^{10}$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

10 15

cada um de R^5 e R^6 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que tanto R^5 quanto R^6 representam átomos de hidrogênio; ou R^5 e R^6 , juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Z;

20 25

R^7 representa um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

30

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais

membros selecionados do grupo X; um grupo C4-C7 cicloalquilmetila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_m R^8$ for 1 ou 2;

cada um de R^{10} e R^{14} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^{11} e R^{12} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcoxicarbonila; ou um átomo de hidrogênio;

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X;

R^{15} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

m representa 0, 1, ou 2;

n representa 0 ou 1;

Grupo X : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; e um átomo de halogênio;

Grupo Y : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um grupo nitro; e um átomo de halogênio; e

Grupo Z: o grupo que consiste em um grupo C1-C3 alquila op-

cionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; e um átomo de halogênio;

[2] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto

5 em que

cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio;

25 [3] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1] ou [2] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio;

[4] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1], [2], ou [3] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

[5] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo

com [1], [2], [3], ou [4] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y;

[6] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1], [3], ou [4] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR¹⁰C(O)NR⁹R¹⁴; -NR¹⁰CO₂R¹⁵; -S(O)_mR⁸; -CO₂R¹⁰; -CONR⁸R⁹; -C(O)R¹⁰; -C(NOR⁸)R¹⁰; -CONR¹⁰NR¹¹R¹²; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R⁸ e R⁹ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R⁸ represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em -S(O)_mR⁸ é 1 ou 2;

[7] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1], [2], [3], ou [4] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -S(O)_mR⁸; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R⁸ e R⁹ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a con-

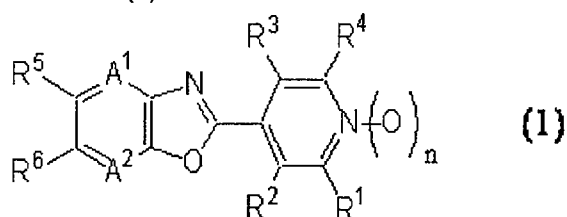
dição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ é 1 ou 2;

[8] a composição de controle de artrópodes-praga de acordo com [1], [2], [3], [4], [5], [6], ou [7] acima, em que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

cada um de R^5 e R^6 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; em que pelo menos um de R^5 e R^6 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; ou um átomo de halogênio; e

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X;

[9] um método de controle de artrópode-praga, que compreende aplicação, a artrópodes-pragas ou a áreas onde artrópodes-pragas vivem, de uma quantidade eficaz de um composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (1):



em que

cada um de A^1 e A^2 independentemente representa um átomo de nitrogênio ou $=C(R^7)-$;

cada um de R^1 e R^4 independentemente representa um átomo de halogênio ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do

grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR¹⁰C(O)NR⁹R¹⁴; -NR¹⁰CO₂R¹⁵; -S(O)_mR⁸; -CO₂R¹⁰; -CONR⁸R⁹; -C(O)R¹⁰; -C(NOR⁸)R¹⁰; -CONR¹⁰NR¹¹R¹²; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R⁵ e R⁶ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; -OR¹³; -S(O)_mR¹³; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que ambos R⁵ e R⁶ representam átomos de hidrogênio; ou R⁵ e R⁶, juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Z;

R⁷ representa um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R⁸ e R⁹ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C4-C7 cicloalquilmetila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R⁸ não represente um átomo de hidrogênio;

nio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

cada um de R^{10} e R^{14} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

5 cada um de R^{11} e R^{12} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcóxicarbonila; ou um átomo de hidrogênio;

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou

10 um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X;

R^{15} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

m representa 0, 1, ou 2;

15 n representa 0 ou 1;

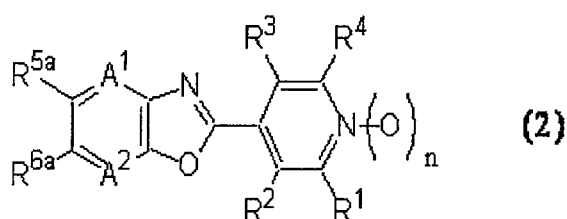
grupo X : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; e um átomo de halogênio;

grupo Y : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um grupo nitro; e um átomo de halogênio; e

25 grupo Z : o grupo que consiste em um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; e um átomo de halogênio;

[10] o método de controle de artrópodes-praga de acordo com [9] acima, em que as artrópodes-pragas são pragas de inseto *Hemiptera*;

[11] um composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (2):



em que

cada um de A¹ e A² independentemente representa um átomo de nitrogênio ou =C(R⁷)-;

5 cada um de R¹ e R⁴ independentemente representa um átomo de halogênio ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R² e R³ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR¹⁰C(O)NR⁹R¹⁴; -NR¹⁰CO₂R¹⁵; -S(O)_mR⁸; -CO₂R¹⁰; -CONR⁸R⁹; -C(O)R¹⁰; -C(NOR⁸)R¹⁰; -CONR¹⁰NR¹¹R¹²; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

10

15

cada um de R^{5a} e R^{6a} independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; -OR^{13a}; -S(O)_mR^{13a}; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que tanto R^{5a} quanto R^{6a} representam membros selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um átomo de hidrogênio; ou R^{5a} e R^{6a}, juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros que está substituído com um ou mais átomos de halogênio;

20

25

R⁷ representa um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído

com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

- 5 cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C4-C7 cicloalquilmetila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

15 cada um de R^{10} e R^{14} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

- 20 cada um de R^{11} e R^{12} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcóxicarbonila; ou um átomo de hidrogênio;

- R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio;

25 R^{15} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

m representa 0, 1, ou 2;

n representa 0 ou 1;

- 30 Grupo X : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; e um átomo de halogênio; e

Grupo Y : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um grupo nitro; e um átomo de halogênio;

5 O composto heterocíclico condensado de acordo com [11] acima, em que

[12] cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

[13] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11] ou [12] acima, em que R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio;

[14] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11], [12], ou [13] acima, em que R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

[15] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11],

[12], [13], ou [14] acima, em que R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y;

[16] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11], [13], ou [14] acima, em que

10 R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR¹⁰C(O)NR⁹R¹⁴; -NR¹⁰CO₂R¹⁵; -S(O)_mR⁸; -CO₂R¹⁰; -CONR⁸R⁹; -C(O)R¹⁰; -C(NOR⁸)R¹⁰; -CONR¹⁰NR¹¹R¹²; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e
15 cada um de R⁸ e R⁹ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R⁸ represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X
20 quando m em -S(O)_mR⁸ for 1 ou 2;

[17] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11], [12], [13], ou [14] acima, em que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -S(O)_mR⁸; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

25 cada um de R⁸ e R⁹ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R⁸ represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X
30 quando m em -S(O)_mR⁸ for 1 ou 2; e

[18] O composto heterocíclico condensado de acordo com [11], [12], [13], [14], [15], [16], ou [17] acima, em que

pelo menos um de R^{5a} e R^{6a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou $-OR^{13a}$; e

R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio.

Aqui em seguida, o composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (1) pode ser chamado de "o composto ativo presente", e a composição de controle de artrópodes-praga da presente invenção pode ser chamada de "a composição da presente invenção" às vezes.

Vantagens da Invenção

A composição da presente invenção tem um excelente efeito de controle de artrópodes-pragas, e tem um excelente efeito de controle em tais artrópodes-pragas.

Melhor Modo para Realização da Invenção

Substituintes usados no composto ativo presente serão descritos abaixo, enquanto dando os exemplos.

No presente relatório, por exemplo, o termo "C4-C7" usado na expressão grupo "C4-C7 cicloalquilmetila" significa que o número total de átomos de carbono que constitui o grupo cicloalquilmetila está dentro da faixa de 4 a 7.

O "átomo de halogênio" significa um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

Exemplos do grupo "C1-C6 hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^2 ou R^3 incluem:

grupos C1-C6 alquila tais como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo pentila, e um grupo hexila;

grupos C1-C6 alquila substituídos com um ou mais membros se-

lecionados de grupo X, tais como um grupo metoximetila, um grupo etoximetila, e um grupo trifluorometila;

grupos C2-C6 alquenila tais como um grupo etenila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-propenila, um grupo 1-metiletênila, um grupo 2-metil-
5 1-propenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 1-pentenila, e um grupo 1-hexenila;

grupos C2-C6 alquenila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X;

grupos C2-C6 alquinila tais como grupo etinila, um grupo propargila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 1-pentinila, e um
10 grupo 1-hexinila; e

grupos C2-C6 alquinila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X.

Exemplos do "grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" re-
15 presentado por R^2 ou R^3 incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, e um grupo ciclo-hexila.

Exemplos do "grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R^2 ou R^3 incluem
20 um grupo fenila, um grupo 2-clorofenila, um grupo 3-clorofenila, um grupo 4-clorofenila, um grupo 2-metilfenila, um grupo 3-metilfenila, um grupo 4-metilfenila, um grupo 2-metoxifenila, um grupo 3-metoxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 2-(trifluorometil)fenila, um grupo 3-(trifluorometil)fenila, um grupo 4-(trifluorometil)fenila, um grupo 2-nitrofenila,
25 um grupo 3-nitrofenila, um grupo 4-nitrofenila, um grupo 2-cianofenila, um grupo 3-cianofenila, e um grupo 4-cianofenila.

Exemplos do "grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R^2 ou R^3 incluem um grupo benzila, um grupo 2-clorobenzila, um grupo 3-clorobenzila,
30 um grupo 4-clorobenzila, um grupo 2-metilbenzila, um grupo 3-metilbenzila, um grupo 4-metilbenzila, um grupo 2-metoxibenzila, um grupo 3-metoxibenzila, e um grupo 4-metoxibenzila.

Exemplos do "grupo heterocíclico de 5 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R^2 ou R^3 incluem:

5 grupos heterocíclicos saturados de 5 membros tais como um grupo pirrolidin-1-ila e um grupo tetra-hidrofurano-2-ila; e

grupos heterocíclicos aromáticos de 5 membros tais como a pirazol-1-ila, um grupo 3-cloro-pirazol-1-ila, um grupo 3-bromopirazol-1-ila, um grupo 3-nitropirazol-1-ila, um grupo 3-metilpirazol-1-ila, um grupo 3-(trifluorometil)pirazol-1-ila, um grupo 4-metilpirazol-1-ila, um grupo 4-cloropirazol-1-ila, um grupo 4-bromopirazol-1-ila, um grupo 4-cianopirazol-1-ila, um grupo imidazol-1-ila, um grupo 4-(trifluorometil)imidazol-1-ila, um grupo pirrol-1-ila, um grupo 1,2,4-triazol-1-ila, um grupo 3-cloro-1,2,4-triazol-1-ila, um grupo 1,2,3,4-tetrazol-1-ila, um grupo 1,2,3,5-tetrazol-1-ila, um grupo 2-tienila, e um grupo 3-tienila.

15 Exemplos do "grupo heterocíclico de 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R^2 ou R^3 incluem:

grupos heterocíclicos saturados de 6 membros tais como um grupo piperidila, um grupo morfolila, um grupo tiomorfolila, e um grupo 4-metilpiperazin-1-ila; e

grupos heterocíclicos aromáticos de 6 membros tais como um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, e um grupo 4-piridila.

25 Exemplos do "Grupo C1-C6- hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^5 ou R^6 incluem:

grupos C1-C6 alquila tais como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo 1,1-dimetilpropila, um grupo 2,2-dimetilpropila, e um grupo 1-etilpropila;

30 grupos C1-C6 alquila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X, tais como um grupo metoximetila, um grupo 1-metoxietila, um grupo 1,1-difluoroetila, um grupo trifluorometila, um grupo

pentafluoroetila, e um grupo heptafluoroisopropila;

grupos C2-C6 alquenila tais como um grupo etenila, um grupo 1-propenila, um grupo 2-propenila, um grupo 1-metiletênica, um grupo 1-metil-1-propenila, um grupo 1-metil-2-propenila, um grupo 1-butenila, um grupo 2-butenila, e um grupo 3-butenila;

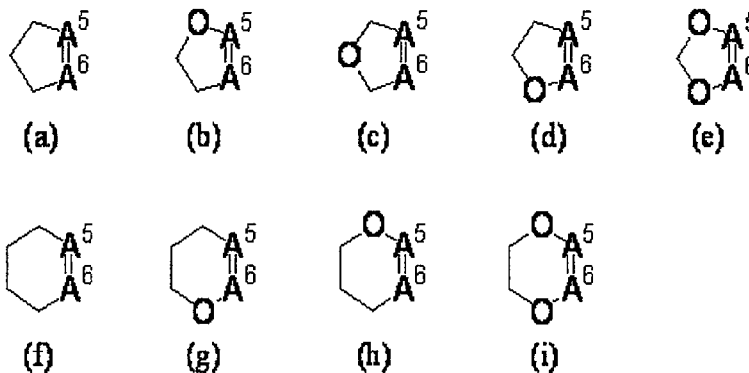
grupos C2-C6 alquenila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X;

grupos C2-C6 alquinila tais como um grupo etinila, um grupo propargila, um grupo 2-butinila, e um grupo 3-butinila; e

grupos C2-C6 alquinila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X. Um exemplo preferido é um grupo C1-C4 alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio, e um exemplo mais preferido é um grupo trifluorometila.

Exemplos do "grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^5 ou R^6 incluem um grupo ciclopropila, um grupo 1-metilciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo 1-metilciclopentila, um grupo 1-ciclopentenila, e um grupo ciclo-hexila.

Exemplos do anel de 5 ou 6 membros formado com R^5 e R^6 , juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, incluem os anéis representados pelas fórmulas (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), e (i) como mostrados abaixo, em que A^5 representa um átomo de carbono de anel de 6 membros ao qual R^5 se liga, e A^6 representa um átomo de carbono de anel de 5 membros ao qual R^6 se liga.



Exemplos do "grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído

com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^7 incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, e um grupo trifluorometila.

Exemplos do "grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^7 incluem um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo isopropóxi, um grupo trifluorometóxi, e um grupo difluorometóxi.

Exemplos do "grupo C1-C6- hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^8 ou R^9 incluem:

grupos C1-C6 alquila tais como um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo terc-butila, um grupo 1-metilbutila, um grupo 2-metilbutila, um grupo 3-metilbutila, um grupo 1-etilpropila, um grupo 1,2-dimetilpropila, um grupo 2,2-dimetilpropila, um grupo pentila, um grupo 1,2-dimetilbutila, um grupo 2,2-dimetilbutila, um grupo 1-metilpentila, um grupo 2-metilpentila, um grupo 3-metilpentila, um grupo 4-metilpentila, e um grupo hexila;

grupos C1-C6 alquila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X, tais como um grupo cianometila, um grupo difluorometila, um grupo trifluorometila, um grupo 2,2-difluoroetila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, e um grupo 1-metil-2,2,2-trifluoroetila;

grupos C3-C6 alquenila tais como um grupo 2-propenila, um grupo 1-metil-2-propenila, um grupo 2-metil-2-propenila, um grupo 2-butenila, um grupo 3-butenila, um grupo 1-metil-2-butenila, e um grupo 1-metil-3-butenila;

grupos C3-C6 alquenila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X, tal como grupo 3,3-dicloro-2-propenila e grupo 3,3-difluoro-2-propenila;

grupos C3-C6 alquinila tais como um grupo propargila, um grupo 1-metil-2-propinila, um grupo 2-butinila, um grupo 3-butinila, um grupo 1-metil-2-butinila, e um grupo 1-metil-3-butinila; e

grupos C3-C6 alquinila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X.

Exemplos do grupo C4-C7 cicloalquilmetila representado por R⁸ ou R⁹ incluem um grupo ciclopropilmetila, um grupo ciclobutilmetila, um grupo ciclopentilmetila, e um grupo ciclo-hexilmetila.

Exemplos do grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico representado por R⁸ ou R⁹ incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo ciclo-hexila, e um grupo 2-ciclo-hexenila.

Exemplos do "grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R⁸ ou R⁹ incluem um grupo 2-clorofenila, um grupo 3-clorofenila, um grupo 4-clorofenila, um grupo 2-metilfenila, um grupo 3-metilfenila, um grupo 4-metilfenila, um grupo 2-metoxifenila, um grupo 3-metoxifenila, um grupo 4-metoxifenila, um grupo 2-(trifluorometil)fenila, um grupo 3-(trifluorometil)fenila, um grupo 4-(trifluorometil)fenila, um grupo 2-cianofenila, um grupo 3-cianofenila, um grupo 4-cianofenila, um grupo 2-nitrofenila, um grupo 3-nitrofenila, e um grupo 4-nitrofenila.

Exemplos do "grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y" representado por R⁸ ou R⁹ incluem um grupo benzila, um grupo 2-clorobenzila, um grupo 3-clorobenzila, um grupo 4-clorobenzila, um grupo 2-metilbenzila, um grupo 3-metilbenzila, um grupo 4-metilbenzila, um grupo 2-metoxibenzila, um grupo 3-metoxibenzila, e um grupo 4-metoxibenzila.

Exemplos do "grupo heterocíclico de 5 membros" representado por R⁸ ou R⁹ incluem grupos heterocíclicos aromáticos de 5 membros tais como um grupo 2-tienila grupo e um grupo 3-tienila.

Exemplos do "grupo heterocíclico de 6 membros" representado por R⁸ ou R⁹ incluem grupos heterocíclicos aromáticos de 6 membros tais como um grupo 2-piridila, um grupo 3-piridila, um grupo 4-piridila, um grupo 2-pirimidinila, e um grupo 4-pirimidinila.

Exemplos do "grupo C1-C4 alquila" representado por R¹⁰ ou R¹⁴ incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopro-

pila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, e um grupo terc-butila.

Exemplos do "grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^{11} ou R^{12} incluem

5 um grupo metila, um grupo etila, um grupo 2,2,2-trifluoroetila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, e um grupo terc-butila.

Exemplos do "grupo C2-C4 alcoxicarbonila" representado por R^{11} ou R^{12} incluem um grupo metoxicarbonila, um grupo etoxicarbonila, um

10 grupo propoxicarbonila, e um grupo isopropoxicarbonila.

Exemplos do grupo C1-C6 hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^{13} incluem:

grupos C1-C6 alquila tais como um grupo metila, um grupo etila,

15 um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, um grupo 1-metilbutila, e um grupo 2-metilbutila;

grupos C1-C6 alquila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X, tais como um grupo difluorometila, um grupo trifluorometila, e um grupo 2,2,2-trifluoroetila;

20 grupos C3-C6 alquenila tais como um grupo 2-propenila, um grupo 1-metil-2-propenila, um grupo 2-metil-2-propenila, um grupo 2-butenila, e um grupo 3-butenila;

grupos C3-C6 alquenila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X, tais como um grupo 2-cloro-2-propenila, um grupo

25 3,3-difluoro-2-propenila, e um grupo 3,3-dicloro-2-propenila;

grupos C3-C6 alquinila tais como um grupo propargila, um grupo 1-metil-2-propinila, um grupo 2-butinila, e um grupo 3-butinila; e

grupos C3-C6 alquinila substituídos com um ou mais membros selecionados de grupo X. Um exemplo preferido é um grupo C1-C4 alquila

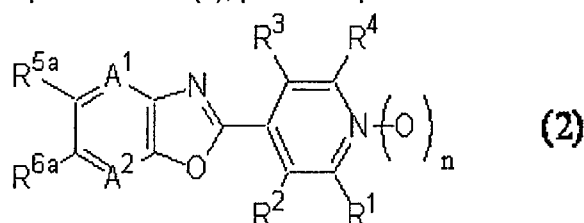
30 substituído com um ou mais átomos de halogênio, e um exemplo mais preferido é um grupo trifluorometila.

Exemplos do "Grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcional-

mente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X" representado por R^{13} incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo ciclo-hexila, e um grupo 2-ciclo-hexenila.

Exemplos do "Grupo C1-C4 alquila" representado por R^{15} incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo propila, um grupo isopropila, um grupo butila, um grupo isobutila, um grupo sec-butila, e um grupo terc-butila.

Uma concretização do composto ativo presente é o composto representado pela fórmula (2), por exemplo:



em que A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , e n têm o mesmo significado como definido acima,

cada um de R^{5a} e R^{6a} independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; $-OR^{13a}$, $-S(O)_mR^{13a}$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que tanto R^{5a} quanto R^{6a} representam membros selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um átomo de hidrogênio; ou R^{5a} e R^{6a} , juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; e

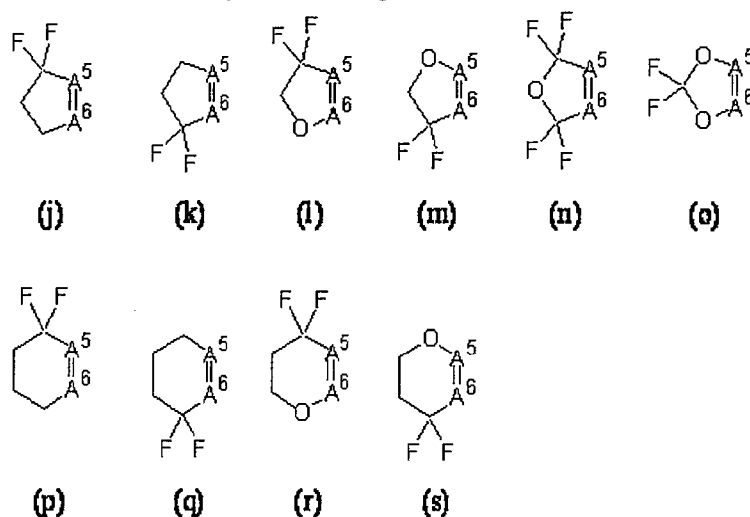
R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio.

Exemplos do "Grupo C1-C6- hidrocarboneto cíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^{5a} ou R^{6a} incluem um grupo 1,1-difluoroetila, um grupo trifluorometila, um grupo

pentafluoroetila e um grupo heptafluoroisopropila. Desses, um grupo trifluorometila é preferível.

Exemplos do grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico representado por R^{5a} ou R^{6a} incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, e um grupo ciclo-hexila.

Exemplos do "anel de 5 ou 6 membros substituído com um ou mais átomos de halogênio" que é formado com R^{5a} e R^{6a} , juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam incluem os anéis representados pelas fórmulas (j), (k), (l), (m), (n), (o), (p), (q), (r), e (s) como mostrados abaixo, em que A^5 representa um átomo de carbono de anel de 6 membros ao qual R^{5a} se liga, e A^6 representa um átomo de carbono de anel de 5 membros ao qual R^{6a} se liga.



Exemplos do "grupo C1-C6 hidrocarboneto cíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^{13a} incluem um grupo trifluorometila, um grupo difluorometila e um grupo 2,2,2-trifluoroetila. Desses, um grupo trifluorometila é preferível.

Exemplos do grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico no "grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio" representado por R^{13a} incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila e um grupo ciclo-hexila.

Uma concretização da presente invenção é uma composição compreendendo pelo menos um dos seguintes compostos como um ingrediente ativo, por exemplo:

um composto, em que, na fórmula (1),

cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y, ou um átomo de hidrogênio, com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

um composto, em que, na fórmula (1), R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X, um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y;

um composto, em que, na fórmula (1), R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-NR^{10}C(O)NR^9R^{14}$; $-NR^{10}CO_2R^{15}$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-C(O)R^{10}$; $-C(NOR^8)R^{10}$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano, um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

um composto, em que, na fórmula (1), R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-S(O)_mR^8$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

um composto, em que, na fórmula (1),

cada um de R^5 e R^6 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que tanto R^5 quanto R^6 representam átomos de hidrogênio; e

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais

átomos de halogênio, ou $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa um grupo
 5 C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 10 C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa um grupo
 C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico
 15 substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 20 trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 terc-butila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa um grupo
 25 C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa um grupo
 trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa um grupo
 30 terc-butila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa $-OR^{13}$, e
 R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um

ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa $-OR^{13}$, e
 5 R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^6 representa $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 10 C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa $-OR^{13}$, R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substitu-
 15 ído com um ou mais átomos de halogênio, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^6 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos
 20 de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^6 representa $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo
 25 C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa $-OR^{13}$, R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou
 30 mais átomos de halogênio, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo

de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^6 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^6 representa $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo trifluorometila, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um grupo terc-butila, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa $-OR^{13}$, R^{13} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila, e R^6 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^6 representa um grupo trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^6 representa um grupo terc-butila;

um composto, em que, na fórmula (1), R^5 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^6 representa $-OR^{13}$, e R^{13} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (1), A^1 representa um átomo de nitrogênio, A^2 representa $=C(R^7)-$, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), A^1 representa $=C(R^7)-$, A^2 representa um átomo de nitrogênio, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), A^1 e A^2 cada um, representam $=C(R^7)-$, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcoxialquila; um grupo C2-C4 alquenila; um grupo pirrolidila; um grupo piperidila; um grupo morfolila; um grupo imidazolila; um grupo pirazolila; um grupo triazolila; um grupo pirazolila (grupo C1-C3-alquila)-substituído; um grupo pirazolila (grupo C1-C3-alquila halogenado)-substituído; um grupo fenila; um grupo piridila; -OR^{8a}, em que R^{8a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C3-C4 alquenila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C3-C4 alquinila, um grupo benzila, um grupo C2-C4 alcoxialquila, um grupo C4-C7 cicloalquilmetila, ou um átomo de hidrogênio; -NR^{8b}R^{9a}, em que cada um de R^{8b} e R^{9a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; -NHC(O)R^{9b}, em que R^{9b} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; -NHCO₂R^{15a}, em que R^{15a} representa um grupo C1-C4 alquila; -S(O)_{m1}R^{8c}, em que R^{8c} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, e m1 representa 1 ou 2; -SR^{8d}, em que R^{8d} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, -OR^{8a}, em que R^{8a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; -NR^{8b}R^{9a}, em que cada um de R^{8b} e R^{9a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; -S(O)_{m1}R^{8c}, em que R^{8c} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, e m1 representa 1 ou 2; -SR^{8d}, em que R^{8d} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio,

ou um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (1), pelo menos um de R^5 e R^6 representa um grupo C1-C3 alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C1-C4 alquila, ou $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C3 alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

um composto, em que, na fórmula (2), R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais

membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído

5 com um ou mais membros selecionados do grupo Y;

um composto, em que, na fórmula (2), R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-NR^{10}C(O)NR^9R^{14}$; $-NR^{10}CO_2R^{15}$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-C(O)R^{10}$; $-$

10 $C(NOR^8)R^{10}$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

um composto, em que, na fórmula (2), R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-S(O)_mR^8$; um átomo de

20 halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

25 um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

30 um composto, em que, na fórmula (2), R^{6a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halo-

gênio, ou $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio,

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um grupo trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{6a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{6a} representa um grupo trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{6a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{6a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, e R^{6a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa $-OR^{13a}$, R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio, e R^{6a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^{6a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^{6a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico substituído com um ou mais átomos de halogênio;

5 um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um grupo trifluorometila, e R^{6a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa $-OR^{13a}$, R^{13a} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila, e R^{6a}
10 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio, e R^{6a} representa um grupo trifluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), R^{5a} representa um átomo
15 de hidrogênio ou um átomo de halogênio, R^{6a} representa $-OR^{13a}$, e R^{13a} representa um grupo trifluorometila ou um grupo difluorometila;

um composto, em que, na fórmula (2), A^1 representa um átomo de nitrogênio, A^2 representa $=C(R^7)-$, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

20 um composto, em que, na fórmula (2), A^1 representa $=C(R^7)-$, A^2 representa um átomo de nitrogênio, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), A^1 e A^2 , cada um, representam $=C(R^7)-$, e R^7 representa um átomo de hidrogênio;

25 um composto, em que, na fórmula (2), cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcoialquila; um grupo C2-C4 alquenila; um grupo pirrolidila; um grupo piperidila; um grupo morfolila; um grupo imidazolila; um grupo pirazolila; um grupo triazolila; um
30 grupo pirazolila (grupo C1-C3-alquila)-substituído; um grupo pirazolila (grupo C1-C3-alquila halogenado)-substituído; um grupo fenila; um grupo piridila; -
 OR^{8a} , em que R^{8a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substi-

tuído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C3-C4 alquenila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, um grupo C3-C4 alquinila, um grupo benzila, um grupo C2-C4 alcoxialquila, um grupo C4-C7 cicloalquilmetila, ou um átomo de hidrogênio; -NR^{8b}R^{9a}, em que cada um de R^{8b} e R^{9a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; -NHC(O)R^{9b}, em que R^{9b} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; -NHCO₂R^{15a}, em que R^{15a} representa um grupo C1-C4 alquila; -S(O)_{m1}R^{8c}, em que R^{8c} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, e m1 representa 1 ou 2; -SR^{8d}, em que R^{8d} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

um composto, em que, na fórmula (2), cada um de R² e R³ independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; -OR^{8a}, em que R^{8a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; -NR^{8b}R^{9a}, em que cada um de R^{8b} e R^{9a} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; -S(O)_{m1}R^{8c}, em que R^{8c} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, e m1 representa 1 ou 2; -SR^{8d}, em que R^{8d} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou um átomo de hidrogênio; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

um composto, em que, na fórmula (2), pelo menos um de R^{5a} e R^{6a} representa um grupo C1-C3 alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio, ou -OR^{13a}, e R^{13a} representa um grupo C1-C3 alquila substituído com um ou mais átomos de halogênio.

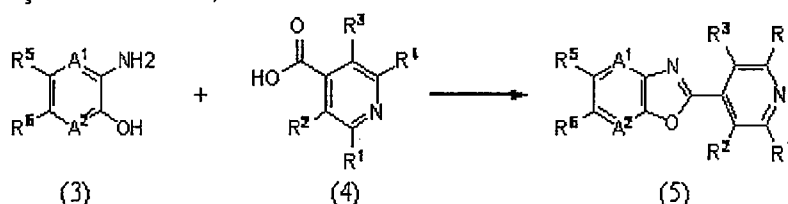
A seguir, um método para a produção do composto ativo presente será descrito.

O composto ativo presente pode ser produzido, por exemplo, pelos seguintes métodos de produção 1 a método de produção 14.

Em cada método de produção, um composto representado por uma fórmula específica pode ser indicado na forma do composto seguido pelo número da fórmula em parênteses. Por exemplo, um composto representado pela fórmula (3) pode ser chamado de "composto (3)".

Método de produção 1

Um composto (5), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0, pode ser produzido por reação de um composto (3) com um composto (4) na presença de um ácido,



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado como definido acima.

Exemplos do ácido incluem ácido polifosfórico e polifosfato de trimetilsilila.

Quando ácido polifosfórico é usado como um ácido, a reação é em geral realizada na ausência de um solvente. No entanto, a reação pode também ser realizada em um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como tetra-hidrofurano (aqui em seguida chamado de THF, às vezes), éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como clorobenzeno ou diclorobenzeno; e as misturas dos mesmos.

O composto (4) é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (3).

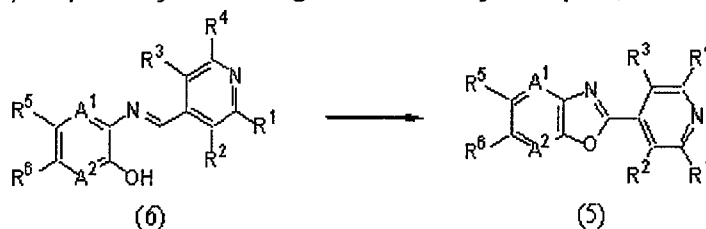
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 50°C e 200°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, água é adicionada à mistura de reação, e a mistura é então extraída com um solvente orgânico. A camada

orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5). O composto isolado (5) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 2

- 5 O composto acima (5) pode ser produzido por reação de um composto (6) na presença de um agente de oxidação depois,



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

- 10 Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos alifáticos tal como hexano ou heptano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tal como diclorometano, clorofórmio, ou clorobenzeno; ésteres tal como acetato de etila ou acetato de butila; alcoóis tal
- 15 como metanol ou etanol; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como N,N-dimetilformamida (aqui em seguida chamado de DMF, às vezes); sulfóxidos tal como sulfóxido de dimetila (aqui em seguida chamado de DM-SO, às vezes); ácidos acéticos; e misturas dos mesmos.

- Exemplos do agente de oxidação incluem: agentes de oxidação
- 20 metálicos tal como acetato de chumbo (IV) ou óxido de chumbo (IV); e peróxidos orgânicos tal como diacetato de iodobenzeno.

Tal agente de oxidação é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (6).

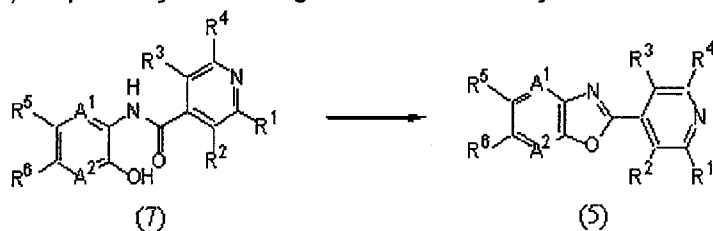
- A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C
- 25 e 100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o com-

posto (5). O composto isolado (5) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 3

O composto acima (5) pode ser produzido por reação de um
5 composto (7) na presença de um agente de condensação de desidratação,



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de di-
10 metila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tal como diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, ou clorobenzeno; ésteres tais como acetato de etila ou acetato de butila; nitrilas tal como acetonitrila; e misturas dos mesmos. Dessas, tetracloreto de carbono pode também ser usado como um
15 agente de condensação de desidratação.

Exemplos do agente de condensação de desidratação incluem: uma mistura de trifetilfosfina, uma base, e tetracloreto de carbono ou tetrabrometo de carbono; e uma mistura de trifetilfosfina e um azodiéster tal como éster de dietila de ácido azodicarboxílico.

Exemplos da base incluem aminas terciárias tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina.

O agente de condensação de desidratação é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (7). A base é em geral usada a uma razão de 1 a 5 mols em relação a 1 mol do composto (7).

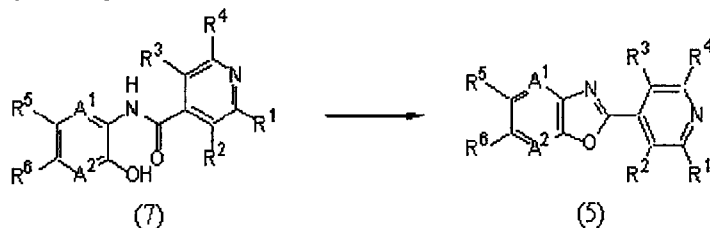
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -
25 30°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um

pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5). O composto isolado (5) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 4

- 5 O composto acima (5) pode ser produzido por reação do composto (7) na presença de um ácido,



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

- 10 Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tal como diclorometano, clorofórmio, ou clorobenzeno; e misturas dos mesmos.

- Exemplos do ácido incluem: ácidos sulfônicos tal como ácido p-toluenossulfônico; e ácido polifosfórico.

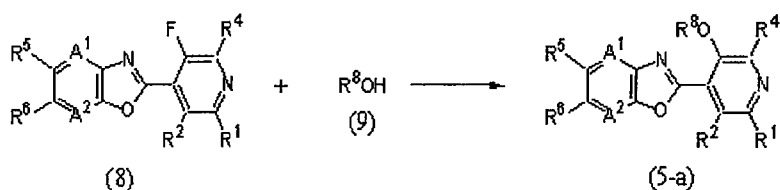
- 15 Tal ácido é em geral usado a uma razão de 0,1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (7).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 50°C e 200°C, e o tempo de reação é em geral entre 1 e 24 horas.

- 20 Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5). O composto isolado (5) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

- 25 Método de produção 5

A composto (5-a), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R^3 é $-OR^8$, pode ser produzido por reação de um composto (8) com um composto (9) na presença de uma base,



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado como definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente. Pode também ser possível usar o composto (9) em uma quantidade de sol-
5 vente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de di-
metila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como
tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como
DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

10 Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como
hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

O composto (9) é em geral usado a uma razão de 1 a 100 mols,
e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol
do composto (8).

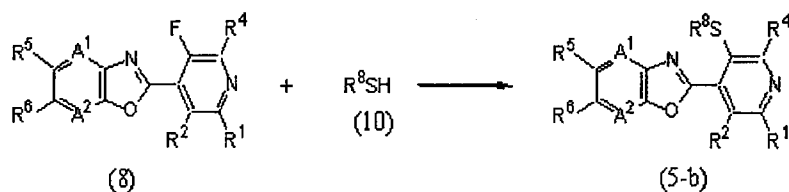
15 A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C
e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão dessa reação, reações conhecidas tal co-
mo uma reação de hidrogenação, uma reação de oxidação, e uma reação de
redução, podem ser ulteriormente realizadas para converter R^8 arbitria-
20 mente.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída
com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um
pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o com-
posto (5-a). O composto isolado (5-a) pode ser ulteriormente purificado por
25 cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 6

Um composto (5-b), isto é, um composto da fórmula (1) em que
 n é 0 e R^3 é $-\text{SR}^8$, pode ser produzido por reação do composto (8) com um
composto (10) na presença de uma base,



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado como definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

O composto (10) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (8).

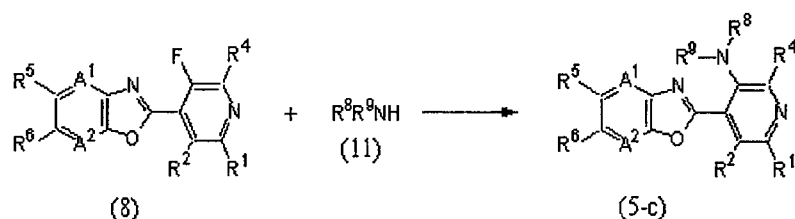
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 100°C , e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-b). O composto isolado (5-b) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Depois da conclusão dessa reação, uma reação de oxidação conhecida por uma pessoa versada na técnica pode ulteriormente ser realizada, de modo que $-\text{SR}^8$ possa ser convertido em $-\text{S(O)}_{m1}\text{R}^8$ em que $m1$ é 1 ou 2.

Método de produção 7

Um composto (5-c), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R^3 é $-\text{NR}^8\text{R}^9$ pode ser produzido por reação do composto (8) com um composto (11) na presença de uma base,



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

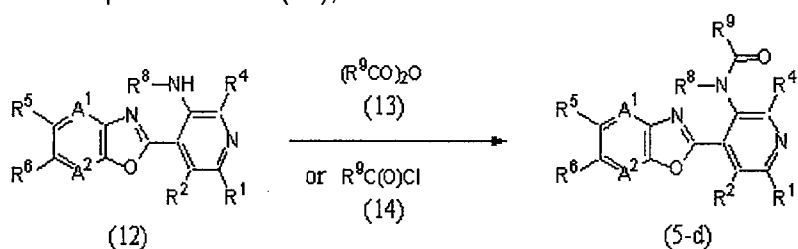
O composto (11) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (8).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-c). O composto isolado (5-c) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

20 Método de produção 8

Um composto (5-d), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R^3 é $-NR^8COR^9$ pode ser produzido por reação de um composto (12) com um anidrido de ácido representado pela fórmula (13) ou um cloreto de ácido representado por a fórmula (14),



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; compostos aromáticos contendo nitrogênio tal como piridina ou quinolina; e misturas dos mesmos. Quando a reação é a reação do composto (12) com o composto (13), o composto (13) pode ser usado em uma quantidade de solvente, em vez dos solventes exemplificados acima.

A reação pode também ser realizada na presença de uma base, quando necessário.

Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; carbonatos tal como carbonato de potássio; aminas terciárias tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina; e compostos aromáticos contendo nitrogênio tal como piridina ou 4-dimetilaminopiridina.

O composto (13) ou o composto (14) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (12). Quando a reação é realizada na presença de uma base, a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (12).

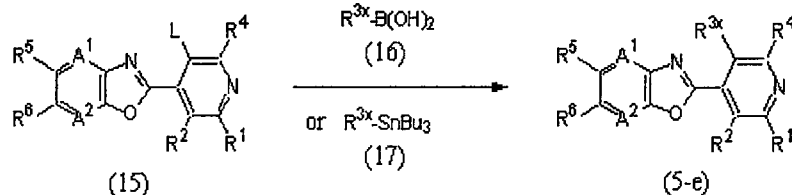
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-d). O composto isolado (5-d) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 9

Um composto (5-e), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R^3 é $-R^{3x}$, como mostrado abaixo, pode ser produzido por reação de um composto (15) com um composto de ácido borônico representado por a

fórmula (16) ou um composto de estanho representado pela fórmula (17) na presença de um composto de paládio,



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado como definido acima,

5 L representa um átomo de bromo ou um átomo de iodo, e

R^{3x} representa um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y, ou um grupo heterocíclico aromático de 5 membros ou um grupo heterocíclico aromático de 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y em que o grupo heterocíclico aromático é limitado a um grupo heterocíclico aromático que se liga a um anel de piridina em um átomo de carbono.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente. Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; alcoóis tal como metanol ou etanol; 15 hidrocarbonetos alifáticos tal como hexano, heptano, ou octano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; amidas de ácido tal como DMF; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos do composto de paládio incluem acetato de paládio, tetraquistrifenilfosfina paládio, um complexo de diclorometano de {1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno}dicloropaládio, e dicloro- 20 bis(trifenilfosfina)paládio(II).

O composto (16) ou o composto (17) é em geral usado a uma razão de 0,5 a 5 mols, e o composto de paládio é em geral usado a uma razão de 0,001 a 0,1 mol, em relação a 1 mol do composto (15).

25 A reação pode também ser realizada na presença de uma base e/ou um catalisador de transferência de fases, quando necessário.

Exemplos da base incluem sais inorgânicos tal como acetato de sódio, acetato de potássio, carbonato de potássio, fosfato de tripotássio, ou

bicarbonato de sódio.

Exemplos do catalisador de transferência de fases incluem sais de amônio quaternário tal como brometo de tetrabutilamônio ou brometo de benziltriethylamônio.

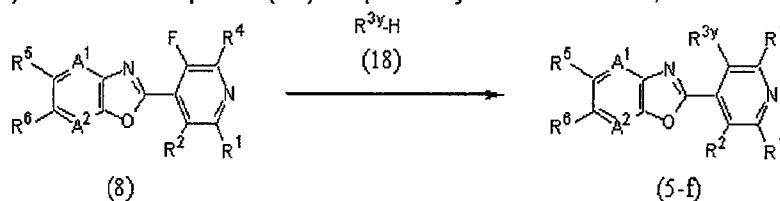
- 5 A quantidade da base ou catalisador de transferência de fases pode ser selecionada, quando apropriado, dependendo do tipo de um composto usado, e similares.

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 50°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

- 10 Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-e). O composto isolado (5-e) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

15 Método de produção 10

Um composto (5-f), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R³ é R^{3y}, como mostrado abaixo, pode ser produzido por reação do composto (8) com um composto (18) na presença de uma base,



- em que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, A¹, e A² têm o mesmo significado como definido acima, e
- 20

R^{3y} representa um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y, em que o grupo heterocíclico é limitado a um grupo heterocíclico que se liga a um anel piridina em um átomo de nitrogênio.

- 25 Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como

DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

O composto (18) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (8).

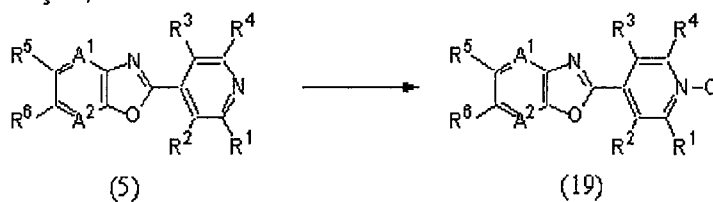
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 150°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão dessa reação, reações conhecidas tais como uma reação de hidrogenação, uma reação de oxidação, uma reação de redução, e uma reação de hidrólise podem ser ulteriormente realizadas para converter R^{3y} arbitrariamente.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-f). O composto isolado (5-f) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 11

Um composto (19), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 1, pode ser produzido por reação do composto (5) na presença de um agente de oxidação,



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A¹, e A² têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: hidrocarbonetos halogenados alifáticos tais como diclorometano ou clorofórmio; ácidos acéticos, água; e misturas dos mesmos.

Exemplos do agente de oxidação incluem: ácidos peroxicarboxí-

licos, tal como ácido 3-cloroperbenzoico; e uma solução de peróxido de hidrogênio.

Tal agente de oxidação é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (5).

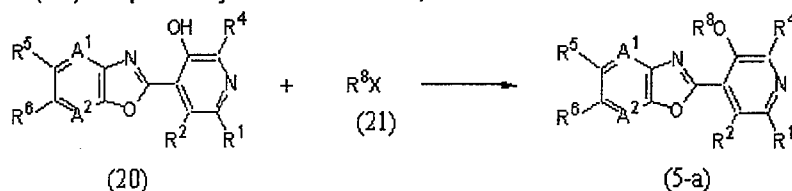
5 A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -20°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 01 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é lavada com uma solução aquosa de um agente de redução e uma solução aquosa de uma base, quando necessário, e ela é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (19). O composto isolado (19) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Exemplos do agente de redução incluem sulfito de sódio e tiosulfato de sódio. Um exemplo da base é bicarbonato de sódio.

Método de produção 12

Um composto (5-a), isto é, um composto da fórmula (1) em que n é 0 e R³ é -OR⁸, pode ser produzido por reação de um composto (20) com um composto (21) na presença de uma base,



20 em que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, A¹, e A² têm o mesmo significado como definido acima, e X representa um grupo de saída tal como átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, -OS(O)₂CF₃ e -OS(O)₂CH₃.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF, sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

O composto (21) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (20).

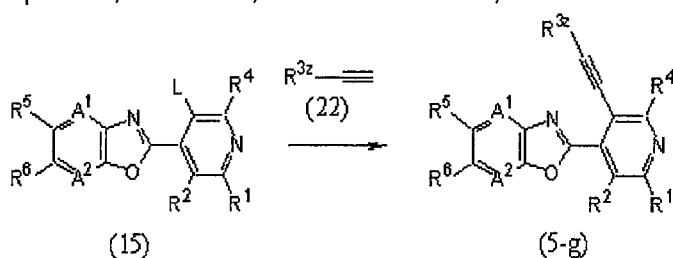
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão dessa reação, reações conhecidas tais como uma reação de hidrogenação, uma reação de oxidação, e uma reação de redução, podem ser ulteriormente realizadas para converter R⁸ arbitrariamente.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-a). O composto isolado (5-a) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção 13

Um composto representado pela fórmula (5-g) pode ser produzido por reação do composto (15) com um composto (22) na presença de um composto de paládio, uma base, e um sal de cobre,



em que R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, A¹, A², e L têm o mesmo significado como definido acima, e R^{3z} representa um grupo C1-C4 hidrocarboneto cíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X.

Essa reação é em geral realizada usando-se uma base como um solvente. Um solvente auxiliar pode também ser usado.

Exemplos da base incluem aminas tal como trietilamina, dietilamina, ou di-isopropilamina.

Exemplos do solvente auxiliar incluem: éteres tal como THF, éter

de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; amidas de ácido tal como DMF; e misturas dos mesmos.

Exemplos do composto de paládio incluem tetraquistrifenilfosfina paládio, um complexo de diclorometano de {1,1'-
 5 bis(difenilfosfino)ferroceno}dicloropaládio, e dicloro-
 bis(trifenilfosfina)paládio(II).

Um exemplo do sal de cobre é iodeto de cobre(I).

O composto (22) é em geral usado a uma razão de 0,5 a 5 mols,
 o composto de paládio é em geral usado a uma razão de 0,001 a 0,1 mol, e
 10 o sal de cobre é usado a uma razão de 0,001 a 0,1, em relação a 1 mol do
 composto (15).

Além do composto de paládio, base, e sal de cobre, um compos-
 to de coordenação capaz de coordenar com o composto de paládio pode ser
 ulteteriormente usado para realizar a reação.

15 Exemplos do composto de coordenação incluem fosfinas tal co-
 mo trifenilfosfina ou tri(terc-butil)fosfina.

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C
 e 100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída
 20 com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a
 um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o
 composto (5-g). O composto isolado (5-g) pode ser ulteriormente purificado
 por cromatografia, recristalização, etc.

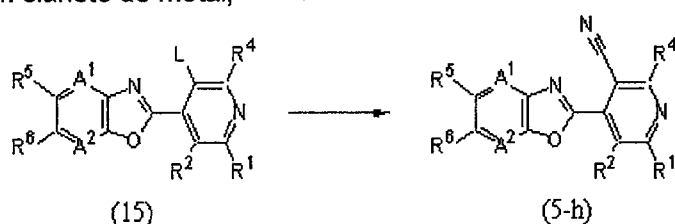
Depois da conclusão dessa reação, reações conhecidas tais
 25 como uma reação de hidrogenação, uma reação de oxidação, uma reação
 de redução, e uma reação de hidrólise podem ser ulteriormente realizadas,
 de modo a arbitrariamente converter R^{3z} , e uma ligação tripla que liga a R^{3z}
 com um anel de piridina.

Um composto (23), em que, em uma fórmula (22), R^{3z} é um gru-
 30 po trimetilsilila, é reagido com o composto (15) na presença de um composto
 de paládio, uma base, e um sal de cobre. Uma reação de dessilação conhe-
 cida é ulteriormente realizada no composto obtida a partir da reação, de mo-

do a se obter um composto (5-g1), em que, em uma fórmula (5-g), R^{3z} é um átomo de hidrogênio. O composto (5g-1) é submetido a uma reação conhecida tal como uma reação de hidrogenação, de modo a converter a ligação tripla arbitrariamente.

5 Método de produção 14

Um composto (5-h), isto é, um composto da fórmula (1), em que n é 0 e R^3 é um grupo ciano, pode ser produzido por reação do composto (15) com um cianeto de metal,



em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A^1 , A^2 , e L têm o mesmo significado como definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; amidas de ácido tal como DMF ou 1-metil-2-pirrolidinona; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Um exemplo do cianeto de metal é cianeto de cobre(I).

Tal cianeto de metal é em geral usado a uma razão de 1 a 5 mols em relação a 1 mol do composto (15).

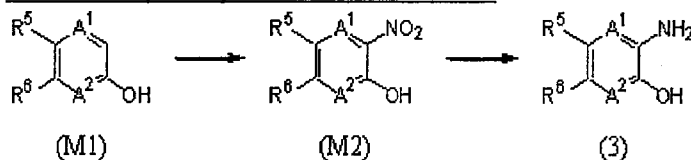
A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 50°C e 200°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (5-h). O composto isolado (5 h) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Um intermediário usado na produção do composto ativo presente está comercialmente disponível, ou é descrito nas publicações conhecidas, ou pode ser produzido de acordo com um método conhecido por uma pessoa versada na técnica.

O intermediário da presente invenção pode ser produzido, por exemplo, pelos seguintes métodos.

Método de produção de intermediário 1



em que R^5 , R^6 , A^1 , e A^2 têm o mesmo significado como definido

5 acima.

Etapa 1

O composto (M2) pode ser produzido por reação do composto (M1) na presença de um agente de nitração.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

10 Exemplos do solvente incluem: hidrocarbonetos halogenados alifáticos tal como clorofórmio; ácido acético; ácido sulfúrico concentrado; ácido nítrico concentrado; água; e misturas dos mesmos.

Um exemplo do agente de nitratação é ácido nítrico concentrado.

15 Tal agente de nitratação é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (M1).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -10°C e $+80^\circ\text{C}$, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

20 Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é adicionada a água, e ela é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (M2). O composto isolado (M2) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Etapa 2

25 O composto (3) pode ser produzido por reação do composto (M2) com hidrogênio na presença de um catalisador para hidrogenação.

Essa reação é em geral realizada em uma atmosfera de hidrogênio sob pressões atmosféricas de 1 a 100 na presença de um solvente.

Exemplos do solvente usado na reação incluem: éteres tal como

THF ou 1,4-dioxano; ésteres tal como acetato de etila ou acetato de butila; alcoóis tais como metanol ou etanol; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos do catalisador para hidrogenção incluem compostos de metal de transição tal como paládio sobre carbono, hidróxido de paládio, níquel de Raney, ou óxido de platina.

O hidrogênio é em geral usado a uma razão de 3 mols, e o catalisador para hidrogenção é em geral usado a uma razão de 0,001 a 0,5 mols, em relação a 1 mol do composto (M2).

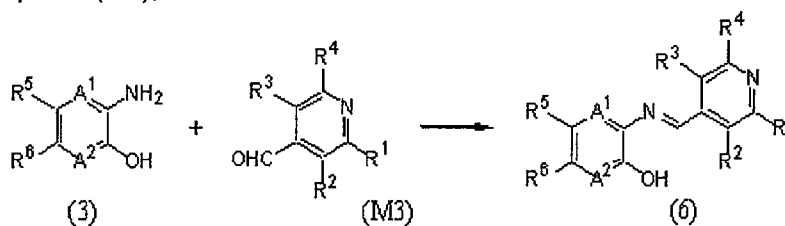
Um ácido, uma base, e similares podem ser adicionados, quando necessário, para realizar a reação.

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -20°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é filtrada, e ela é então extraída com um solvente orgânico quando necessário. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (3). O composto isolado (3) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção de intermediário 2

O composto (6) pode ser produzido por reação do composto (3) com um composto (M3),



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A¹, e A² têm o mesmo significado como definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: alcoóis tais como metanol ou etanol; éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno; e misturas dos mesmos.

O composto (M3) é em geral usado a uma razão de 0,5 a 3 mols em relação a 1 mol do composto (3).

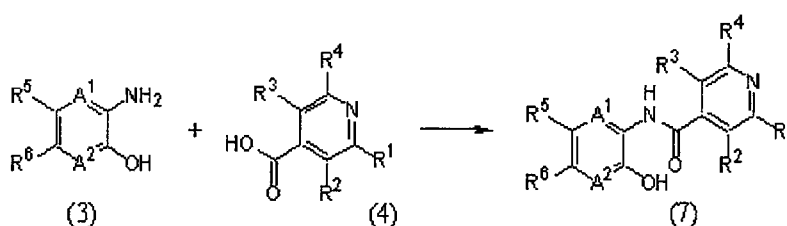
Um ácido, uma base, e similares podem ser adicionados, quando necessário, para realizar a reação.

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 150°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

5 Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (6). O composto isolado (6) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

10 Método de produção de intermediário 3

O composto (7) pode ser produzido por reação do composto (3) com o composto (4) na presença de um agente de condensação de desidratação,



em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A¹, e A² têm o mesmo significado

15 como definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos alifáticos tal como hexano, heptano, ou octano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tal como clorobenzeno; ésteres tal como acetato de etila ou acetato de butila; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; compostos aromáticos contendo nitrogênio tal como piridina ou quinolina; e misturas dos mesmos.

25 Exemplos do agente de condensação de desidratação incluem: carbodi-imidas tais como cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodi-imida (aqui em seguida chamado de WSC) ou 1,3-diciclo-hexilcarbodi-imida; e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-il-óxi)tris(dimetilamino)fosfônio (aqui

em seguida chamado de um reagente de BOP).

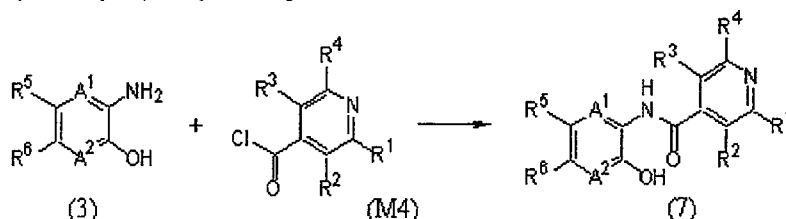
O composto (4) é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols, e o agente de condensação de desidratação é em geral usado a uma razão de 1 a 5 mols, em relação a 1 mol do composto (3).

- 5 A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 140°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, água é adicionada à mistura de reação, e ela é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou
10 concentração, de modo a isolar o composto (7). O composto isolado (7) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção de intermediário 4

O composto (7) pode ser produzido por reação do composto (3) com um composto (M4) na presença de uma base,



- 15 em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A¹, e A² têm o mesmo significado que definido acima.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos alifáticos tal com
20 hexano, heptano, ou octano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; hidrocarbonetos halogenados tal como clorobenzeno; ésteres tal como acetato de etila ou acetato de butila; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

- 25 Exemplos da base incluem: carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sódio ou carbonato de potássio; aminas terciárias tal como trietilamina ou di-isopropiletilamina; e compostos aromáticos contendo nitrogênio tal como piridina ou 4-dimetilaminopiridina.

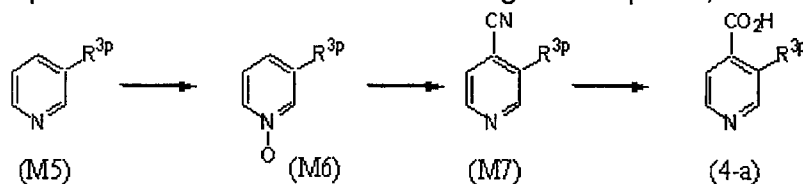
O composto (M4) é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (3).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre - 20°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, água é adicionada à mistura de reação, e ela é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (7). O composto isolado (7) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção de intermediário 5

Um composto (4-a), em que, em uma fórmula (4), R^1 , R^2 , e R^4 representam um átomo de hidrogênio, e R^3 representa o seguinte $-R^{3p}$, pode ser produzido por um método como mostrado no seguinte esquema,



em que R^{3p} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X, e um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X, e grupo X tem o mesmo significado que definido acima.

Etapa 1

O composto (M6) pode ser produzido por reação do composto (M5) na presença de um agente de oxidação.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: hidrocarbonetos halogenados alifáticos tal como diclorometano ou clorofórmio; ácido acético; água; e misturas dos mesmos.

Exemplo do agente de oxidação incluem ácidos peroxicarboxílicos, tal como ácido 3-cloroperbenzoico; e uma solução de peróxido de hidrogênio.

Tal agente de oxidação é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (M5).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -20°C e +120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

5 Depois da conclusão da reação, uma base é adicionada à mistura de reação, quando necessário, para neutraliza-la. Depois disso, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então lavada com uma solução aquosa de um agente de redução e uma solução aquosa de a base, quando necessário, seguido por um pós-tratamento tal
10 como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (M6). O composto isolado (M6) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, destilação, etc.

Exemplos da base incluem carbonatos de metal alcalino tal como carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, ou carbonato de potássio. Exemplos do agente de redução incluem sulfito de sódio, sulfito de hidrogênio
15 de sódio, e tiosulfato de sódio.

Etapas 2

O composto (M7) pode ser produzido por reação do composto (M6) na presença de um agente de alquilação e um agente de cianidação.

20 Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como 1,4-dioxano; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos do agente de alquilação incluem iodometano, iodoetano, e sulfato de dimetila.

25 Exemplos do agente de cianidação incluem cianeto de sódio e cianeto de potássio.

O agente de alquilação é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e o agente de cianidação é em geral usado a uma razão de 1 a 3 mols, em relação a 1 mol do composto (M6).

30 A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída

com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (M7). O composto isolado (M7) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

5 Etapa 3

O composto (4-a) pode ser produzido por submissão do composto (M7) a uma reação de hidrólise na presença de uma base.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, éter de terc-butil metila, ou 1,4-dioxano; alcoóis tal como metanol ou etanol; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

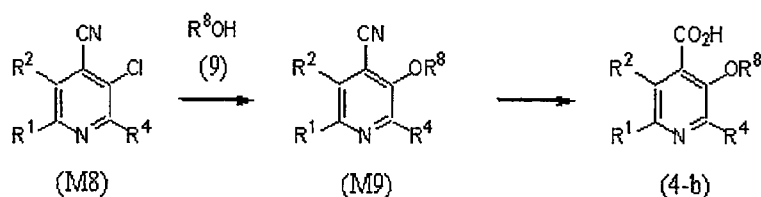
Tal base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (M7).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a solução de reação é convertida em uma solução ácida, e a mistura de reação é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (4-a). O composto isolado (4-a) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção de intermediário 6

Um composto (4-b), em que, na fórmula (4), R³ representa o seguinte -OR⁸, pode ser produzido por um método como mostrado no seguinte esquema,



em que R¹, R², R⁴, e R⁸ têm o mesmo significado como definido acima.

Etapa 1

O composto (M9) pode ser produzido por reação do composto (M8) com o composto (9) na presença de uma base.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

5 Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

10 Exemplo da base incluem hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio.

O composto (9) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol do composto (M8).

15 A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -20°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão dessa reação, reações conhecidas tais como uma reação de hidrogenação, uma reação de oxidação, e uma reação de redução podem ser ulteriormente realizadas para converter R⁸ arbitrariamente.

20 Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (M9). O composto isolado (M9) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

25 Etapa 2

O composto (4-b) pode ser produzido por submissão do composto (M9) a uma reação de hidrólise na presença de uma base.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

30 Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, éter de terc-butil metila, ou 1,4-dioxano; alcoóis tal como metanol ou etanol; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem hidróxidos de metal alcalino tal como

hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

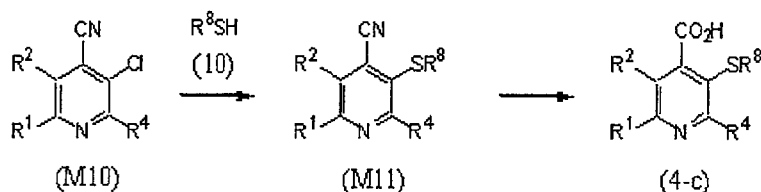
Tal base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (M9).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre 0°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a solução de reação é convertida em uma solução ácida, e a mistura de reação é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (4-b). O composto isolado (4-b) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Método de produção de intermediário 7

Um composto (4-c), em que, na fórmula (4), R³ representa o seguinte -SR⁸, pode ser produzido por um método como mostrado no seguinte esquema,



em que R¹, R², R⁴, e R⁸ têm o mesmo significado que definido acima.

Etapa 1

O composto (M11) pode ser produzido por reação do composto (M10) com o composto (10) na presença de uma base.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, ou 1,4-dioxano; hidrocarbonetos aromáticos tal como tolueno ou xileno; nitrilas tal como acetonitrila; amidas de ácido tal como DMF; sulfóxidos tal como DMSO; e misturas dos mesmos.

Exemplo da base incluem: hidretos de metal alcalino tal como hidreto de sódio; e carbonatos tal como carbonato de potássio.

O composto (10) é em geral usado a uma razão de 1 a 10 mols, e a base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols, em relação a 1 mol

do composto (M10).

A temperatura de reação aplicada à reação é em geral entre -20°C e +100°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,5 e 24 horas.

Depois da conclusão da reação, a mistura de reação é extraída com um solvente orgânico, e a camada orgânica é então submetida a um
5 pós-tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (M11). O composto isolado (M11) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

Etapas 2

10 O composto (4-c) pode ser produzido por submissão do composto (M11) a uma reação de hidrólise na presença de uma base.

Essa reação é em geral realizada na presença de um solvente.

Exemplos do solvente incluem: éteres tal como THF, éter de dimetila de etileno glicol, éter de terc-butil metila, ou 1,4-dioxano; alcoóis tal
15 como metanol ou etanol; água; e misturas dos mesmos.

Exemplos da base incluem hidróxidos de metal alcalino tal como hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio.

Tal base é em geral usada a uma razão de 1 a 10 mols em relação a 1 mol do composto (M11). A temperatura de reação aplicada à reação
20 é em geral entre 0°C e 120°C, e o tempo de reação é em geral entre 0,1 e 24 horas.

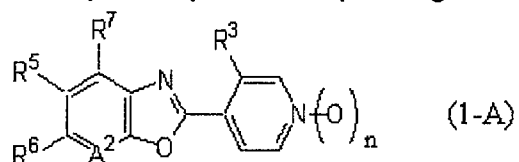
Depois da conclusão da reação, a solução de reação é convertida em uma solução ácida, e a mistura de reação é então extraída com um solvente orgânico. Depois disso, a camada orgânica é submetida a um pós-
25 tratamento tal como secagem ou concentração, de modo a isolar o composto (4-c). O composto isolado (4-c) pode ser ulteriormente purificado por cromatografia, recristalização, etc.

A seguir, exemplos específicos do composto ativo presentes serão dados abaixo.

30 Nas seguintes tabelas, Me representa um grupo metila, Et representa um grupo etila, Pr representa um grupo propila, iPr representa um grupo isopropila, tBu representa um grupo terc-butila, Ph representa um grupo

fenila, 2-Pi representa um grupo 2-piridila, 3-Pi representa um grupo 3-piridila, 4-Pi representa um grupo 4-piridila, 1-Tz representa um grupo 1,2,4-triazol-1-ila, e 1-Pz representa um grupo pirazol-1-ila.

O composto representado pela seguinte fórmula (1-A):



- 5 Na fórmula acima (1-A), substituintes usados para R³, R⁵, R⁶, R⁷, A², e n estão disponíveis nas combinações mostradas nas seguintes tabela 1 a tabela 35.

Tabela 1

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
H	tBu	H	H	=C(H)-	0
F	tBu	H	H	=C(H)-	0
Cl	tBu	H	H	=C(H)-	0
Br	tBu	H	H	=C(H)-	0
I	tBu	H	H	=C(H)-	0
Me	tBu	H	H	=C(H)-	0
Et	tBu	H	H	=C(H)-	0
Pr	tBu	H	H	=C(H)-	0
MeO	tBu	H	H	=C(H)-	0
EtO	tBu	H	H	=C(H)-	0
PrO	tBu	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	tBu	H	H	=C(H)-	0
iPrO	tBu	H	H	=C(H)-	0
MeS	tBu	H	H	=C(H)-	0
EtS	tBu	H	H	=C(H)-	0
PrS	tBu	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	tBu	H	H	=C(H)-	0
iPrS	tBu	H	H	=C(H)-	0
Ph	tBu	H	H	=C(H)-	0
2-Pi	tBu	H	H	=C(H)-	0
3-Pi	tBu	H	H	=C(H)-	0
4-Pi	tBu	H	H	=C(H)-	0
1-Tz	tBu	H	H	=C(H)-	0
1-Pz	tBu	H	H	=C(H)-	0

Tabela 2

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
H	tBu	H	H	=C(H)-	1
Cl	tBu	H	H	=C(H)-	1
Br	tBu	H	H	=C(H)-	1
I	tBu	H	H	=C(H)-	1
Me	tBu	H	H	=C(H)-	1
Et	tBu	H	H	=C(H)-	1
Pr	tBu	H	H	=C(H)-	1
MeO	tBu	H	H	=C(H)-	1
EtO	tBu	H	H	=C(H)-	1
PrO	tBu	H	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	tBu	H	H	=C(H)-	1
iPrO	tBu	H	H	=C(H)-	1
Ph	tBu	H	H	=C(H)-	1
H	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
F	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Cl	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Br	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
I	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Me	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Et	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Pr	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
MeO	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
EtO	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
PrO	CF ₃	H	H	=C(H)-	0

Tabela 3

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
iPrO	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
MeS	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
EtS	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
PrS	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
iPrS	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
Ph	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
2-Pi	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
3-Pi	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
4-Pi	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
1-Tz	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
1-Pz	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
H	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Cl	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Br	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
I	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Me	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Et	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Pr	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
MeO	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
EtO	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
PrO	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=C(H)-	1

Tabela 4

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
iPrO	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
Ph	CF ₃	H	H	=C(H)-	1
H	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
F	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Cl	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Br	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
I	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Me	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Et	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Pr	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
MeO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
EtO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
PrO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
iPrO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
MeS	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
EtS	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
PrS	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
iPrS	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
Ph	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
2-Pi	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
3-Pi	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
4-Pi	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0

Tabela 5

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
1-Tz	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
1-Pz	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	0
H	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Cl	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Br	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
I	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Me	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Et	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Pr	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
MeO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
EtO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
PrO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
iPrO	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
Ph	CF ₃	Cl	H	=C(H)-	1
H	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
F	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Cl	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Br	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
I	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Me	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Et	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Pr	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
MeO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0

Tabela 6

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
EtO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
PrO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
iPrO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
MeS	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
EtS	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
PrS	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
iPrS	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
Ph	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
2-Pi	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
3-Pi	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
4-Pi	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
1-Tz	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
1-Pz	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	0
H	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Cl	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Br	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
I	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Me	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Et	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Pr	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
MeO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
EtO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1

Tabela 7

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
PrO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
iPrO	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
Ph	CF ₃	H	Cl	=C(H)-	1
H	CF ₃	H	H	=N-	0
F	CF ₃	H	H	=N-	0
Cl	CF ₃	H	H	=N-	0
Br	CF ₃	H	H	=N-	0
I	CF ₃	H	H	=N-	0
Me	CF ₃	H	H	=N-	0
Et	CF ₃	H	H	=N-	0
Pr	CF ₃	H	H	=N-	0
MeO	CF ₃	H	H	=N-	0
EtO	CF ₃	H	H	=N-	0
PrO	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrO	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS	CF ₃	H	H	=N-	0
Ph	CF ₃	H	H	=N-	0
2-Pi	CF ₃	H	H	=N-	0

Tabela 8

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
3-Pi	CF ₃	H	H	=N-	0
4-Pi	CF ₃	H	H	=N-	0
1-Tz	CF ₃	H	H	=N-	0
1-Pz	CF ₃	H	H	=N-	0
H	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
F	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Cl	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Br	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
I	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Me	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Et	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Pr	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
MeO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
EtO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
PrO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
iPrO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
MeS	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
EtS	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
PrS	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
iPrS	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
Ph	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
2-Pi	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0

Tabela 9

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
3-Pi	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
4-Pi	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
1-Tz	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
1-Pz	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
H	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Cl	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Br	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
I	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Me	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Et	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Pr	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
MeO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
EtO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
PrO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
iPrO	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
Ph	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	1
H	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
F	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
Cl	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
Br	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
I	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
Me	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
Et	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0

Tabela 10

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Pr	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
MeO	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
EtO	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
PrO	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
iPrO	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
MeS	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
EtS	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
PrS	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
iPrS	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
Ph	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
2-Pi	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
3-Pi	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
4-Pi	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
1-Tz	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
1-Pz	CF ₃ S	H	H	=C(H)-	0
H	H	tBu	H	=C(H)-	0
F	H	tBu	H	=C(H)-	0
Cl	H	tBu	H	=C(H)-	0
Br	H	tBu	H	=C(H)-	0
I	H	tBu	H	=C(H)-	0
Me	H	tBu	H	=C(H)-	0
Et	H	tBu	H	=C(H)-	0

Tabela 11

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Pr	H	tBu	H	=C(H)-	0
MeO	H	tBu	H	=C(H)-	0
EtO	H	tBu	H	=C(H)-	0
PrO	H	tBu	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	tBu	H	=C(H)-	0
iPrO	H	tBu	H	=C(H)-	0
MeS	H	tBu	H	=C(H)-	0
EtS	H	tBu	H	=C(H)-	0
PrS	H	tBu	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	tBu	H	=C(H)-	0
iPrS	H	tBu	H	=C(H)-	0
Ph	H	tBu	H	=C(H)-	0
2-Pi	H	tBu	H	=C(H)-	0
3-Pi	H	tBu	H	=C(H)-	0
4-Pi	H	tBu	H	=C(H)-	0
1-Tz	H	tBu	H	=C(H)-	0
1-Pz	H	tBu	H	=C(H)-	0
H	H	tBu	H	=C(H)-	1
Cl	H	tBu	H	=C(H)-	1
Br	H	tBu	H	=C(H)-	1
I	H	tBu	H	=C(H)-	1
Me	H	tBu	H	=C(H)-	1
Et	H	tBu	H	=C(H)-	1
Pr	H	tBu	H	=C(H)-	1

Tabela 12

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
MeO	H	tBu	H	=C(H)-	1
EtO	H	tBu	H	=C(H)-	1
PrO	H	tBu	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	H	tBu	H	=C(H)-	1
iPrO	H	tBu	H	=C(H)-	1
Ph	H	tBu	H	=C(H)-	1
H	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
F	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
Cl	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
Br	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
I	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
Me	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
Et	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
Pr	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeO	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtO	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrO	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrO	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeS	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtS	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrS	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrS	H	CF ₃	H	=C(H)-	0

Tabela 13

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Ph	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
2-Pi	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
3-Pi	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
4-Pi	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
1-Tz	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
1-Pz	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
H	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Cl	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Br	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
I	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Me	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Et	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Pr	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
MeO	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
EtO	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
PrO	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
iPrO	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
Ph	H	CF ₃	H	=C(H)-	1
H	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
F	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
Cl	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
Br	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
I	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0

Tabela 14

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Me	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
Et	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
Pr	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeS	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtS	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrS	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrS	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
Ph	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
2-Pi	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
3-Pi	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
4-Pi	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
1-Tz	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
1-Pz	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	0
H	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
Cl	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
Br	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
I	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
Me	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1

Tabela 15

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Et	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
Pr	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
MeO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
EtO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
PrO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
iPrO	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
Ph	Cl	CF ₃	H	=C(H)-	1
H	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
F	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Cl	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Br	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
I	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Me	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Et	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Pr	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
MeO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
EtO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
PrO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
iPrO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
MeS	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
EtS	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
PrS	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0

Tabela 16

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CF ₃ CH ₂ S	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
iPrS	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
Ph	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
2-Pi	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
3-Pi	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
4-Pi	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
1-Tz	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
1-Pz	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	0
H	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
Cl	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
Br	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
I	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
Me	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
Et	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
Pr	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
MeO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
EtO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
PrO	H	CF ₃	Cl	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
iPrO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Ph	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
H	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
F	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
Cl	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0

Tabela 17

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
Br	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
I	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
Me	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
Et	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
Pr	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
MeO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
EtO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
PrO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
iPrO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
MeS	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
EtS	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
PrS	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
iPrS	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
Ph	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
2-Pi	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
3-Pi	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
4-Pi	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
1-Tz	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
1-Pz	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
H	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Cl	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Br	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1

Tabela 18

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
I	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Me	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Et	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Pr	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
MeO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
EtO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
PrO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
iPrO	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
Ph	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	1
H	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
F	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Cl	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Br	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
I	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Me	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Et	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Pr	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
MeO	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
EtO	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
PrO	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
iPrO	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
MeS	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0

Tabela 19

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
EtS	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
PrS	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
iPrS	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
Ph	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
2-Pi	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
3-Pi	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
4-Pi	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
1-Tz	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
1-Pz	H	CF ₃ S	H	=C(H)-	0
H	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
F			H	=C(H)-	0
Cl			H	=C(H)-	0
Br			H	=C(H)-	0
I			H	=C(H)-	0
Me			H	=C(H)-	0
Et			H	=C(H)-	0
Pr			H	=C(H)-	0
MeO			H	=C(H)-	0
EtO			H	=C(H)-	0
PrO			H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O			H	=C(H)-	0
iPrO			H	=C(H)-	0
MeS			H	=C(H)-	0

Tabela 20

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
EtS	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Cl	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Br	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
I	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Me	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Et	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Pr	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
MeO	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
EtO	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
PrO	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
CF ₃ CH ₂ O	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
iPrO	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
Ph	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	1
H	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 21

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0

Tabela 22

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Cl	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Br	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
I	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Me	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Et	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Pr	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeO	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtO	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrO	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrO	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeS	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtS	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrS	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrS	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Ph	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CF ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
H	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 23

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 24

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0

Tabela 25

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Cl	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Br	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
I	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Me	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Et	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Pr	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrO	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrS	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
Ph	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CF ₂ CH ₂ CH ₂ O-		H	=C(H)-	0
H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 26

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 27

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
F	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
Ph	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
2-Pi	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
3-Pi	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
4-Pi	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Tz	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0
1-Pz	-OCH ₂ CH ₂ CF ₂ -		H	=C(H)-	0

Tabela 28

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CH ₃ OCH ₂	tBu	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	tBu	H	H	=C(H)-	0
MeS(O)	tBu	H	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	tBu	H	H	=C(H)-	0
EtS(O)	tBu	H	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	tBu	H	H	=C(H)-	0
PrS(O)	tBu	H	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	tBu	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	tBu	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	tBu	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	tBu	H	H	=C(H)-	0
CF ₃	tBu	H	H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
MeS(O)	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
EtS(O)	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
PrS(O)	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=C(H)-	0
CF ₃	CF ₃	H	H	=C(H)-	0

Tabela 29

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CH ₃ OCH ₂	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
MeS(O)	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
EtS(O)	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
PrS(O)	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CF ₃	CF ₃ O	H	H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃	CF ₃	H	H	=N-	0

Tabela 30

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CH ₃ OCH ₂	H	tBu	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	H	tBu	H	=C(H)-	0
MeS(O)	H	tBu	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	H	tBu	H	=C(H)-	0
EtS(O)	H	tBu	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	H	tBu	H	=C(H)-	0
PrS(O)	H	tBu	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	H	tBu	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	H	tBu	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	H	tBu	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	H	tBu	H	=C(H)-	0
CF ₃	H	tBu	H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeS(O)	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtS(O)	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrS(O)	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	H	CF ₃	H	=C(H)-	0
CF ₃	H	CF ₃	H	=C(H)-	0

Tabela 31

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CH ₃ OCH ₂	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
MeS(O)	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
EtS(O)	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
PrS(O)	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
iPrS(O)	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CF ₃	H	CF ₃ O	H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	tBu	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	tBu	H	H	=N-	0
MeS(O)	tBu	H	H	=N-	0
MeS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
EtS(O)	tBu	H	H	=N-	0
EtS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
PrS(O)	tBu	H	H	=N-	0
PrS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ S	tBu	H	H	=N-	0
iPrS(O)	tBu	H	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃	tBu	H	H	=N-	0

Tabela 32

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
H	tBu	H	H	=N-	0
F	tBu	H	H	=N-	0
Cl	tBu	H	H	=N-	0
Br	tBu	H	H	=N-	0
I	tBu	H	H	=N-	0
Me	tBu	H	H	=N-	0
Et	tBu	H	H	=N-	0
Pr	tBu	H	H	=N-	0
MeO	tBu	H	H	=N-	0
EtO	tBu	H	H	=N-	0
PrO	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	tButBu	H	H	=N-	0
iPrO	tBu	H	H	=N-	0
MeS	tBu	H	H	=N-	0
EtS	tBu	H	H	=N-	0
PrS	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	tBu	H	H	=N-	0
iPrS	tBu	H	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O			H	=C(H)-	0
MeS(O)			H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂			H	=C(H)-	0
EtS(O)			H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂			H	=C(H)-	0

Tabela 33

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
PrS(O)	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS(O)	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃	-CF ₂ OCF ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
F	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Cl	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Br	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
I	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Me	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Et	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
Pr	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeO	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtO	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrO	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ O	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrO	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS(O)	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0

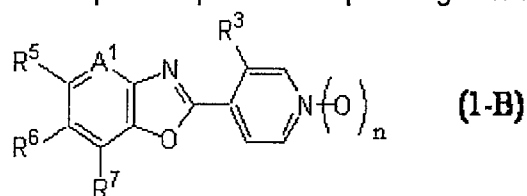
Tabela 34

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
EtS	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS(O)	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS(O)	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPr	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS(O)	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
CF ₃	-OC(CH ₃) ₂ CH ₂ -		H	=C(H)-	0
H	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
F	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
Cl	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
Br	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
I	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
Me	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
Et	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
Pr	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
CH ₃ OCH ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeO	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtO	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrO	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0

Tabela 35

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	n
CHF ₂ CH ₂ O	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ O	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrO	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeS	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeS(O)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
MeS(O) ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtS	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtS(O)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
EtS(O) ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrS	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrS(O)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
PrS(O) ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
CHF ₂ CH ₂ S	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃ CH ₂ S	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPr	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrS(O)	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
iPrS(O) ₂	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0
CF ₃	-CH ₂ C(CH ₃) ₂ O-		H	=C(H)-	0

O composto representado pela seguinte fórmula (1-B):



Na fórmula acima (1-B), substituintes usados para R³, R⁵, R⁶, R⁷, A¹ e n estão disponíveis nas combinações mostradas nas seguintes tabela

5 36 a tabela 42.

Tabela 36

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
H	CH ₃	H	H	=N-	0
F	CH ₃	H	H	=N-	0
Cl	CH ₃	H	H	=N-	0
Br	CH ₃	H	H	=N-	0
I	CH ₃	H	H	=N-	0
Me	CH ₃	H	H	=N-	0
Et	CH ₃	H	H	=N-	0
Pr	CH ₃	H	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	CH ₃	H	H	=N-	0
MeO	CH ₃	H	H	=N-	0
EtO	CH ₃	H	H	=N-	0
PrO	CH ₃	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	CH ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	CH ₃	H	H	=N-	0
iPrO	CH ₃	H	H	=N-	0
MeS	CH ₃	H	H	=N-	0
MeS(O)	CH ₃	H	H	=N-	0
MeS(O) ₂	CH ₃	H	H	=N-	0
EtS	CH ₃	H	H	=N-	0
EtS(O)	CH ₃	H	H	=N-	0
EtS(O) ₂	CH ₃	H	H	=N-	0
PrS	CH ₃	H	H	=N-	0
PrS(O)	CH ₃	H	H	=N-	0
PrS(O) ₂	CH ₃	H	H	=N-	0

Tabela 37

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
CHF ₂ CH ₂ S	CH ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	CH ₃	H	H	=N-	0
iPrS	CH ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O)	CH ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	CH ₃	H	H	=N-	0
CF ₃	CH ₃	H	H	=N-	0
H	tBu	H	H	=N-	0
F	tBu	H	H	=N-	0
Cl	tBu	H	H	=N-	0
Br	tBu	H	H	=N-	0
I	tBu	H	H	=N-	0
Me	tBu	H	H	=N-	0
Et	tBu	H	H	=N-	0
Pr	tBu	H	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	tBu	H	H	=N-	0
MeO	tBu	H	H	=N-	0
EtO	tBu	H	H	=N-	0
PrO	tBu	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	tBu	H	H	=N-	0
iPrO	tBu	H	H	=N-	0
MeS	tBu	H	H	=N-	0
MeS(O)	tBu	H	H	=N-	0
MeS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0

Tabela 38

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
EtS	tBu	H	H	=N-	0
EtS(O)	tBu	H	H	=N-	0
EtS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
PrS	tBu	H	H	=N-	0
PrS(O)	tBu	H	H	=N-	0
PrS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ S	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	tBu	H	H	=N-	0
iPrS	tBu	H	H	=N-	0
iPrS(O)	tBu	H	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	tBu	H	H	=N-	0
CF ₃	tBu	H	H	=N-	0
H	CF ₃	H	H	=N-	0
F	CF ₃	H	H	=N-	0
Cl	CF ₃	H	H	=N-	0
Br	CF ₃	H	H	=N-	0
I	CF ₃	H	H	=N-	0
Me	CF ₃	H	H	=N-	0
Et	CF ₃	H	H	=N-	0
Pr	CF ₃	H	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
MeO	CF ₃	H	H	=N-	0
EtO	CF ₃	H	H	=N-	0
PrO	CF ₃	H	H	=N-	0

Tabela 39

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
CHF ₂ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrO	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
MeS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
EtS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
PrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O)	CF ₃	H	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	CF ₃	H	H	=N-	0
CF ₃	CF ₃	H	H	=N-	0
H	H	tBu	H	=N-	0
F	H	tBu	H	=N-	0
Cl	H	tBu	H	=N-	0
Br	H	tBu	H	=N-	0
I	H	tBu	H	=N-	0
Me	H	tBu	H	=N-	0

Tabela 40

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
Et	H	tBu	H	=N-	0
Pr	H	tBu	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	H	tBu	H	=N-	0
MeO	H	tBu	H	=N-	0
EtO	H	tBu	H	=N-	0
PrO	H	tBu	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	H	tBu	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	tBu	H	=N-	0
iPrO	H	tBu	H	=N-	0
MeS	H	tBu	H	=N-	0
MeS(O)	H	tBu	H	=N-	0
MeS(O) ₂	H	tBu	H	=N-	0
EtS	H	tBu	H	=N-	0
EtS(O)	H	tBu	H	=N-	0
EtS(O) ₂	H	tBu	H	=N-	0
PrS	H	tBu	H	=N-	0
PrS(O)	H	tBu	H	=N-	0
PrS(O) ₂	H	tBu	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ S	H	tBu	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	tBu	H	=N-	0
iPrS	H	tBu	H	=N-	0
iPrS(O)	H	tBu	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	H	tBu	H	=N-	0
CF ₃	H	tBu	H	=N-	0

Tabela 41

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
H	H	CF ₃	H	=N-	0
F	H	CF ₃	H	=N-	0
Cl	H	CF ₃	H	=N-	0
Br	H	CF ₃	H	=N-	0
I	H	CF ₃	H	=N-	0
Me	H	CF ₃	H	=N-	0
Et	H	CF ₃	H	=N-	0
Pr	H	CF ₃	H	=N-	0
CH ₃ OCH ₂	H	CF ₃	H	=N-	0
MeO	H	CF ₃	H	=N-	0
EtO	H	CF ₃	H	=N-	0
PrO	H	CF ₃	H	=N-	0
CHF ₂ CH ₂ O	H	CF ₃	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ O	H	CF ₃	H	=N-	0
iPrO	H	CF ₃	H	=N-	0
MeS	H	CF ₃	H	=N-	0
MeS(O)	H	CF ₃	H	=N-	0
MeS(O) ₂	H	CF ₃	H	=N-	0
EtS	H	CF ₃	H	=N-	0
EtS(O)	H	CF ₃	H	=N-	0
EtS(O) ₂	H	CF ₃	H	=N-	0
PrS	H	CF ₃	H	=N-	0
PrS(O)	H	CF ₃	H	=N-	0
PrS(O) ₂	H	CF ₃	H	=N-	0

Tabela 42

R ³	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ¹	n
CHF ₂ CH ₂ S	H	CF ₃	H	=N-	0
CF ₃ CH ₂ S	H	CF ₃	H	=N-	0
iPrS	H	CF ₃	H	=N-	0
iPrS(O)	H	CF ₃	H	=N-	0
iPrS(O) ₂	H	CF ₃	H	=N-	0
CF ₃	H	CF ₃	H	=N-	0

A composição da presente invenção compreende o composto ativo presente como um ingrediente ativo.

A composição da presente invenção pode compreender uma espécie do composto ativo simples presente, ou duas ou mais espécies dos compostos ativos presentes. A composição da presente invenção de preferência compreende uma ou mais e três ou menos espécies dos compostos ativos presentes.

Em geral, a composição da presente invenção compreende veículos e similares como descrito mais tarde, e eles podem ser uma preparação na forma de agroquímicos ou fármacos de animal.

A composição da presente invenção pode ser preparada, por exemplo, as seguintes formulações de acordo com métodos conhecidos tal como dissolução ou dispersão do composto ativo presente em um veículo líquido adequado, misturação ou adsorção do composto ativo presente com ou em um veículo sólido adequado ou base de pomada, ou misturação ou dispersão do composto ativo presente com ou em um veículo gasoso adequado.

Exemplos das formulações incluem uma emulsão, um agente líquido aquoso, uma microemulsão, um agente escoável, um agente oleoso, um pó umectável, um pó umectável granulado, um pó, um grânulo, um microgrânulo, um agente de revestimento de semente, um agente de imersão de semente, uma substância de fumegação, um comprimido, uma microcápsula, um spray, um aerossol, uma preparação de dióxido de carbono, agentes de vaporização aquecidos tais como uma espiral de mosquito, uma esteira de mosquito elétrica ou um líquido de mosquito elétrico, um agente de

EW, uma pomada, uma isca tóxica, uma cápsula, um pélete, uma película, uma injeção, uma embrocção, uma preparação de resina e um xampu.

Durante a preparação da presente composição, agentes auxiliares para as formulações tal como um emulsificador, um agente de suspensão, um agente de espalhamento, um penetrante, um agente de umectação, um espessante, um estabilizador, um fixador, um aglutinante, um dispersante, ou um colorante podem ser adicionados, quando necessário.

A composição da presente invenção em geral compreende de 0,01% a 95% em peso do composto ativo presente.

Exemplos do veículo líquido incluem: as substâncias listadas na lista de EPA (Lista N^{os}. 4A e 4B); água; alcoóis (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico, álcool n-propílico, álcool isopropílico, álcool butílico, álcool hexílico, álcool benzílico, etileno glicol, propileno glicol, fenoxietanol, etc.); cetonas (por exemplo, acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, ciclohexanona, etc.); éteres (por exemplo, éter de di-isopropila, 1,4-dioxano, tetra-hidrofurano, éter de monometila de etileno glicol, éter de dimetila de etileno glicol, éter de dimonometila de etileno glicol, éter de monometila de propileno glicol, diéter de monometila de propileno glicol, 3-metóxi-3-metil-1-butanol, etc.); hidrocarbonetos alifáticos (por exemplo, hexano, ciclo-hexano, querosene, óleo de carvão, óleo de queima, óleo de máquina, etc.); hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, tolueno, xileno, etilbenzeno, dodecilbenzeno, fenil xilil etano, solvente nafta, metilnaftaleno, etc.); hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, diclorometano, tricloroetano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, etc.); amidas de ácido (por exemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-octilpirrolidona, etc.); ésteres (por exemplo, lactato de butila, acetato de etila, acetato de butila, miristato de isopropila, oleato de etila, adipato de di-isopropila, adipato de di-isobutila, acetato de éter de monometila de propileno glicol, éster de glicerina de ácido graxo, γ -butirolactona, etc.); nitrilas (por exemplo, acetonitrila, isobutironitrila, propionitrila, etc.); carbonatos (por exemplo, carbonato de propileno, etc.); e óleos vegetais (por exemplo, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de linhaça, óleo de coco, óleo de copra, óleo de a-

mendoim, óleo de germe de trigo, óleo de amêndoa, óleo de gergelim, óleo mineral, óleo de alecrim, óleo de gerânio, óleo de colza, óleo de rama de algodão, óleo de milho, óleo de açafrão, óleo de laranja, etc.). Na preparação mencionada acima, apenas um tipo de veículo líquido pode ser usado, ou dois ou mais tipos de veículos líquidos podem também ser usados. De preferência, um ou mais tipos a três ou menos tipos de veículos líquidos são usados. Quando dois ou mais tipos dos veículos líquidos são usados, os veículos líquidos podem ser misturados em uma razão apropriada e podem então ser usados, dependendo do uso pretendido e similares.

Exemplos do veículo sólido (diluyente/espessante) incluem: as substâncias listadas na lista de EPA (Lista N^{os} 4A e 4B); e micropós e grãos tais como farinhas vegetais (por exemplo, farinha de soja, farinha de tabaco, farinha de trigo, farinha de madeira, etc.); pós minerais (por exemplo, argila tal como argila de caulim, argila de Fubasami, bentonita ou argila de ácido japonês; talco tal como pó de talco ou pó de Roseki; sílica, tal como terra diatomácea ou pó de mica; etc.); óxido de silício hidratado sintético; alumina; talco; cerâmica; outros minerais inorgânicos (sericita, quartzo, enxofre, carvão ativado, carbonato de cálcio, sílica hidratada, etc.); e fertilizantes químicos (sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, ureia, cloreto de amônio). Na preparação mencionada acima, apenas um único tipo do veículo sólido pode ser usado, ou dois ou mais tipos dos veículos sólidos podem também ser usados. De preferência, um ou mais tipos a três ou menos tipos dos veículos sólidos são usados. Quando dois ou mais tipos dos veículos sólidos são usados, os veículos sólidos podem ser misturados a uma razão apropriada e podem ser então usados, dependendo do uso pretendido e similares.

Exemplos do veículo gasoso incluem as substâncias descritas na lista de EPA (Lista N^{os}. 4A e 4B), fluorocarboneto, gás butano, LPG (gás de petróleo liquefeito), éter de dimetila, e dióxido de carbono. Na preparação mencionada acima, apenas um único tipo do veículo gasoso pode ser usado, ou dois ou mais tipos dos veículos gasosos podem também ser usados. De preferência, um ou mais tipos a três ou menos tipos dos veículos gasosos

são usados. Quando dois ou mais tipos dos veículos gasosos são usados, os veículos gasosos podem ser misturados em uma razão apropriada e podem ser então usados, dependendo do uso pretendido e similares. Pode também ser usado em combinação com o veículo líquido.

- 5 Exemplos da base de pomada incluem: as substâncias descritas na lista de EPA (Lista N^{os} 4A e 4B); polietileno glicol; pectina; álcool poli-hídrico ésteres de ácidos graxos superiores, tal como monoestearato de glicerina; derivados de celulose tal como metilcelulose; alginato de sódio; álcool superior; álcool poli-hídrico tal como glicerina; vaselina; petrolato branco;
- 10 parafina líquida; banha; vários tipos de óleos vegetais; lanolina; lanolina anidra; óleo hidrogenado; e resinas. Na preparação mencionada acima, apenas um único tipo de base de pomada pode ser usado, ou dois ou mais tipos das bases de pomada podem também ser usados. De preferência, um ou mais tipos a três ou menos tipos das bases de pomada são usados. Quando dois
- 15 ou mais tipos das bases de pomada são usados, as bases de pomada podem ser misturadas a uma razão apropriada e podem ser então usadas, dependendo do uso pretendido e similares. De outra maneira, os tensoativos como descritos abaixo podem ser adicionados ao medicamento, e podem então ser usados.

- 20 No medicamento, um tensoativo pode ser usado como um emulsificador, um agente de espalhamento, um penetrante, um dispersante, ou similares.

- Exemplos de tal tensoativo incluem tensoativos não iônicos e aniônicos tais como: sabões; éster de alquil aril polioxietileno [por exemplo,
- 25 Noigen (marca registrada), EA142 (marca registrada), fabricado pela Dai-Ich Kogyo Seiyaku Co., Ltd; Nonal (marca registrada), fabricado pela Toho Chemical Industry Co., Ltd.]; sulfatos de alquila [por exemplo, Emal 10 (marca registrada), Emal 40 (marca registrada), fabricado pela Kao Corporation]; sulfonatos de alquilbenzeno [por exemplo, Neogen (marca registrada), Neogen T (marca registrada), fabricado pela Dai-Ichi Kogyo Seiyaku Co., Ltd.; Neoperex, fabricado pela Kao Corporation]; éteres de polietileno glicol [por
- 30 exemplo, Nonipol 85 (marca registrada), Nonipol 100 (marca registrada),

Nonipol 160 (marca registrada), fabricado pela Sanyo Chemical Industries Ltd.]; éteres de alquila de polioxietileno [por exemplo, Noigen ET-135 (marca registrada), fabricado pela Dai-Ich Kogyo Seiyaku Co., Ltd.]; polímeros por blocos de polioxietileno-polioxipropileno [por exemplo, Newpol PE-64 (marca registrada), Sanyo Chemical Industries Ltd.]; ésteres de álcool poli-hídrico [por exemplo, Tween 20 (marca registrada), Tween 80 (marca registrada), fabricado pela Kao Corporation]; sulfossuccinatos de alquila [por exemplo, Sanmorin OT20 (marca registrada), Sanyo Chemical Industries Ltd.; Newkalgen EX70 (marca registrada), Takemoto Yushi K.K.]; sulfonatos de alquil naftaleno [por exemplo, Newkalgen WG-1 (marca registrada), Takemoto Yushi K.K.]; e sulfonatos de alquenila [por exemplo, Sorpol 5115 (marca registrada), Toho Chemical Co., Ltd.]. Um ou mais tipos de (de preferência um ou mais tipos a três ou menos tipos de) tais tensoativos podem ser misturados em uma razão apropriada e podem ser então usados.

Outros exemplos específicos do agente de auxiliar para o medicamento incluem caseína, gelatina, açúcares (amida, goma arábica, derivado de celulose, ácido algínico etc.), um derivado de lignina, bentonita, um polímero solúvel em água (álcool polivinílico, polivinilpirrolidona, ácidos poli-acrílicos, etc.), PAP (fosfato de isopropila ácido), BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), e BHA (uma mistura de 2-terc-butil-4-metoxifenol e 3-terc-butil-4-metoxifenol).

A composição da presente invenção pode também compreender um inseticida, um acaricida, um nematicida, um microbicida, um agente de hormônio de planta, um agente de controle de crescimento de planta, um herbicida, um agente sinérgico ou um antídoto, além do composto ativo presente.

O teor do composto ativo presente na composição da presente invenção é em geral 0,01% a 95% em peso, de preferência cerca de 0,1% a 90% em peso, e mais de preferência cerca de 5% a 70% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção.

Especificamente, quando a composição da presente invenção está na forma de uma emulsão, um agente líquido, um pó umectável, ou um

grânulo, pó umectável, o teor do composto ativo presente é em geral cerca de 1% a 90% em peso, e de preferência cerca de 5% a 50% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção. Quando a composição da presente invenção está na forma de um agente oleoso ou um agente em pó, o teor do composto ativo presente é em geral cerca de 0,1% a 50% em peso, e de preferência cerca de 0,1% a 20% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção. Quando a composição da presente invenção está na forma de um agente de grânulo, o teor do composto ativo presente é em geral cerca de 0,1% a 50% em peso, e de preferência cerca de 0,5% a 20% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção.

O teor do outor ingrediente ativo agrícola (por exemplo, um inseticida, um herbicida, um acaricida e/ou um microbicida) misturado na composição da presente invenção é de preferência cerca de 1% a 80% em peso, e mais de preferência cerca de 1% a 20%, com base na quantidade total da composição da presente invenção.

O teor de um aditivo diferente do ingrediente ativo difere dependendo do tipo ou do teor de um ingrediente ativo agrícola, da formulação de um medicamento, e similares. É em geral cerca de 0,001% a 99,9% em peso, e de preferência cerca de 1% a 99% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção. Por exemplo, um tensoativo pode ser adicionado em uma percentagem de em geral cerca de 1% a 20% em peso, e de preferência cerca de 1% a 15% em peso; um agente escoável pode ser adicionado em uma percentagem de cerca de 1% a 20% em peso; e um veículo pode ser adicionado em uma percentagem de cerca de 1% a 90% em peso, e de preferência cerca de 1% a 70% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção. Quando a composição da presente invenção está na forma de um agente líquido, um tensoativo pode ser adicionado em uma percentagem de em geral 1% a 20% em peso, e de preferência cerca de 1% a 10% em peso, e água pode ser adicionada em uma percentagem de cerca de 20% a 90% em peso, com base na quantidade total da composição da presente invenção. Além do mais, uma emul-

são, um pó umectável, um grânulo pó umectável, ou similares podem ser aproximadamente estendidos com água ou similares (por exemplo, cerca de 100 a 5.000 vezes) antes do uso, e podem ser então difundidos.

- Exemplos típicos do inseticida, acaricida, nematicida, microbicida, agente de hormônio de planta, agente de controle de crescimento, herbicida, agente sinérgico, e antídoto serão dados abaixo.

Exemplos dos inseticidas incluem os seguintes compostos:

(1) Compostos Organofosforosos

- acefato, fosfeto de alumínio, butatíofos, cadusafos, cloretoxífos, clorfenvinfos, clorpirífos, clorpirífos-metila, cianofos: CYAP, diazinon, éter de diclorodi-isopropila, diclofention: ECP, diclorvos: DDVP, dimetoato, dimetilvinfos, dissulfoton, EPN, etion, etoprofos, etrimfos, fention: MPP, fenitrothion: MEP, fostiazato, formotion, fosfeto de hidrogênio, isofenfos, isoxation, malation, messulfenfos, metidation: DMTP, monocrotofos, naled: BRP, oxideprofos: ESP, paration, fosalono, phosmet: PMP, pirimífos-metila, piridafention, quinalfos, fentoato: PAP, profenofos, propafos, protiofos, piraclorfos, salition, sulprofos, tebupirimfos, temefos, tetraclorvinfos, terbufos, tiometon, triclorfon: DEP, vamidotion, forato, cadusafos e similares;

(2) Compostos de carbamato

- alanicarb, bendiocarb, benfuracarb, BPMC, carbarila, carbofurano, carbossulfano, cloetocarb, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, fenoxicarb, furatiocarb, isoprocarb: MIPC, metolcarb, metomila, metiocarb, NAC, oxamila, pirimicarb, propoxur: PHC, XMC, tiodicarb, xililcarb, aldicarb e similares;

(3) Compostos piretroides sintéticos

- acrinatrina, aletrina, benflutrina, beta-ciflutrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, cialotrina, cipermetrina, deltametrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, fenvalerato, flucitrinato, flufenoprox, flumetrina, fluvalinato, halfenprox, imiprotrina, permetrina, praletrina, piretrins, resmetrina, sigma-cipermetrina, silafluofen, teflutrina, tralometrina, transflutrina, tetrametrina, fenotrina, cifenotrina, alfa-cipermetrina, zeta-cipermetrina, lambda-cialotrina, gama-cialotrina, furametrina, tau-fluvalinato, metoflutrina, proflutri-

na, dimeflutrina, (EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)benzila, (EZ)-(1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-prop-1-enilciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-metilbenzila, (1RS,3RS;1RS,3SR)-2,2-dimetil-3-(2-metil-1-propenil)ciclopropanocarboxilato de 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(metoximetil)benzila e similares;

(4) Compostos de nereistoxina

cartap, benssultap, tiociclam, monossultap, bissultap e similares;

(5) Compostos neonicotinoides

10 imidaclopride, nitenpiram, acetamipride, tiametoxam, tiaclopride, dinotefurano, clotianidin e similares;

(6) Compostos de benzoilureia

clorofluazuron, bistrifluron, diafentiuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, teflubenzuron, triflumuron, triazuron e similares;

(7) Compostos de Fenilpirazol

acetoprol, etiprol, fipronila, vaniliprol, piriprol, pirafluprol e similares;

(8) Inseticidas de toxina Bt

20 Esporos frescos derivados de *Bacillus thuringiensis*, toxinas cristalinas geradas a partir das mesmas, e misturas dos mesmos;

(9) Compostos de hidrazina

cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida e similares;

25 (10) Compostos de organocloro

aldrina, dieldrina, dienoclor, endossulfan, metoxiclor e similares;

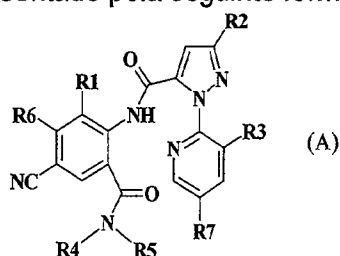
(11) Inseticidas naturais

óleo de máquina, sulfato de nicotina;

(12) Outros tipos de inseticidas

30 avermectin-B, bromopropilato, buprofezin, clorfenapir, ciromazina, D-D(1,3-dicloropropeneo), emamectin-benzoato, fenazaquin, flupirazofos, hidropreno, metopreno, indoxacarb, metoxadiazona, milbemycin-A, pime-

trozina, piridalila, piriproxifen, spinosad, sulfluramida, tolfenpirada, triazamato, flubendiamida, lepimectina, ácido arsênico, benclotiaz, cianamida de cálcio, polissulfeto de cálcio, clorodano, DDT, DSP, flufenerim, flonicamida, flurimfen, formetanato, metam-amônio, metam-sódio, brometo de metila, oleato de potássio, protrifenbuto, espiromesifen, enxofre, metaflumizona, espirote-
 5 tramato, pirifluquinazona, spinetoram, clorantraniliprol, tralopirila, e um composto representado pela seguinte fórmula (A):



em que R1 representa Me, Cl, Br, ou F,
 R2 representa F, Cl, Br, C1-C4 haloalquila, ou C1-C4 haloalcóxi,
 10 R3 representa F, Cl, ou Br,
 R4 representa H, um ou mais átomos de halogênios, C1-C4 alquila opcionalmente substituída com CN, SMe, S(O)Me, S(O)₂Me e OMe, C3-C4 alquenila, C3-C4 alquinila, ou C3-C5 cicloalquilalquila,
 R5 representa H ou Me,
 15 R6 representa H, F, ou Cl, e
 R7 representa H, F, ou Cl.

Exemplos dos acaricidas (ingredientes ativos acaricidas) incluem acequinocila, amitraz, benzoximato, bifenaato, bromopropilato, quinometionato, clorobenzilato, CPCBS (clorfenson), clofentezina, ciflumetofen, celtano (dicofol), etoxazol, óxido de fenbutatin, fenotiocarb, fenpiroximato, fluacripirim, fluproxifen, hexitiazox, propargita: BPPS, polinactinas, piridabeno, pirimidifeno, tebufenpirad, tetradifon, espiroclorfen, espiromesifen, espirotetramat, amidoflumet, cienopirafen e similares, e

exemplos dos nematocidas (ingredientes ativos nematocidas) incluem DCIP, fostiazato, cloridrato de levamisol, metilisotiocianato; morantel tartarato, e imiciafos.

Exemplos dos fungicidas incluem:

compostos fungicida à base de azol tais como propiconazol, pro-
tioconazol, triadimenol, procloraz, penconazol, tebuconazol, flusilazol, dini-
conazol, bromuconazol, epoxiconazol, difenoconazol, ciproconazol, metco-
nazol, triflumizol, tetraconazol, myclobutanil, fenbuconazol, hexaconazol,
5 fluquinconazol, triticonazol, bitercanol, imazalila, e flutriafol;

compostos fungicidas à base de amina cíclica tais como fenpro-
pimorf, tridemorf, e fenpropidin;

compostos fungicidas à base de benzimidazol tais como carben-
dezim, benomila, tiabendazol, e tiofanato-metila;
10 procimidona; ciprodinila; pirimetanila; dietofencarb;tiuram; fluazi-
nam; mancozeb; iprodiona; vinclozolin; clorotalonila; captan; mepanipirim;
fenpiclonila; fludioxonila; diclofluaniid; folpet; cresoxim-metila; azoxistrobin;
trifloxistrobin; fluoxastrobin; picoxistrobin; piraclostrobin; dimoxistrobin; piri-
bencarb; espiroxamina; quinoxifen; fenhexamida; famoxadona; fenamidona;
15 zoxamida; etaboxam; amisulbrom; iprovalicarb; bentiavalicarb; ciazofamid;
mandipropamid; boscalid; pentiopirad; metrafenona; fluopiran; bixafen; ciflu-
fenamid, e proquinazid.

Exemplos dos herbicidas incluem:

(1) Compostos herbicidas à base de ácido fenóxi graxo
20 tais como 2,4-PA, MCP, MCPB, fenotiol, mecoprop, fluroxipir, tri-
clopil, clomeprop, e naproanilida;

(2) Compostos herbicidas à base de ácido benzoico
tais como 2,3,6-TBA, dicamba, clopiralid, picloram, aminopirialid,
quinclorac, e quinmerac;

25 (3) Compostos herbicidas à base de ureia
tais como diuron, linuron, clortoluron, isoproturon, fluometuron,
isouron, tebutiuron, metabenzthiazuron,cumiluron, daimuron, e metil-
daimuron;

(4) Compostos herbicidas à base de triazina
30 tais como atrazina, ametonin, cianazina, simazina, propazina, si-
metrin, dimetametrin, prometrin, metribuzin, e triaziflam;

(5) Compostos herbicidas à base de bupiridínio

tais como paraquat e diquat;

(6) Compostos herbicidas à base de hidroxibenzonitrila

tais as bromoxinila e ioxinila;

(7) Compostos herbicidas à base de dinitroanilina

5 tais como pendimetalin, prodiamina, e trifluralin;

(8) Compostos herbicidas à base de fósforo orgânico

tais como amiprofos-metila, butamifos, bensulida, piperofos, anilofos, glifosato, glufosinato, e bialafos;

(9) Compostos herbicidas à base de carbamato

10 tais como di-alato, tri-alato, EPTC, butilato, bentiocarb, esprocarb, molinato, dimepiperato, swep, cloroprofam, fenmedifam, fenisofam, piributicarb, e asulam;

(10) Compostos herbicidas à base de amida de ácido

tais como propania, propizamida, bromobutida, e etobenzanid;

15 (11) Compostos herbicidas à base de cloroacetanilida

tais como acetoclor, alaclor, butaclor, dimetenamid, propaclor, metazaclor, metolaclor, pretilaclor, tenilclor, e petoxamid;

(12) Compostos herbicidas à base de difenila

20 tais como acifluorfen-sodium, bifenox, oxifluorfen, lactofen, fomesafen, clometoxinila, e aclonifen;

(13) Compostos herbicidas à base de imida cíclica

tais como oxadiazon, cinidon-etila, carfentrazona-etila, surfentrazona, flumiclorac-pentila, flumioxazin, piraflufen-etila, oxadiargila, pentoxazona, flutiacet-metila, butafenacila, e benzfendizona;

25 (14) Compostos herbicidas à base de pirazol

tais como benzofenap, pirazolato, pirazoxifen, topramezona, e pirasulfotol;

(15) Compostos herbicidas à base de tricetona

30 tais como isoxaflutol, benzobiciclon, sulcotriona, mesotriona, tembotriona, e tefuriltriona;

(16) Compostos herbicidas à base de ácido ariloxifenoxipropiôni-

co

tais como clodinafop-propargila, ci-halofop-butila, diclofop-metila, fenoxaprop-etila, fluazifop-butila, haloxifop-metila, quizalofop-etila, e metamifop;

(17) Compostos herbicidas à base de oxima de triona

5 tais como aloxidim-sódio, setoxidim, butoxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, tepraloxidim, tralcoxidim, e profoxidim;

(18) Compostos herbicidas à base de sulfonilureia

 tais como clorenxofreon, sulfometuron-metila, metsulfuron-metila, clorimuron-etila, tribenuron-metila, triasulfuron, benensulfuron-metila, 10 tifensulfuron-metila, pirazosulfuron-etila, primisulfuron-metila, nicosulfuron, amidosulfuron, cinosulfuron, imazosulfuron, rimsulfuron, halosulfuron-metila, prosulfuron, etametsulfuron-metila, triflusulfuron-metila, flazasulfuron, ciclosulfamuron, flupirsulfuron, sulfosulfuron, azimsulfuron, etoxisulfuron, oxasulfuron, iodosulfuron-metil-sódio, foramsulfuron, mesosulfuron-metila, trifloxisulfuron, 15 tritosulfuron, ortossulfamuron, flucetosulfuron, e 1-(2-cloro-6-propilimidazo[1,2-a]piridazin-3-ilsulfonil)-3-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)ureia;

(19) Compostos herbicidas à base de imidazolinona

 tais como imazametabenz-metila, imazametapir, imazamox, imazapir, imazaquin, e imazetapir;

20 (20) Compostos herbicidas à base de sulfonamida

 tais como flumetsulam, metosulam, diclosulam, florasulam, cloransulam-metila, penoxsulam, e piroxsulam;

(21) Compostos herbicidas à base de ácido pirimidiniloxibenzoico

25 tais como piritiobac-sódio, bispiribac-sódio, piriminobac-metila, piribenzoxim, piriftalid, e pirimisulfan;

(22) Outros compostos herbicidas

 tais bentazon, bromacila, terbacila, clortiamid, isoxaben, dinoseb, amitrol, cinmetilin, tridifano, dalapon, diflufenzopir-sódio, ditiopir, tiazopir, flucarbazona-sódio, propoxicarbazona-sódio, mefenacet, flufenacet, fentrazamida, 30 cafenstrol, indanofan, oxaziclomefona, benfuresato, ACN, piridato, cloridazon, norflurazon, flurtamona, diflufenican, picolinafen, beflubutamid, clo-

mazona, amicarbazona, pinoxaden, piraclonila, piroxasulfona, e tiencarbazona-metila.

Exemplos dos reguladores de crescimento de planta:

- 5 himexazol, paclobutrazol, uniconazol-P, inabenfida, prohexadiona-cálcio, aviglicina, 1-naftilacetamida, ácido abscísico, ácido indolbutírico, eticlozato de etila, etefon, cloxifonac, cloromequat, diclorprop, gibberelina, pro-hidrojasmona, benzilaminopurina, forclorfenuron, hidrazida maleica, peróxido de cálcio, mepiquat-cloreto, e 4-CPA (ácido 4-clorofenoxiacético).

Exemplos dos agentes sinérgicos incluem:

- 10 butóxido de piperonila, sesamex, sulfóxido, N-(2-etil-hexil)-8,9,10-trinorborn-5-eno-2,3-dicarboximida (MGK 264), N-declí-imidazol, WARF-antirresistente, TBPT, TPP, IBP, PSCP, iodoto de metila (CH₃I), t-fenilbutenona, dietilmaleato, DMC, FDMC, ETP, e ETN.

Exemplos dos protetores incluem:

- 15 benoxacor, cloquintocet-mexila, ciometrinila, daimuron, dicloromida, fenclorazol-etila, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, mefenpiridietila, MG191, oxabetrinila, allidoclor, isoxadifen-etila, ciprossulfamida, fluxofenim, e anidrido 1,8-naftálico.

- 20 A composição da presente invenção ou o composto ativo presente pode ser usado simultaneamente com agentes para o controle de organismo nocivo tais como organismos de inimigo natural ou micro-organismos de inimigo natural.

Exemplos típicos de tais como organismos de inimigo natural, micro-organismos de inimigo natural, etc. serão dados abaixo.

- 25 *staphilinidae*, *Braconidae*, *Ichneumonidae*, *Pseudanastatus*, *Tenthredinidae*, *Siricidae*, *Orussidae*, *Aphididae*, *Eulophidae*, *Franklinothrips*, *Lycosidae*, *Aphelinidae*, *Tessaratominae*, *Cecidomyiidae*, *Syrphidae*, *Antocoridae*, *Phitoseiidae*, *Chrysopidae*, *Mantidae*, *Coccinelidae*, *Libellulidae*, *Harpalidae*, *Formicidae*, *Beauveria*, *Verticillium*, *Paecilomyces*, fungos de muscardine, nucleopolyhedrovirus, vírus de granulose, vírus de poliedrose citoplásmica, nematódeos entomofílicos, e fungos nematocidas tais como *Pasteuria sp.* e *Monacrosporium sp.*
- 30

Um método de controle de artrópodes-praga, que compreende aplicação de uma quantidade eficaz do composto ativo presente a artrópodes-pragas ou áreas onde artrópodes-pragas vivem é também uma concretização da presente invenção.

- 5 Exemplos de artrópodes-pragas, em que o composto ativo presente tem um efeito, incluem insetos nocivos e acarídeos nocivos. Exemplos específicos são dados:

Pragas de inseto que pertencem a *Hemiptera*, incluindo: *Delphacidae* tais como *Laodelphax striatellus*, *Nilaparvata lugens*, ou *Sogatella furcifera*; *leafhoppers* tais como *Nephotettix cincticeps*, *Nephotettix virescens*, ou *Empoasca onukii*; afídios tais como *Aphis gossypii*, *Myzus persicae*, *Brevicoryne brassicae*, *Aphis spiraecola*, *Macrosiphum euphorbiae*, *Aulacorthum solani*, *Rhopalosiphum padi*, *Toxoptera citricidus*, ou *Hyalopterus pruni*; *Pentatomorpha* tais como *Nezara antennata*, *Riptortus clavetus*, *Leptocorisa chinensis*, *Eysarcoris parvus*, ou *Halyomorpha mista*; moscas brancas tais como *Trialeurodes vaporariorum*, *Bemisia tabaci*, *Dialeurodes citri*, ou *Aleurocanthus spiniferus*; insetos em escala, tais como *Aonidiella aurantii*, *Comstockaspis perniciosus*, *Unaspis citri*, *Ceroplastes rubens*, *Icerya purchasi*, *Planococcus kraunhiae*, *Pseudococcus longispinis*, ou *Pseudaulacaspis pentagona*; moscas *tingis*; percevejos tais como *Cimex lectularius*; *psillas*; e outros;

Pragas de inseto que pertencem a *Lepidoptera*, incluindo: *pyralyds* tais como *Chilo suppressalis*, *Tryporyza incertulas*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Notarcha derogata*, *Plodia interpunctella*, *Ostrinia furnacalis*, *Hel*
 25 *lula undalis*, ou *Pediasia teterrellus*; *Noctuidaetais* como *Spodoptera litura*, *Spodoptera exigua*, *Pseudaletia separata*, *Mamestra brassicae*, *Agrotis ipsilon*, *Plusia nigrisigna*, gênero *Trichoplusia*, gênero *Heliothis*, ou gênero *Helicoverpa*; borboletas-da-couve tais como *Pieris rapae*; tortrixes tais como gênero *Adoxopheys*, *Grapholita molsta*, *Leguminivora glycinivorella*, *Matsumuraes*
 30 *raeses azukivora*, *Adoxophies orana fasciata*, *Adoxophies honmai*, *Homona magnanima*, *Archips fuscocupreanus*, ou *Cidia pomonella*; *Gracillariidae* tais como *Caloptilia theivora* ou *Phyllonorycter ringoneella*; *Carposinidae* tais co-

- mo *Carposina niponensis*; *Lyonetiidae* tais como gênero *Lyonetia*; *Liparidae* tais como gênero *Lymantria* ou gênero *Euproctis*; *Yponomeutidae* tal como *Plutella xilostella*; *Gelechiidae* tais como *Pectinophora gossypiella* ou *Phthorimaea operculella*; *Arctiidae* tal como *Hiphantria cunea*; *Tineidae* tal como
- 5 *Tinea translucens* ou *Tineola bisselliella*; e outros;

Pragas de inseto que pertencem a *Thisanoptera*, incluindo: *thisanopterans* tais como *Frankliniella occidentalis*, *Thrips parvi*, *Scirtothrips dorsalis*, *Thrips tabaci*, ou *Frankliniella intonsa*; e outros;

- Pragas de inseto que pertencem a *Diptera*, incluindo: Mosquito
- 10 tal como *Culex pipiens pallens*, *Culex tritaeniorhynchus*, ou *Culex quinquefasciatus*; gênero *Aedes* tal como *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus*; gênero *Anopheles* tal como *Anopheles sinensis*; *Chironomus*; *Muscidae* tal como *Musca domestica* ou *Muscina stabulans*; *Calliphoridae*; *Sarcophagidae*; *Fanniidae*; *Antomyiidae* tal como *Delia platura* ou *Delia antiqua*; *Agromyzidae* tal
- 15 como *Agromyza oryzae*, *Hidrellia griseola*, *Liriomyza sativae*, *Liriomyza trifolii*, ou *Chromatomyia horticola*; *Carnioidea* tal como *Clorops oryzae*; *Tephritidae* tal como *Dacus cucurbitae* ou *Ceratitis capitata*; *Drosophila*; *Phoridae* tal como *Megaselia spiracularis*; *Psychodidae* tal como *Clogmia albipunctata*; *Simuliidae*; *Tabanidae* tal como *Tabanus trigonus*; *Stomoxys*; e outros;

- 20 Pragas de inseto que pertencem a *Coloptera*, incluindo: gorgulho de raiz de milho tal como *Diabrotica virgifera virgifera* ou *Diabrotica undecimpunctata howardi*; *Scarabaeidae* tal como *Anomala cuprea*, *Anomala rufocuprea*, ou *Popillia japonica*; *Curculionidae* tal como *Sitophilus zeamais*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Callosobruchus chienensis*, *Echinocnemus squameus*, *Antonomus grandis*, ou *Sfenophorus venatus*; *Tenebrionoidea* tal
- 25 como *Tenebrio molitor* ou *Tribolium castaneum*;

- Chrysomelidae* tal como *Oulema oryzae*, *Aulacophora femoralis*, *Phyllotreta striolata*, ou *Leptinotarsa decemlineata*; *Dermestidae* tal como *Antrrenus verbasci* ou *Dermestes maculatus*; *Anobiidae* tal como *Lasiodroma serricornis*; *Epilachna* tal como *Epilachna vigintioctopunctata*; *Scolytidae* tal
- 30 como *Lyctus brunneus* ou *Tomicus piniperda*; *Bostrichidae*; *Ptinidae*; *Cerambycidae* tal como *Anoplophora malasiaca*; *Agriotes spp.*; *Paederus fuscicornis*;

pes, e outros;

Pragas de inseto que pertencem a *Orthoptera*, incluindo: *Locusta migratoria*, *Grillotalpa Africana*, *Oxia yezoensis*, *Oxia japonica*, *Grilloidea*; e outros;

- 5 Pragas de inseto que pertencem a *Siphonaptera*, incluindo *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Pulex irritans*, *Xenopsilla cheopis*, e outros;

- Pragas de inseto que pertencem a *Anoplura*, incluindo *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Dalmalinia ovis*, *Haematopinus suis*, e outros;
- 10

- Pragas de inseto que pertencem a *Himenoptera*, incluindo: *Formicidae* tais como *Monomorium pharaosis*, *Formica fusca japonica*, *Ochetellus glaber*, *Pristomyrmex pungens*, *Pheidol noda*, *Acromyrmex spp.*, *Solenopsis spp.*; *Vespidae*; *Bethylidae*; *Tenthredinidae* tais como *Athalia rosae* ou *Athalia japonica*; e outros;
- 15

Pragas de inseto que pertencem a *Blattariae*, incluindo: *Blattella germanica*, *Periplaneta fuliginosa*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Blatta orientalis*, e outros;

- Pragas de inseto que pertencem a *Acarina*, incluindo: *Tetranychidae* tais como *Tetranychus urticae*, *Tetranychus kanzawai*, *Panonychus citri*, *Panonychus ulmi*, ou gênero *Oligonicus*; *Eriophiidae* tais como *Aculops pelekassi*, *Phyllocoptruta citri*, *Aculops lycopersici*, *Calacarus carinatus*, *Acapilla theavagrans*, *Eriophies chibaensis*, ou *Aculus schlechtendali*; *Tarsonemidae* tais como *Polyphagotarsonemus latus*; *Tenuipalpidae* tal como *Brevipalpus phoenicis*; *Tuckerellidae*; *Ixodidae* tal como *Haemaphysalis longicornis*, *Haemaphysalis flava*, *Dermacentor taiwanicus*, *Ixodes ovatus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis*, *Boophilus microplus*, ou *Rhipicephalus sanguineus*; *Acaridae* tal como *Tirophagus putrescentiae* ou *Tirophagus similis*; *Epidermoptidae* tal como *Dermatophagoides farinae* ou *Dermatophagoides ptrehyssnus*; *Cheiletidae* tal como *Cheiletus eruditus*, *Cheiletus malaccensis*, ou *Cheiletus moorei*; *Dermanyssidae* tal como *Ornitynyssus bacoti*, *Ornitynyssus silvairum*, ou *Dermanyssus gallinae*; *Trombiculidae* tal como *Lepto-*
- 20
- 25
- 30

trombidium akamushi; Arachnida tal como *Chiracanthium japonicum* ou *Latrechus hasseltii*; e outros;

Chilopoda incluindo *Thereuonema hilgendorfi*, *Scolopendra subspinipes*, e outros;

5 *Diplopoda* incluindo *Oxidus gracilis*, *Nedyopus tambanus*, e outros;

Isopoda incluindo *Armadillidium vulgare*, e outros; e

Gastropoda incluindo *Limax marginatus*, *Limax flavus*, e outros.

No método de controle da presente invenção, artrópodes-pragas, em que o composto ativo presente tem um alto efeito, são pragas de inseto que pertencem a *Hemiptera*.

Entre as artrópodes-pragas, um exemplo de praga de inseto para produtos de madeira de lei é *Isoptera*. Exemplos específicos de tal *Isoptera* serão dados abaixo.

15 *Mastotermitidae*, *Termopsidae* [gênero *Zootermopsis*, gênero *Archotermopsis*, gênero *Hodotermopsis*, gênero *Porotermes*, e gênero *Stolotermes*], *Kalotermitidae* [gênero *Kalotermes*, gênero *Neotermes*, gênero *Cryptotermes*, gênero *Incitermes*, e gênero *Glyptotermes*], *Hodotermitidae* [gênero *Hodotermes*, gênero *Microhodotermes*, e gênero *Anacantotermes*],
20 *Rhinotermitidae* [gênero *Reticulitermes*, gênero *Heterotermes*, gênero *Coptotermes*, e gênero *Schedolinitermes*], *Serritermitidae*, e *Termitidae* {gênero *Amitermes*, gênero *Drepanotermes*, gênero *Hopitalitermes*, gênero *Trinervitermes*, gênero *Macrotermes*, gênero *Odontotermes*, gênero *Microtermes*, gênero *Nasutitermes*, gênero *Pericapritermes*, e gênero *Anoplotermes*}.

25 Desses, exemplos específicos de *Isoptera* como um alvo a ser controlado incluem *Reticulitermes speratus*, *Coptotermes formosanus*, *Incisitermes minor*, *Cryptotermes domesticus*, *Odontotermes formosanus*, *Neotermes koshunensis*, *Glyptotermes satsumensis*, *Glyptotermes nakajimai*, *Glyptotermes fuscus*, *Glyptotermes kodamai*, *Glyptotermes kushimensis*,
30 *Hodotermopsis japonica*, *Coptotermes quangzhoensis*, *Reticulitermes miyakei*, *Reticulitermes flaviceps amamianus*, *Reticulitermes sp.*, *Nasutitermes takasagoensis*, *Pericapritermes nitobei*, *Sinocapritermes mushae*, *Reticuli-*

termes flavipes, *Reticulitermes hesperus*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes tibialis*, *Heterotermes aureus*, e *Zootermopsis nevadensis*.

Insetos diferentes de *Isoptera* que são nocivos a produtos de madeira de lei incluem insetos coleópteros tais como *Lyctidae*, *Bostrichidae*,

5 *Anobiidae*, e *Cerambycidae*.

O composto ativo presente pode ser usado para controlar artrópodes que parasitam internamente ou externamente em animais vertebrados tais como um ser humano, um bovino, um carneiro, uma cabra, um suíno, uma ave, um cachorro, um gato, e peixe no campo do tratamento de doen-

10 ças de animais e na indústria de animal de criação, de modo a manter a saúde pública. Exemplos de tais organismos nocivos incluem: *Ixodes spp.* tais como *Ixodes scapularis*; *Boophilus spp.* tais como *Boophilus microplus*; *Amblyomma spp.*; *Hyalomma spp.*; *Rhipicephalus spp.* tais como *Rhipicephalus sanguineus*; *Haemaphysalis spp.* tais como *Haemaphysalis longicornis*; *Dermacentor spp.*; *Ornithodoros spp.* tais como *Ornithodoros moubata*; *Dermatophagoides*
15 *gallinae*; *Ornithonyssus silviarum*; *Sarcoptes spp.* tais como *Sarcoptes scabiei*; *Psoroptes spp.*; *Chorioptes spp.*; *Demodex spp.*; *Eutrombicula spp.*; *Aedes spp.* tais como *Aedes albopictus*; *Anopheles spp.*; *Culex spp.*; *Culicoides spp.*; *Musca spp.*; *Hipoderma spp.*; *Gasterophilus spp.*; *Haematobia*
20 *spp.*; *Tabanus spp.*; *Simulium spp.*; *Triatoma spp.*; *Phthiraptera* tais como *Damalinea spp.*, *Linognathus spp.*, ou *Haematopinus spp.*; *Ctenocephalides spp.* tais como *Ctenocephalides felis*; *Xenosilla spp.*; e *Monomorium pharaonis*.

De acordo com o método de controle da presente invenção, o
25 composto ativo presente pode ser diretamente aplicado sem quaisquer outros ingredientes, ou o composto ativo presente pode ser aplicado em combinação com os outros agentes descritos acima tal como um inseticida, um acaricida, um nematicida, ou um microbicida. Alternativamente, o composto ativo presente pode também ser aplicado em combinação com organismos
30 de inimigo natural ou micro-organismos de inimigo natural. Além disso, a composição da presente invenção pode ser usada como o composto ativo presente.

Exemplos das áreas onde as artrópodes-pragas vivem incluem um campo alagado, um campo seco, uma terra de fazenda, uma plantação de chá, uma orquídea, uma terra não agrícola, uma casa, uma bandeja de cultivo de muda, uma caixa de cultivo de muda, um solo de cultivo de muda, uma esteira de cultivo de muda, e um meio de cultura em água em uma fazenda hidropônica.

No método de controle, o composto ativo presente pode ser aplicado a artrópodes-pragas ou áreas onde artrópodes-pragas vivem por permitirem que o composto entre em contato com as artrópodes-pragas ou que levam as artrópodes-pragas a ingerir o composto, de acordo com o mesmo método que no caso de agentes de controle de artrópodes-pragas convencionais.

Exemplos de tal método de aplicação incluem um tratamento por borrifamento, um tratamento de solo, um tratamento de semente e um tratamento de meio de cultura aquoso.

O tratamento por borrifamento é um método de tratamento, que compreende borrifamento de um ingrediente ativo (o composto ativo presente) sobre a superfície de um corpo de planta, por exemplo, de acordo com borrifamento de folhagem ou borrifamento de tronco, ou sobre a própria artrópode-praga, de modo a exibir um efeito de controle nas artrópodes-pragas.

O tratamento do solo é, por exemplo, um método de tratamento, que compreende dar um ingrediente ativo à porção da raiz de uma colheita a ser protegida de modo a diretamente controlar artrópodes-pragas, ou penetrar tal ingrediente ativo para dentro de um corpo de planta para controlar tais artrópodes-pragas.

Exemplos específicos do tratamento do solo incluem um tratamento de orifício de plantação (borrifamento do orifício de plantação e mistura de solo tratada no orifício de plantação), um tratamento de muda (borrifamento de muda, mistura de solo de muda, irrigação de muda, e um tratamento de muda na última parte de um período de cultivo de muda, um tratamento da vala de plantação (borrifamento de vala de plantação e mistura

de solo de vala de plantação), um tratamento de fileira de plantação (borrifamento de fileira de plantação, mistura de solo de fileira de plantação, e borrifamento de fileira de plantação em um período em desenvolvimento), um tratamento de fileira de plantação durante na hora de semeadura (borrifamento de fileira de plantação durante uma hora da semeadura e mistura de solo de fileira de plantação durante uma hora da semeadura), um tratamento total (borrifamento de solo total e mistura de solo total), um tratamento da fileira lateral, um tratamento da superfície de água (aplicação na superfície da água e aplicação na superfície da água depois de alagamento), outros tratamentos de solo por borrifamento (o borrifamento de um agente de grânulo sobre uma folha durante um período em desenvolvimento, o borrifamento do agente para baixo da copa da árvore ou em volta do tronco principal o borrifamento do agente sobre a superfície de solo, mistura de superfície de solo, borrifamento do orifício de plantação, borrifamento da superfície do sulco, e o borrifamento do agente para entre as toras), outros tratamentos de irrigação (irrigação de solo, irrigação em um período de cultivo de semeadura, um tratamento de injeção de agente, irrigação para uma porção de contato do solo, irrigação de gotejamento de agente, e quimigação), um tratamento de caixa de cultivo de muda (borrifamento de caixa de cultivo de muda, irrigação de caixa de cultivo de muda , e o alagamento de uma caixa de cultivo de muda com um líquido de agente), um tratamento de bandeja de cultivo de muda (borrifamento de bandeja de cultivo de muda, irrigação de bandeja de cultivo de muda, e o alagamento de uma bandeja de cultivo de muda com um líquido de agente), um tratamento na sementeira (borrifamento da sementeira, irrigação da sementeira, borrifamento da sementeira de viveiro de mudas alagada , e imersão de viveiro de mudas), um tratamento de misturação do solo da sementeira (misturação do solo da sementeira antes da semeadura antes de cobrir solo em uma hora da semeadura, borrifamento depois de cobrir solo em uma hora da semeadura, e cobrir misturação de solo), e outros tratamentos (mistura de solo da semeadura, arado, mistura de solo da superfície, a mistura de uma porção de gotejamento de chuva de solo, um tratamento da posição da plantação, o borrifamento de um agen-

te de grânulo para inflorescência, e mistura de fertilizante em pasta).

O tratamento de semente é um método de tratamento, que compreende diretamente o tratamento com um ingrediente ativo, sementes, batatas de semente, bulbos, etc. de colheitas a serem protegidas, ou tratamento da vizinhança das mesmas com tal ingrediente ativo, de modo a exibir um efeito de controle nas artrópodes-pragas. Exemplos específicos do tratamento de semente incluem um tratamento por borrifamento, um tratamento por cobertura, um tratamento por imersão, um tratamento por impregnação e um tratamento por aplicação, um tratamento de revestimento de película e um tratamento de revestimento de pélete.

O tratamento de meio de cultura aquoso é, por exemplo, um método de tratamento que compreende tratamento de um meio de cultura aquoso ou similares com um ingrediente ativo a fim de infiltrar o ingrediente ativo a partir da porção raiz de uma colheita a ser protegida para a sua porção interna, de modo a proteger a colheita contra o dano causado por artrópodes-pragas. Exemplos específicos do tratamento de meio de cultura aquosa incluem mistura de meio de cultura aquosa e incorporação de meio de cultura aquosa.

O composto ativo presente pode ser usado como um agente de controle de praga artrópode em terras agrícolas ou não agrícolas, um campo alagado, um gramado, e um pomar.

Quando o composto ativo presente é usado para controlar artrópodes-pragas no campo agrícola, a quantidade de aplicação pode ser amplamente alterada dependendo de um período de aplicação, um sítio de aplicação, um método de aplicação, etc. É em geral de 1 a 10.000 g por 10.000 m². Quando o composto ativo presente é formulado para ser uma emulsão, um pó umectável, um agente escoável, etc., o composto ativo é diluído com água para dar uma concentração de 0,01 a 10.000 ppm. Um agente em pó, um agente de grânulo, ou similares são em geral aplicados como eles se encontram.

O composto ativo presente ou a diluição em água do mesmo pode diretamente ser borrifado para artrópodes-pragas ou plantas, ou pode

também ser submetido ao tratamento do solo.

De outra maneira, o composto ativo presente pode também ser aplicado usando-se uma preparação de resina que é processada na forma de uma folha ou uma corda. A preparação de resina compreendendo o composto ativo presente pode ser torcida em volta das colheitas, pendurada em volta da vizinhança das colheitas, ou espalhável sobre o solo de plantação.

Em alguns casos, o composto ativo presente pode controlar pragas de inseto em uma terra agrícola e similares, onde as "colheitas" como descrito abaixo e similares são cultivados, sem dar efeitos nocivos nas colheitas e similares.

Colheitas: milho, arroz, trigo, cevada, centeio, aveia, sorgo, algodão, soja, amendoim, trigo-mouro, beterraba, semente de colza, girassol, cana-de-açúcar, tabaco, etc.

Vegetais: vegetais de *solanaceous* (beringela, tomate, pimentão-pimenta, batata, etc.), vegetais de *cucurbitaceous* (pepino, abóbora, abobrinha, melancia, melão, etc.), vegetais de *brassicaceous* (rabanete-japonês, nabo, rábano, couve-rábano, repolho-chinês, repolho, mostarda de folha, brócolis, couve-flor, etc.), vegetais de *asteraceous* (bardana, *Chrysanthemum coronarium*, alcachofra, alface, etc.), vegetais de *liliaceous* (cebola da primavera, cebola, alho, asparago), vegetais de *umbelliferous* (cenoura, salsa, aipo, pastinaca, etc.), vegetais de *chenopodiaceous* (espinafre, folhas de beterraba, etc.), vegetais de *lamiaceous* (majericão japonês, hortelã, majericão, etc.), morango, batada-doce, *Dioscorea japonica*, *colocasia antiquorum*, e outros.

Árvores frutíferas; frutas frescas de pomo (maçã, pera, pera-japonesa, "amboyna", marmelo, etc.), frutas carnudas com caroço (pêssego, ameixa, nectarina, *Prunus mume*, *Prunus avium*, damasco, ameixa seca, etc.), frutas cítricas (*Citrus unshiu*, laranja, limão, lima, taranja, etc.), nozes ("malon", nozes, avelãs, amêndoa, verde-pistacho, nozes de caju, nozes macadamia, etc.), frutas com seiva (espécie de mirtilo, oxicoco, amora preta, framboesa, etc.), uva, caquizeiro, azeitona, *Eriobotrya japonica*, banana, café, *Phoenix dactilifera*, *Cocos nucifera*, *Elaeis guineensis*, e outros.

Árvores diferentes de árvores frutíferas; árvore de chá, *Morus alba*, plantas de floração, árvores de rua (freixo, videira, *Benthamidia florida*, eucalipto, *Ginkgo biloba*, lilás, bordo, carvalho, álamo, espécie de alaia japonesa, goma doce de Formosa, plátano, zelkova, tuia, abeto, cicuta japonesa, junípero de agulha, pinheiro, abeto vermelho japonês, e teixo japonês),
 5 *Jatropha*, e outros.

Gramados: capins de gramado (*Zoysia japonica*, *Zoysia tenuifolia*, etc.), capins-de-burro (*Cinodon dactylon*, etc.), capins-penasco (capim para pasto, *Agrostis stolonifera* L., *Agrostis capillaris* L., etc.), gramíneas
 10 (*Kentucky bluegrass*, *Poa trivialis* L., etc.), festuca (*Festuca arundinacea* Schreb., *Festuca rubra*, fetusca-vermelha rasteira, etc.), azevém (azevém australiano, azevém duradouro, etc.), capim de acelga, capim-rabo-de-rato, e outros.

Outros; flores, plantas com folhagem, e outros.

15 As "colheitas" incluem plantas que têm resistência adquirida a herbicidas incluindo inibidores de HPPD tal como isoxaflutol, inibidores de ALS tais como imazetapir e tifenenxofreon metila, inibidores de sintetase de EPSP, inibidores de sintetase de glutamina, inibidores de acetil-CoA carboxilase, bromoxinila, e similares, de acordo com os métodos de reprodução
 20 clássica ou ou tecnologia de recombinação genética.

Exemplos das "colheitas" que têm resistência adquirida de acordo com métodos de reprodução clássica incluem: Clearfield [marca registrada] canola que é resistente a herbicidas imidazolinona tal como imazetapir; e soja de STS é resistente a herbicidas de tipo de inibição de ALS de sulfoniluréia tal como as tifenenxofreon metila.
 25

Do mesmo modo, um exemplo das colheitas que têm resistência adquirida a inibidores de acetil-CoA carboxilase tais como herbicidas de trioxa oxima ou herbicidas de ácido ariloxifenoxipropiônico de acordo com métodos de reprodução clássica é milho de SR.

30 As colheitas que têm resistência adquirida a inibidores de acetil-CoA carboxilase são revelados no Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America (Proc. Natl. Acad. Sci. USA), Vol. 87,

pp. 7175-7179 (1990), e outras publicações. Além do mais, uma carboxilase de acetila-CoA mutante que é resistente a inibidores de acetil-CoA carboxilase é revelada em *Weed Science*, Vol. 53, pp. 728-746 (2005), e outras publicações. Tais genes de carboxilase de acetila-CoA mutante são introduzidos para dentro de uma colheita de acordo com a tecnologia de recombinação genética, ou uma mutação associada com adição de resistência é introduzida para dentro de acetil-CoA carboxilase de uma colheita, de modo a produzir uma colheita que é resistente a inibidores de acetil-CoA carboxilase.

Além do mais, um ácido nucleico introduzido por mutação de substituição, que inclui tecnologia de quimeroplastia (Gura T. 1999. Repairing the Genome's Spelling Mistakes. *Science* 285: 316-318) como um exemplo típico, é introduzido para dentro das células de uma colheita, de modo a levar uma mutação de substituição de aminoácido dirigido ao sítio a um gene de colheita (acetil-CoA carboxilase/alvo de herbicida), desse modo produzindo uma colheita resistente a (inibidor de acetil-CoA carboxilase/herbicida).

Exemplos de tal colheita que tem resistência adquirida como um resultado da tecnologia de recombinação genética incluem variedades de milho resistentes a glifosato e glifosinato. Tais variedades de milho já estavam em escala a venda com marca registradas "RoundupReady" [marca registrada], "Libertilink" [marca registrada], e similares.

As "colheitas" incluem plantas que se tornam capazes de sintetizar toxina seletiva e similares que são conhecidas no gênero *Bacillus* usando-se a tecnologia de recombinação genética.

Exemplos de tal toxina produzida em tais plantas geneticamente modificadas incluem: proteína inseticidas derivadas de *Bacillus cereus* e *Bacillus popilliae*; proteínas inseticidas derivadas de *Bacillus thuringiensis*, incluindo δ -endotoxinas tais como Cry1Ab, Cry1Ac, Cry1F, Cry1Fa2, Cry2Ab, Cry3A, Cry3Bb1 ou Cry9C, VIP1, VIP2, VIP3, VIP3A, ou similares; proteínas inseticidas derivadas de nematódeo; toxinas produzidas por animais, tal como toxina de escorpião, toxina de aranha, toxina de abelha ou neurotoxina específica de inseto; toxinas de fungos filamentosos; lecitina de planta; aglu-

tinina; inibidores de protease tal como um inibidor de tripsina, um inibidor de protease de serina, patatina, cistatina, ou um inibidor de papaína; proteínas de inativação de ribossoma (RIP) tal como ricina, milho-RIP, abrin, rufina, sapolina, ou briodina; enzimas metabólicas de esteroides como 3-
 5 hiroxiesteroide oxidase, ecdiesteroide-UDP-glicosiltransferase, ou colesterol oxidase; inibidores de ecdisona; HMG-CoA reductase; inibidores de canal de ferro tal como inibidor de canal de sódio ou um inibidor de canal de cálcio; esterase de hormônio juvenil; receptores de hormônio diurético; sintetase de estilbeno; sintetase de bibenzila; quitinase; e glucanase.

10 As toxinas produzidas em tais colheitas geneticamente modificadas também incluem toxinas híbridas, toxinas parcialmente deficientes e toxinas modificadas das proteínas inseticidas descritas acima, toxinas híbridas são produzidas por uma nova combinação dos domínios diferentes de tal proteí-
 15 na por adoção de uma técnica recombinante dos diferentes domínios de tal proteína por adoção de uma técnica recombinante. Como a toxina parcialmente deficiente, Cry1Ab, que é deficiente em uma parte da sequência de aminoácidos, é conhecida. Nas toxinas modificadas, um ou mais aminoácidos de uma toxina natural foram substituídos.

Exemplos de tais toxinas e plantas geneticamente modificadas capa-
 20 zes de sintetizar tais toxinas são reveladas nos EP-A-0374753, WO 93/07278, WO 95/34656, EP-A-0427529, EP-A-0451878, WO 03/052073, etc.

As toxinas contidas em tais plantas geneticamente modificadas confe-
 rem às plantas, resistência a, particularmente, pragas de inseto que pertencem a Coleoptera, pragas de inseto que pertencem a Diptera, e pragas de
 25 inseto que pertencem a Lepidoptera.

Plantas geneticamente modificadas contendo um ou mais genes re-
 sistentes a inseto inseticida e capazes de produzir um ou mais toxinas já foram conhecidas e algumas delas estão no mercado. Como essas plantas
 30 geneticamente modificadas, são exemplificadas YieldGard [marca registrada] (uma variedade de milho capaz de produzir toxina de Cry1Ab), YieldGard Rootworm [marca registrada] (uma variedade de milho capaz de produzir

toxina de Cry3Bb1), YieldGard Plus [marca registrada] (uma variedade de milho capaz de produzir toxinas de Cry1Ab e Cry3Bb1), Herculex I [marca registrada] (uma variedade de milho capaz de produzir fosfinotrisina N-acetiltransferase (PAT) para conferir resistência à toxina de Cry1Fa2 e Glifosinato), NuCOTN33B [marca registrada] (uma variedade de algodão capaz de produzir toxina de Cry1Ac), Bollgard I [marca registrada] (uma variedade de algodão capaz de produzir toxina de Cry1Ac), Bollgard II [marca registrada] (uma variedade de algodão capaz de produzir toxinas de Cry1Ac e Cry2Ab), VIPCOT [marca registrada] (uma variedade de algodão capaz de produzir toxina de VIP), NewLeaf [marca registrada] (uma variedade de batata capaz de produzir toxina de Cry3A), NatureGard [marca registrada], Agrisure [marca registrada], GT Advantage (propriedades resistentes a glifosato de GA21), Agrisure [marca registrada], CB Advantage (propriedades de broca de milho de Bt11 (CB)), e Protecta [marca registrada].

As "colheitas" também incluem colheitas tendo uma capacidade de produzir uma substância antipatogênica tendo ação seletiva que foi convertida pela tecnologia de recombinação genética.

Exemplos de tal substância antipatogênica produzida em plantas geneticamente modificadas incluem: inibidores de canal de ferro tais como inibidores de canal de sódio e inibidores de canal de cálcio (por exemplo, toxinas de KP1, KP4 e KP6 produzidas por vírus são conhecidas); sintetases de estilbeno; sintetases de bibenzila; quitinase; glucanase; proteínas de PR (PRPs, EP 0392225 A); e substâncias anti-patogênicas produzidas por micro-organismos, tais como antibióticos de peptídeo tendo uma anel heterocíclico, e fatores de proteína associadas a resistência a doenças de planta (revelada no WO 03/000906). Tais substâncias antipatogênicas e plantas geneticamente modificadas produzindo tais substâncias são reveladas na EP 0392225 A, no WO 95/33818, na EP 0353191 A, etc.

As "colheitas" também incluem colheitas tendo propriedades úteis tal como uma propriedade de modificação de ingrediente oleoso ou uma propriedade de aumento de teor de aminoácido que foi conferida pela tecnologia de recombinação genética. Exemplos de tal colheita tendo proprieda-

des úteis incluem: VISTIVE [marca registrada] (uma soja de baixo teor de ácido linoleico contendo uma quantidade reduzida de ácido linoleico); e milho de alto teor de lisina (alto teor de óleo) (um milho contendo uma quantidade aumentada de lisina ou óleo).

- 5 As colheitas ulteriormente incluem variedades de grande quantidade, em que uma pluralidade das propriedades herbicidas clássicas, um gene de resistência a herbicida, um gene de resistência à praga de inseto inseticida, um gene de produção antipatogênica de substância, e propriedades úteis tal como uma propriedade de modificação de ingrediente oleoso ou
10 uma propriedade de aumento de teor de aminoácido são combinadas.

Quando o composto ativo presente é usado para controlar artrópodes-pragas que reside em uma casa (por exemplo, uma mosca, a mosquito, e uma barata), a quantidade aplicada é em geral de 0,01 a 1,000 mg por m² de área a ser tratada, no caso de aplicação dele a uma piso. No caso de
15 aplicação do composto ativo a um espaço, a quantidade aplicada é em geral de 0,01 a 500 mg per m³ do espaço a ser tratado. Quando o composto ativo presente é formulado para dar uma emulsão, um pó umectável, um agente escoável, etc., é em geral diluído com água para dar uma concentração de 0,1 a 1,000 ppm. Quando o composto ativo está na forma de um agente oleoso, um aerossol, uma substância de fumegação, uma isca tóxica, etc., é
20 aplicado como ele está.

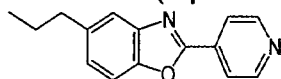
Exemplos

Aqui em seguida, a presente invenção é descrita em mais detalhes com referência aos Exemplos de produção, Exemplos de produção de
25 referência, e Exemplos de teste. No entanto, a presente invenção não é necessariamente limitada a esses Exemplos.

Exemplo de produção 1

Uma mistura de 1,2 g de 2-amino-4-propilfenol, 0,98 g de ácido isonicotínico e 32,8 g de ácido polifosfórico foi agitada, enquanto se aquecendo a 190°C por cinco horas. A mistura foi resfriada para a temperatura
30 ambiente e então foi despejada para dentro de uma solução aquosa resfriada com gelo de hidróxido de sódio, seguido por extração com acetato de

etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foram secas sobre sulfato de magnésio. Carvão ativado foi adicionado à mesma, que foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,72 g de 5-propil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 1").

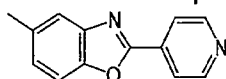


Composto ativo 1

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 8,08 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 2,74 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,76-1,66 (m, 2H), 1,31 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Exemplo de produção 2

Exemplo de produção 2 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-metilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-metil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 2").

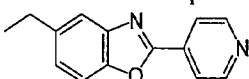


Composto ativo 2

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 2,51 (s, 3H)

Exemplo de produção 3

Exemplo de produção 3 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-etilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-etil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 3").

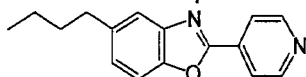


Composto ativo 3

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,81 (dd, J = 4,6, 1,7 Hz, 2H), 8,07 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 2,80 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Exemplo de produção 4

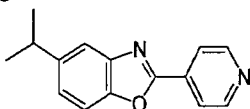
Exemplo de produção 4 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-butilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-butil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 4").

Composto ativo 4

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 2H), 7,62-7,61 (m, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,44-1,33 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 5

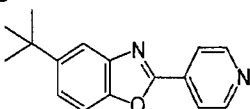
Exemplo de produção 5 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-isopropilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-isopropil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 5").

Composto ativo 5

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,82 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,08 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H)

Exemplo de produção 6

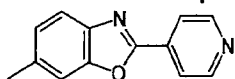
Exemplo de produção 6 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-terc-butilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-terc-butil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 6").

Composto ativo 6

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,83-8,80 (m, 2H), 8,09-8,06 (m, 2H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 7

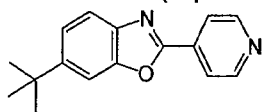
Exemplo de produção 7 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-5-metilfenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 6-metil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 7").

Composto ativo 7

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,81 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,07 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H)

10 Exemplo de produção 8

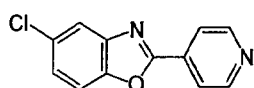
Uma mistura de 1,22 g de N-(4-terc-butil-2-hidroxifenil)isonicotinamida, 15 ml de tetracloreto de carbono, 3,55 g de trifenilfosfina e 1,37 g de trietilamina foi aquecida até o refluxo por três horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi despejada para dentro da mistura, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,30 g de 6-terc-butil-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 8").

Composto ativo 8

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,81 (dd, $J = 4,6, 1,7$ Hz, 2H), 8,07 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H)

25 Exemplo de produção 9

Exemplo de produção 9 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-clorofenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-cloro-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 9").



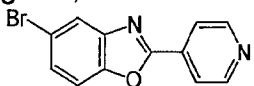
Composto ativo 9

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,84 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,07 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H)

5

Exemplo de produção 10

Exemplo de produção 10 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-4-bromofenol invés de 2-amino-4-propilfenol para dar 5-bromo-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 10").



10

Composto ativo 10

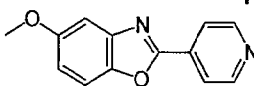
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,83 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,07 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 2H), 7,96 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,6, 1,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,5$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 11

15

A uma mistura de 1,17 g de N-(2-hidróxi-5-metoxifenil)isonicotinamida, 1,26 g de trifenilfosfina e 25 ml de tetra-hidrofurano, uma mistura de 0,85 g de azodicarboxilato dietila e 5 ml de tetra-hidrofurano foi adicionado gota a gota. A mistura foi aquecida para a temperatura ambiente e foi agitada por quatro horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foram secas sobre sulfato de magnésio. Carvão ativado foi adicionado à mesma, que foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,11 g de 5-metóxi-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 11").

25

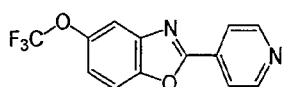


Composto ativo 11

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,81 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 9,0, 2,7$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H)

Exemplo de produção 12

5 A uma mistura de 1,96 g de N-[5-(trifluorometóxi)-2-hidroxifenil]isonicotinamida, 35 ml de tetra-hidrofurano e 1,73 g de trifenilfosfina, uma mistura de 1,26 g de azodicarboxilato dietila e 5 ml de THF foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. À mistura, 1,73 g de trifenilfosfina e
10 3,15 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados e foram agitados por uma hora. Além do mais, à mistura, 0,58 g de trifenilfosfina e 1,05 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados e foram agitados por uma hora. A solução de mistura
15 foi despejada para dentro de água, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foram secas sobre sulfato de magnésio. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometóxi)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo
20 12").



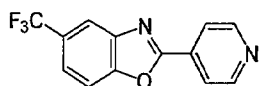
Composto ativo 12

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86-8,84 (m, 2H), 8,10-8,07 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H)

Exemplo de produção 13

25 A uma mistura de 1,69 g de N-(2-hidróxi-5-trifluorometilfenil) isonicotinamida, 25 ml de tetra-hidrofurano e 2,36 g de trifenilfosfina, 3,91g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. Depois de 1,3 hora, 0,6 g de trifenilfosfina e 1,0 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram
30 adicionados e foram agitados por outros 40 minutos. Água foi despejada para dentro da mistura, seguido por extração com acetato de etila duas vezes.

As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de dietila, e 10 ml de metanol e 10 ml de solução aquosa a 1 M de hidróxido de sódio foram adicionados e foram agitados por duas horas a temperatura ambiente. Depois que ácido clorídrico concentrado foi adicionado à mistura de reação enquanto resfriando com gelo de modo a torná-la ácida, a mistura de reação foi lavada com acetato de etila. À camada aquosa, solução aquosa a 1 M de hidróxido de sódio foi adicionada de modo a tornar a solução alcalina, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foram secas sobre sulfato de magnésio e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,44 g de 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 13").

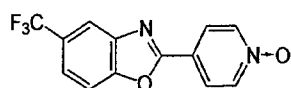


Composto ativo 13

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,13-8,09 (m, 3H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,7, 1,6$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 14

A uma mistura de 0,47 g de 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 5 ml de clorofórmio, 0,64 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada, enquanto resfriando com gelo por 30 minutos, e então foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio, e lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada. Camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida para dar 0,39 g de 4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina N-óxido (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 14").



Composto ativo 14

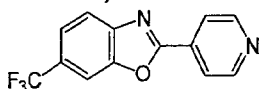
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,34-8,31 (m, 2H), 8,13-8,10 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H)

Exemplo de produção 15

5 Uma mistura de 0,8 g de N-(2-hidróxi-4-trifluorometilfenil)isonicotinamida, 15 ml de tetracloreto de carbono, 2,23 g de trifenilfosfina e 0,86 g de trietilamina foi aquecida até o refluxo por cinco horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente. Então, água foi despejada para dentro da mistura, seguido por extração com acetato de etila

10 duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,25 g de 2-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de

15 "composto ativo 15").



Composto ativo 15

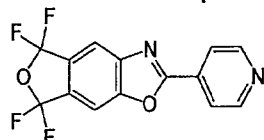
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,87 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,11 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 7,95-7,91 (m, 2H), 7,72-7,68 (m, 1H)

Exemplo de produção 16

20 A uma mistura de 1,34 g de N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida, 10 ml de tetra-hidrofurano e 1,07 g de trifenilfosfina, 2,67 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. Depois de 30 minutos, 1,07 g de trifenilfosfina foi adicionado, 2,67 g de 40% de solução de

25 tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à mesma e foram agitados por outras duas horas. Água foi adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio e foram concentradas sob

pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel e o sólido resultante foi recristalizado para dar 0,14 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-piridin-4-il-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 16").

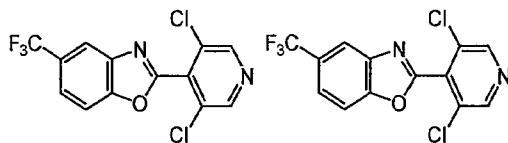


5 Composto ativo 16

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,91 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,12 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H)

Exemplo de produção 17

Uma mistura de 0,35 g de 3,5-dicloro-N-(2-hidróxi-5-trifluorometilfenil)isonicotinamida, 5 ml de tetracloreto de carbono, 0,78 g de trifenilfosfina e 0,30 g de trietilamina foi aquecida até o refluxo por três horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,18 g de 2-(3,5-dicloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 17").



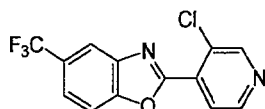
20 Composto ativo 17

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 2H), 8,21 (s, 1H), 7,79-7,77 (m, 2H)

Exemplo de produção 18

A uma mistura de 0,71 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)metilideneamino-4-(trifluorometil)fenol e 10 ml de metanol, 0,80 g de diacetato de iodobenzeno foi adicionada à temperatura ambiente e foi agitada por 2,5 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com ace-

tato de etila. Camadas orgânicas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,14 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 18").



Composto ativo 18

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H)

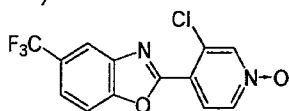
Exemplo de produção 19

A uma mistura de 1,74 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 15 ml de tetra-hidrofurano e 1,73 g de trifetilfosfina, 2,87 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 50°C por 30 minutos. Depois de 30 minutos, 0,26 g de trifetilfosfina e 0,43 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados e a mistura de reação foi agitada a 50°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,44 g de composto ativo 18.

Exemplo de produção 20

A uma mistura de 0,45 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 5 ml de clorofórmio, 0,53 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 5,5 horas, e foi então diluída com clorofórmio, e foi lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. Camadas orgânicas foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de colu-

na de sílica-gel para dar 0,25 g de N-óxido de 3-cloro-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 19").

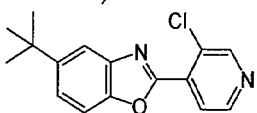


Composto ativo 19

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,40 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 7,1, 1,5$ Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 7,77-7,72 (m, 2H)

Exemplo de produção 21

- A uma mistura de 0,49 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)metilideneamino-4-terc-butilfenol e 10 ml de metanol, 0,57 g de diacetato
 10 de iodobenzeno foi adicionado à temperatura ambiente, e foi agitada por duas horas. A mistura de reação foi concentrada, e então água foi adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada sequencialmente, e foi seca sobre
 15 sulfato de magnésio anidro e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-terc-butilbenzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 20").



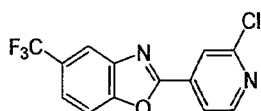
Composto ativo 20

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,92-7,91 (m 1H), 7,57 (dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 22

- A uma mistura de 0,77 g de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 20 ml de tetra-hidrofurano e 0,80 g de
 25 trifenilfosfina, 1,32 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente, e a solução de mistura foi agitada por 1,5 hora à temperatura ambiente e então 1,5 hora a 60°C. A

mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,60 g de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 21").

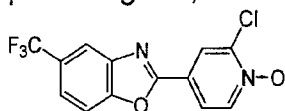


Composto ativo 21

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,63 (d, $J = 5,3$, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H)

Exemplo de produção 23

A uma mistura de 0,40 g de 2-(2-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 4 ml de clorofórmio, 0,53 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada, enquanto resfriando com gelo por 30 minutos, então foi agitada à temperatura ambiente por três horas, e então foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. À mistura, 0,53 g de 65% ácido m-cloroperbenzoico e 2 ml de clorofórmio foram adicionados e foram agitados, enquanto se aquecendo a 60°C por cinco horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então foi diluída com acetato de etila, e foi lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e então foi concentrada sob pressão reduzida para dar 0,38 g de N-óxido de 2-cloro-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 22").



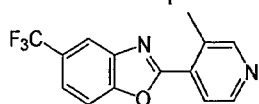
Composto ativo 22

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,45 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,73-7,72 (m, 2H)

Exemplo de produção 24

A uma mistura de 0,38 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-

metilisonicotinamida, 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,42 g de trifenilfosfina, 0,69 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C. Depois de três horas, 5 ml de 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio foram adicionados e foram agitados, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,29 g de 2-(3-metilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 23").

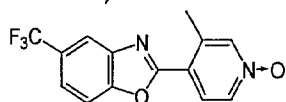


Composto ativo 23

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,69 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H)

Exemplo de produção 25

A uma mistura de 0,20 g de 2-(3-metilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 4 ml de clorofórmio, 0,30 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por três horas, então foi diluída com acetato de etila, e foi lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida para dar 0,17 g de 3-metil-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina N-óxido (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 24").

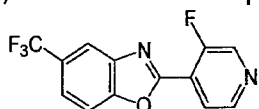


Composto ativo 24

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,22-8,21 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 2H), 2,81 (s, 3H)

Exemplo de produção 26

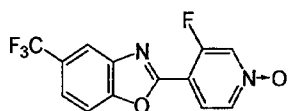
5 A uma mistura de 0,51 g de 3-fluoro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,53 g de tri-fenilfosfina, 0,89 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. A mistura de reação
10 foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,46 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 25").

Composto ativo 25

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,76 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,8, 1,3$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 27

A uma mistura de 0,34 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 6 ml de clorofórmio, 0,48 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado à temperatura ambiente. A solução foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e foi diluída com acetato de etila, e então foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de
25 sódio duas vezes e uma solução de cloreto de sódio saturada uma vez, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,23 g de N-óxido de 3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina (aqui em seguida, chamado de "com-
30 posto ativo 26").

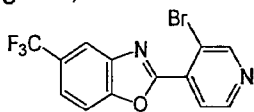


Composto ativo 26

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,32-8,29 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 3H), 7,76-7,71 (m, 2H)

Exemplo de produção 28

- 5 A uma mistura de 0,29 g de 3-bromo-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 4 ml de tetra-hidrofurano e 0,25 g de tri-fenilfosfina, 0,42 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. A mistura de reação
- 10 foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,24 g de 2-(3-bromopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 27").



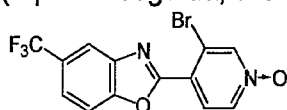
Composto ativo 27

- 15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,00 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

Exemplo de produção 29

- 20 A uma mistura de 0,50 g de 2-(3-bromopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 5 ml de clorofórmio, 0,58 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado. A mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então foi diluída com acetato de etila, e foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio (duas
- 25 vezes) e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,37 g de N-óxido de 3-bromo-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-

2-il]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 28").

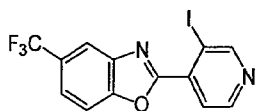


Composto ativo 28

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 2H)

5 Exemplo de produção 30

A uma mistura de 1,81 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-iodoisonicotinamida, 20 ml de tetra-hidrofurano e 1,34 g de trifenilfosfina, 2,22 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.40 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 29").



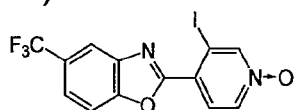
Composto ativo 29

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,26 (s, 1H), 8,73 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

20 Exemplo de produção 31

A uma mistura de 0,30 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 3 ml de clorofórmio, 0,26 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por uma hora. Então, 0,20 g de 65% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado à mesma, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por outras duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi diluída com acetato de

etila, e foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de co-
 5 luna de sílica-gel para dar 0,09 g de N-óxido de 3-iodo-4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 30").

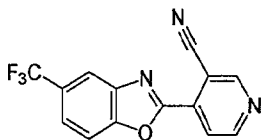


Composto ativo 30

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 7,1, 1,7
 10 Hz, 1H), 8,18-8,15 (m, 1H), 8,04 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,75-7,72 (m, 2H)

Exemplo de produção 32

Uma mistura de 0,39 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,18 g de cianeto de cobre(I) e 2 ml de 1-metil-2-pirrolidinona foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por 2 horas. Água e
 15 acetato de etila foram despejados para dentro da mistura de reação, que foram filtradas através de Celite®. O filtrado resultante foi lavado com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,11 g de 2-(3-cianopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo
 20 31").



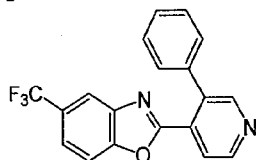
Composto ativo 31

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (s, 1H), 9,02 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25-8,22 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8,
 25 1,3 Hz, 1H)

Exemplo de produção 33

A uma mistura de 0,78 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de ácido fenilborônico, 5 ml de tetra-

hidrofurano e 0,14 g de diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), 3 ml de 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio foram adicionados e foram aquecidos até o refluxo por três horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,18 g de 2-(3-fenil piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 32").

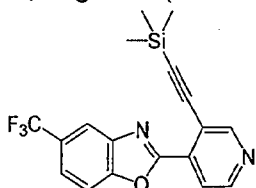


10 Composto ativo 32

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,05-8,02 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 7,45-7,38 (m, 4H), 7,35-7,30 (m, 2H)

Exemplo de produção 35

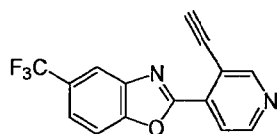
Uma mistura de 1,17 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,40 g de (trimetilsilil)acetileno, 0,03 g de iodeto de cobre(I), 0,11 g de diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), 2,5 ml de trietilamina e 10 ml de tetra-hidrofurano foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por duas horas. A solução de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, à qual éter de terc-butil metila foi adicionado. A mistura de reação foi lavada com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,50 g de 5-(trifluorometil) 2-[3-(trimetilsilil)etnil-4-il]-benzoxazol.



25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,93 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,71 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,10 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Hz, 1H), 7,73-7,72 (m, 2H), 0,35

(s, 9H)

A uma mistura de 0,74 g de 5-(trifluorometil)2-[3-(trimetilsilil)etiril-4-il]-benzoxazol e 6 ml de metanol, 0,20 g de carbonato de potássio foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, então foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,46 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 34").

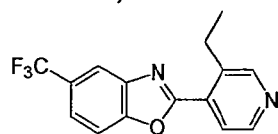


Composto ativo 34

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,97 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,5, 1,2$ Hz, 1H), 3,63 (s, 1H)

Exemplo de produção 36

Uma mistura de 0,34 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,10 g de 5% de paládio sobre carbono e 8 ml de acetato de etila foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente por duas horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite[®]. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,33 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 35").



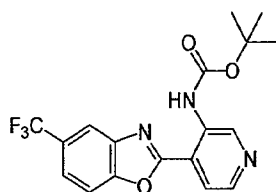
Composto ativo 35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J =$

8,8, 1,3 Hz, 1H), 3,29 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Exemplo de produção 37

A uma mistura de 1,78 g de 3-terc-butoxicarbonilamino-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 20 ml de tetra-hidrofurano e
 5 1,29 g de trifenilfosfina, 2,15 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e então foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão
 10 reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,69 g de 2-(3-terc-butoxicarbonilamino piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 36").

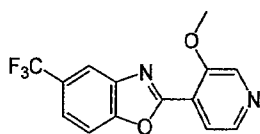


Composto ativo 36

15 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,57 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 1,62 (s, 9H)

Exemplo de produção 38

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de metanol
 20 foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada à mesma, que seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de
 25 sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de 2-(3-metoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 37").

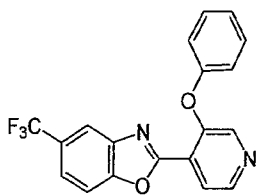


Composto ativo 37

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,60 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 4,16 (s, 3H)

5 Exemplo de produção 39

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,15 g de fenol, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e então foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,24 g de 2-(3-fenoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 38").



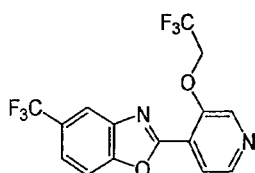
Composto ativo 38

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,57 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69-7,65 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H)

Exemplo de produção 40

Uma mistura de 0,06 g de 55% de hidreto de sódio (em óleo) e 2 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente. À mistura, uma solução de mistura de 0,13g de 2,2,2-trifluoroetanol e 0,5 ml de DMF foi adicionada. A solução de mistura foi agitada na mesma temperatura por 15 minutos, e en-

tão 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, que seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,27 g de 2-[3-(2,2,2-trifluoroetil)oxipiridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 39").

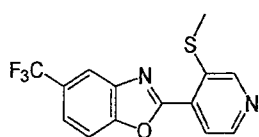


10 Composto ativo 39

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 8,59 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 2H), 4,67 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H)

Exemplo de produção 41

15 Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,14 g de sal de sódio de mecaptano de metila e 2 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de 2-[3-(metiltio)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 20 40").



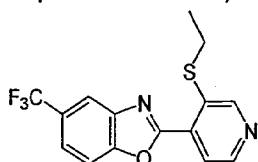
Composto ativo 40

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,68 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,22-

8,20 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H)

Exemplo de produção 42

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,20 g de sal de sódio de mercaptano de etila e 2 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, e foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,28 g de 2-(3-etiltio piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 41").

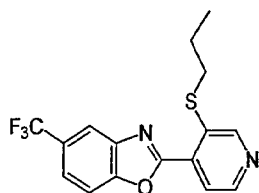


Composto ativo 41

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 3,20 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,48 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Exemplo de produção 43

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,15 g de 1-propanotiol, 0,40 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,30 g de 2-(3-propiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 42").

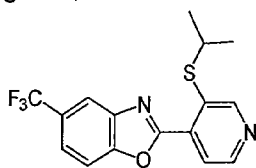


Composto ativo 42

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 3,12 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,13 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Exemplo de produção 44

A uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,50 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF, uma mistura de 0,15 g de 2-propanotiol e 0,5 ml de DMF foi adicionado. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com 5% de solução aquosa de carbonato de potássio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,26 g de 2-(3-isopropiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 43").



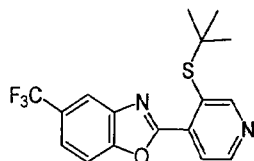
Composto ativo 43

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,99 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 3,78 (sep, J = 6,6 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Exemplo de produção 45

Exemplo de produção 45 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 43, usando-se terc-butil mercaptano invés de 2-propanotiol. Assim, 2-(3-terc-butiltiopiridin-4-il)-5-

(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 44") foi obtido.

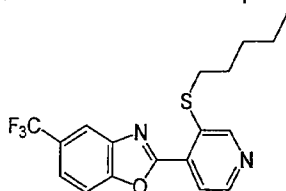


Composto ativo 44

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,99 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,77 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 7,93 (dd, $J = 5,1, 0,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H), 1,24 (s, 9H)

Exemplo de produção 46

Exemplo de produção 46 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 43, usando-se 1-pentanotiol invés de 2-propanotiol. Assim, 2-(3-pentiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 45") foi obtido.



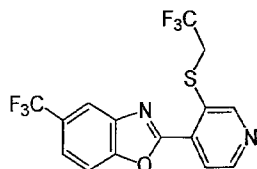
Composto ativo 45

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,72 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 5,1$, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 3,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 47

A uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,50 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF, 0,15 g de 2,2,2-trifluoroetanotiol foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,2 hora. Água foi adicionada a mistura de reação, que seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,32 g de 2-[3-(2,2,2-trifluoroetiltio)piridin-4-il]-5-

(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 46").

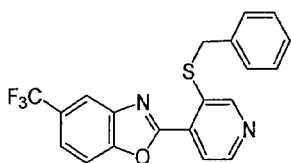


Composto ativo 46

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,22-
5 8,21 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 3,76 (q, $J = 9,5$ Hz, 2H)

Exemplo de produção 48

Exemplo de produção 48 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 43 exceto para o uso de benzil mercap-
10 tano invés de 2-propanotiol. Assim, 2-(3-benziltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 47") foi obtido.

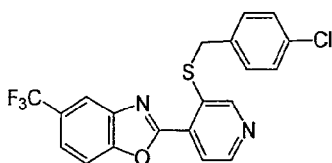


Composto ativo 47

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,19-
15 8,18 (m, 1H), 8,00 (dd, $J = 5,2, 0,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,8, 1,5$ Hz, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 4,36 (s, 2H)

Exemplo de produção 49

Exemplo de produção 49 foi realizado de acordo com o método como no Exemplo de produção 43 exceto para o uso de 4-clorobenzil mercap-
20 tano invés de 2-propanotiol. Assim, 2-[3-(4-clorobenziltio)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 48") foi obtido.

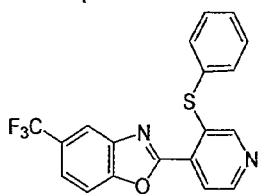


Composto ativo 48

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,71 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 2H), 4,32 (s, 2H)

Exemplo de produção 50

- 5 A uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,40 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF, uma mistura de 0,17 g de tiofenol e 0,5 ml de DMF foi adicionada. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, que foi extraída com acetato de etila. A camada
- 10 orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,30 g de 2-[3-(feniltio)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 49").

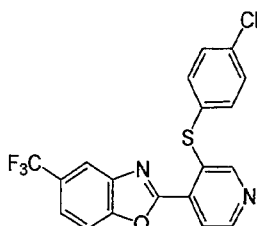


- 15 Composto ativo 49

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,51 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 1H), 7,65-7,61 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 3H)

Exemplo de produção 51

- 20 Exemplo de produção 51 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 50 exceto para o uso de 4-clorotiofenol invés de tiofenol. Assim, 2-[3-(4-cloro-feniltio)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 50") foi obtido.



Composto ativo 50

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,54 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,23-8,22 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H)

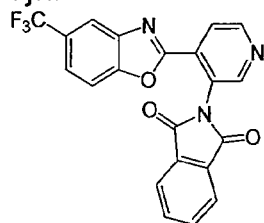
5

Exemplo de produção 53

Uma mistura de 1,41 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 1,85 g de ftalimida potássica e 8 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 120°C . Depois de seis horas, 0,92 g de ftalimida potássica foi adicionado e foi agitado, enquanto se aquecendo a 140°C por outra uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, que seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.26 g de N-{4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-il}ftalimida.

10

15



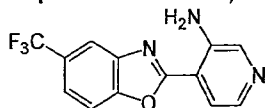
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,95 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,04-7,99 (m, 2H), 7,92-7,88 (m, 2H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,64 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

20

A uma mistura de 0,41 g de N-{4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-il}ftalimida e 5 ml de etanol, 0,3 ml de monohidrato de hidrazina foi adicionado e foi agitado à temperatura ambiente por 1,5 hora. À mistura de reação, etanol foi adicionado e foi filtrado, e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi diluído com acetato de etila, e foi lavado com água e então com uma solução de cloreto de sódio saturada. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,19 g

25

de 2-(3-aminopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 52").

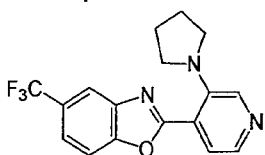


Composto ativo 52

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,34 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 2H),
 5 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 6,14 (br s, 2H)

Exemplo de produção 54

Uma mistura de 0,31 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,21 g de pirrolidina, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por uma
 10 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de
 15 magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,37 g de 2-[3-(pirrolidina-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 53").



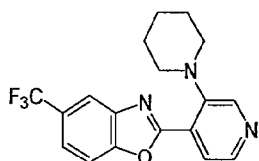
Composto ativo 53

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,40 (s, 1H), 8,10 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,28-3,24 (m, 4H), 1,97-1,93 (m, 4H)

Exemplo de produção 55

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,17 g de piperidina, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por duas
 25 horas, e então a 80°C por 1,3 horas. Água foi adicionada à mistura de rea-

ção, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,34 g de 2-[3-(piperidina-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 54").

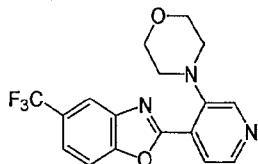


Composto ativo 54

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,54 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,89 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 3,11-3,09 (m, 4H), 1,81-1,75 (m, 4H), 1,66-1,59 (m, 2H)

Exemplo de produção 56

Exemplo de produção 56 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 55, usando-se morpholine invés de piperidina. Assim, 2-[3-(morpholin-4-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 55") foi obtido.



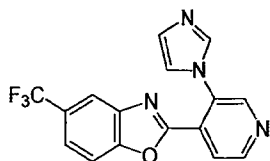
Composto ativo 55

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,97 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 3,96-3,93 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 4H)

Exemplo de produção 57

Uma mistura de 0,31 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,14 g de imidazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a temperatura ambiente por 1,5 hora, e então a 60°C por 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura

de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de
 5 coluna de sílica-gel para dar 0,31 g de 2-[3-(imidazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 56").

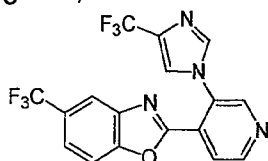


Composto ativo 56

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,93 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,23 (d,
 10 $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,5, 1,3$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,29-7,28 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H)

Exemplo de produção 58

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,18 g de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol, 0,55 g de
 15 carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre
 20 sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,40 g de 2-{3-[4-(trifluorometil)imidazol-1-il]piridin-4-il}-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 57").



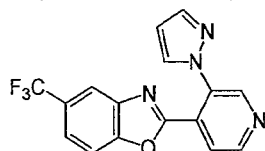
Composto ativo 57

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,00 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,31 (d,
 25 $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,77-7,75 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H),

7,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H)

Exemplo de produção 59

Uma mistura de 0,24 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,14 g de pirazol, 0,69 g de carbonato de potássio e 4 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por duas horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,22 g de 2-[3-(pirazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 58").

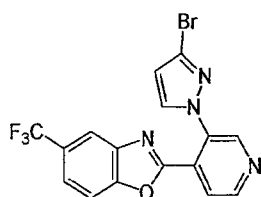


Composto ativo 58

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,93 (s, 1H), 8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 7,77 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55-6,53 (m, 1H)

Exemplo de produção 60

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,19 g de 3-bromopirazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,31 g de 2-[3-(3-bromopirazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 59").



Composto ativo 59

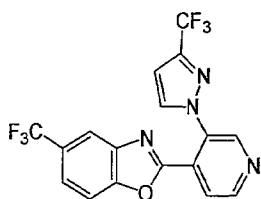
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,92 (s, 1H), 8,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H)

5

Exemplo de produção 61

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,18 g de 3-trifluorometilpirazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,34 g de 2-[3-(3-trifluorometilpirazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 60").

15



Composto ativo 60

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,95 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,22 (dd, $J = 5,2, 0,7$ Hz, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,68 (dd, $J = 8,8, 1,3$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H)

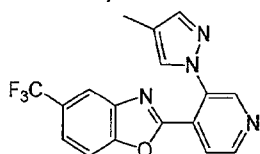
20

Exemplo de produção 62

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,11 g de 4-metilpirazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por 1,5

25

hora. À mistura, 0,05 g de 4-metilpirazol foi adicionado e foi ulteriormente agitado, enquanto se aquecendo a 60°C por 1,5 hora. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,25 g de 2-[3-(4-metilpirazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 61").

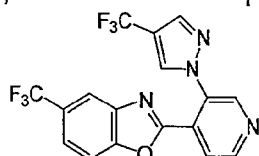


Composto ativo 61

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,89 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,08-8,07 (m, 1H), 8,04 (dd, $J = 5,1, 0,6$ Hz, 1H), 7,67-7,65 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 2,19 (s, 3H)

Exemplo de produção 63

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,18 g de 4-(trifluorometil)pirazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,36 g de 2-{3-[4-(trifluorometil)pirazol-1-il]piridin-4-il}-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 62").



Composto ativo 62

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,96 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,93 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J = 5,1, 0,5$ Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

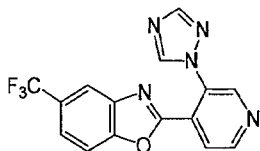
5

Exemplo de produção 64

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,10 g de 1H-1,2,4-triazol, 0,55 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora. Então, a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente.

10 Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,26 g de

15 2-[3-(1,2,4-triazol-1-il)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 63").

Composto ativo 63

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,99 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,92 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,25 (dd, $J = 5,3, 0,6$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05-8,04 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H)

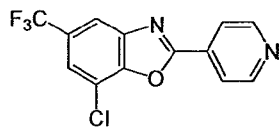
20

Exemplo de produção 65

A uma mistura de 0,42 g de N-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-hidroxifenil]isonicotinamida, 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,38 g de trifenilfosfina, 0,64 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a temperatura ambiente por uma hora e então a 50°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2-(piridin-4-il)-7-

25

cloro-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 64").

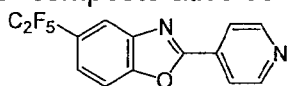


Composto ativo 64

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,89-8,88 (m, 2H), 8,16-8,13 (m, 2H), 8,02-8,01 (m 1H), 7,72-7,71 (m, 1H)

Exemplo de produção 66

A uma mistura de 0,49 g de N-[2-hidróxi-5-(pentafluoroetil)fenil]isonicotinamida, 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,46 g de trifenilfosfina, 0,77 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 1,8 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,41 g de 5-(pentafluoroetil)-2-(piridin-4-il)-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 65").

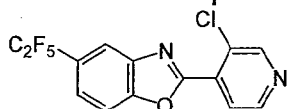


15 Composto ativo 65

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,88-8,86 (m, 2H), 8,12-8,10 (m, 3H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H)

Exemplo de produção 67

A uma mistura de 0,24 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(pentafluoroetil)fenil]isonicotinamida, 4 ml de tetra-hidrofurano e 0,21 g de trifenilfosfina, 0,34 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 1,8 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,19 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(pentafluoroetil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 66").

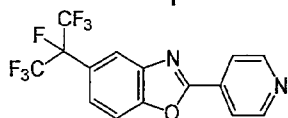


Composto ativo 66

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

5 Exemplo de produção 68

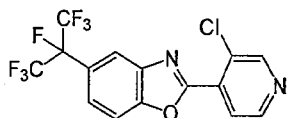
A uma mistura de 0,79 g de N-[2-hidróxi-5-(heptafluoroisopropil)fenil]isonicotinamida, 8 ml de tetra-hidrofurano e 0,60 g de trifenilfosfina, 0,99 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 2,3 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2-(piridin-4-il)-5-(heptafluoroisopropil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 67").

Composto ativo 67

15 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,88-8,86 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,12-8,10 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

Exemplo de produção 69

A uma mistura de 0,90 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(heptafluoroisopropil)fenil]isonicotinamida, 10 ml de tetra-hidrofurano e 0,68 g de trifenilfosfina, 1,13 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 1,2 horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,58 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(heptafluoroisopropil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 68").

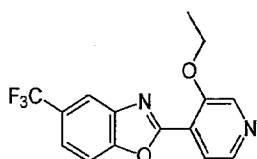
Composto ativo 68

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s,

1H), 8,09 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H)

Exemplo de produção 70

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de etanol
 5 foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas e então a 90°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As cama-
 10 das orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,18 g de 2-(3-etoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo
 15 69").



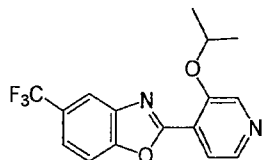
Composto ativo 69

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 4,39 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 1,58 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Exemplo de produção 71

A uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 3 ml de 2-propanol, 52 mg de 60% de hidreto de sódio (em óleo) foram adicionados, enquanto resfriando com gelo. A mistura foi agitada por 1,5 hora e então foi aquecida para a temperatura ambiente e
 25 foi agitada por 1,5 hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel

para dar 0,12 g de 2-(3-isopropoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 70").

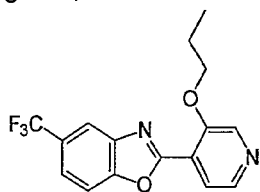


Composto ativo 70

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 4,87-4,78 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H)

Exemplo de produção 72

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio, e 3 ml de propanol foi aquecida até o refluxo enquanto se agitando por seis horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foram concentradas sob pressão reduzida. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,25 g de 2-(3-propoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 71").



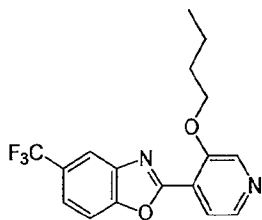
Composto ativo 71

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 4,27 (t, $J = 6,5$, 2H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 73

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de butanol foi agitada, enquanto se aquecendo a 100°C por seis horas. À mistura, 0,14

g de carbonato de potássio foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 100°C por outras quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,24 g de 2-(3-butoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 72").

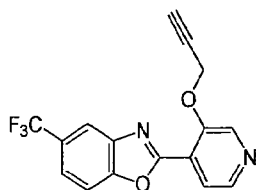


Composto ativo 72

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,57 (s, 1H), 8,42 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 4,31 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,97-1,88 (m, 2H), 1,67-1,55 (m, 2H), 1,03 (t, J = 7,5 Hz, 3H)

Exemplo de produção 74

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de 2-propina-1-ol foi agitada, enquanto se aquecendo a 100°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,20 g de 2-(3-(2-propina-1-ilóxi)piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 73").



Composto ativo 73

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,16-8,14 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 2H), 5,05-5,03 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H)

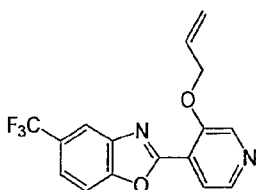
5

Exemplo de produção 75

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de álcool alílico foi agitada, enquanto se aquecendo a 100°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,24 g de 2-(3-aliloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 74").

10

15



Composto ativo 74

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 8,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 6,19-6,09 (m, 1H), 5,70-5,62 (m, 1H), 5,44-5,38 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 2H)

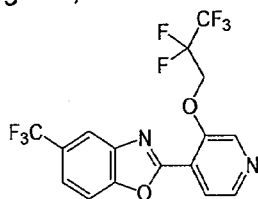
20

Exemplo de produção 76

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol foi aquecida até o refluxo enquanto se agitando por 5,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambi-

25

ente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O
 5 resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,33 g de 2-[3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 75").

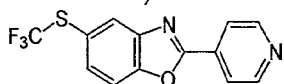


Composto ativo 75

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,61-8,58 (m, 2H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,73-
 10 7,72 (m, 2H), 4,77-4,70 (m, 2H)

Exemplo de produção 77

A uma mistura de 0,69 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, 9 ml de tetra-hidrofurano, e 0,63 g de
 15 trifenilfosfina, 1,05 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota a temperatura ambiente e foram agitados por três horas. À mistura, 0,21 g de trifenilfosfina e 0,35 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por outras duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de
 20 sílica-gel e os cristais resultantes foram lavados com metanol para dar 0,17 g de 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometiltio)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 76").

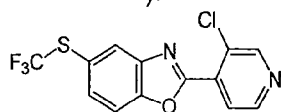


Composto ativo 76

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,86 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 8,17-8,16 (m,
 25 1H), 8,10 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,74 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 78

A uma mistura de 0,64 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, 6 ml de tetra-hidrofurano e 0,53 g de trifenilfosfina, 0,87 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente e foi agitada por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,57 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometiltio)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 77").

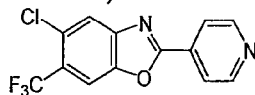


Composto ativo 77

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,85 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H)

Exemplo de produção 79

A uma mistura de 0,55 g de N-[5-cloro-2-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 6 ml de tetra-hidrofurano e 0,50 g de trifenilfosfina, 0,83 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel, e os cristais resultantes foram lavados com metanol para dar 0,11 g de 5-cloro-2-(piridin-4-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 78").



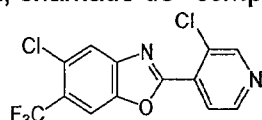
Composto ativo 78

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,88 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 2H), 8,10 (dd, J = 4,5, 1,7 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H)

Exemplo de produção 80

A uma mistura de 0,67 g de 3-cloro-N-[5-cloro-2-hidróxi-4-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 7 ml de tetra-hidrofurano e 0,55 g de tri-

fenilfosfina, 0,91 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota a temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por 1,5 hora. À mistura, 0,14 g de trifenilfosfina e 0,23 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados e foram agitados por outra uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel, e os cristais resultantes foram lavados com isopropanol e hexano para dar 0,37 g de 5-cloro-2-(3-cloropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 79").

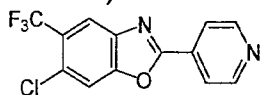


10 Composto ativo 79

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,87 (s, 1H), 8,72 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (s, 1H)

Exemplo de produção 81

A uma mistura de 1,01 g de N-[4-cloro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 10 ml de tetra-hidrofurano e 0,92 g de trifenilfosfina, 1,53 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel e os cristais resultantes foram lavados com metanol para dar 0,66 g de 6-cloro-2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 80").



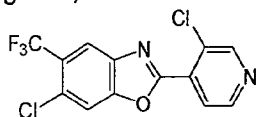
Composto ativo 80

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,87 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,81 (s, 1H)

Exemplo de produção 82

A uma mistura de 0,46 g de 3-cloro-N-[4-cloro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 5 ml de tetra-hidrofurano e 0,38 g de tri-

fenilfosfina, 0,63 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por duas horas. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,39 g de 6-cloro-2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 81").



Composto ativo 81

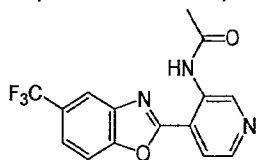
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H)

10

Exemplo de produção 83

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-aminopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 3 ml de anidrido acético foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com acetato de etila para dar 0,17 g de N-[4-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)piridin-3-il]acetamida (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 82").

20



Composto ativo 82

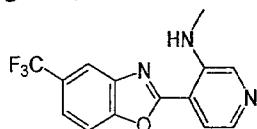
^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,92 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 2,26 (s, 3H)

25

Exemplo de produção 84

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-

(trifluorometil)benzoxazol, 0,55 g de carbonato de potássio, 0,14 g de cloridrato de metilamina, e 3 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. À mistura, 0,55 g de carbonato de potássio e 0,14 g de cloridrato de metilamina foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo por outras duas horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel, e cristais resultantes foram lavadas com éter de dietila para dar 0,13 g de metil-[4-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)piridin-3-il]amina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 83").

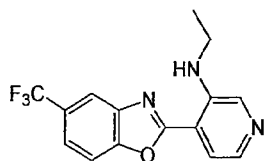


Composto ativo 83

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,35 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,94-7,87 (br m, 1H), 7,84 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 3,16 (d, J = 5,1 Hz, 3H)

Exemplo de produção 85

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,55 g de carbonato de potássio, 0,16 g de cloridrato de etilamina e 3 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por 4,5 horas. À mistura, 0,55 g de carbonato de potássio, 0,16 g de cloridrato de etilamina e 2 ml de DMF foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo por outras três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,19 g de etil-[4-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)piridin-3-il]amina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 84").

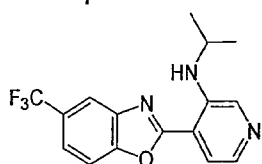


Composto ativo 84

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,35 (s, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 8,04 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,92-7,87 (br m, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 2H), 1,46 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

5 Exemplo de produção 86

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,69 g de carbonato de potássio, 0,30 g de isopropilamina e 3 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 1,5 hora e a 80°C por 4 horas. À mistura, 0,30 g de isopropilamina foram
 10 adicionados e foram agitados enquanto se aquecendo por outras três horas. À mistura de reação, água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi
 15 submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de isopropil-[4-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)piridin-3-il]amina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 85").



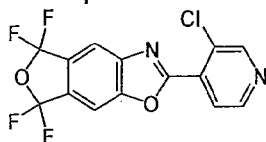
Composto ativo 85

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,36 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,89 (br m, 1H), 7,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,3 Hz, 6H)

Exemplo de produção 87

A uma mistura de 0,68 g de 3-cloro-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida, 8 ml de tetra-
 25 hidrofurano e 0,55 g de trifenilfosfina, 0,90 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambien-

te, e a mistura de reação foi agitada por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,55 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5,5,7,7-tetrafluoro-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 86").

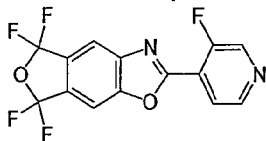


Composto ativo 86

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H)

Exemplo de produção 88

A uma mistura de 1,46 g de 3-fluoro-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida, 10 ml de tetra-hidrofurano e 2,02 g de trifetilfosfina, 0,90 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente, e a mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,09 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 87").



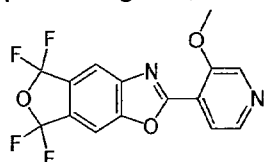
Composto ativo 87

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,80-8,78 (m, 1H), 8,71-8,68 (m, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,96-7,94 (m, 1H)

Exemplo de produção 89

Uma mistura de 0,28 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol, 0,24 g de carbonato de potássio e 3 ml de metanol foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por 3,5 horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lava-

das com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,13 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 88").

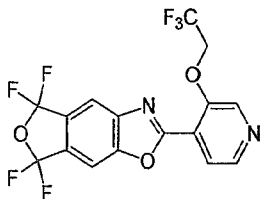


Composto ativo 88

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,17 (s, 3H)

Exemplo de produção 90

10 Uma mistura de 44 mg de 60% de hidreto de sódio (em óleo) e 2 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente. À mistura, uma solução de mistura de 0,11 g de 2,2,2-trifluoroetanol e 0,5 ml de DMF foi adicionada. A solução de mistura foi agitada por 15 minutos, e então, 0,28 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol
15 foi adicionado e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi sub-
20 metido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,25 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)piridin-4-il]-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 89").

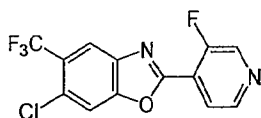


Composto ativo 89

25 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,63-8,61 (m, 2H), 8,12 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,69 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H)

Exemplo de produção 91

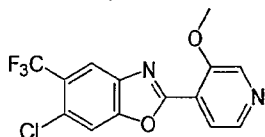
A uma mistura de 2,08 g de 3-fluoro-N-[4-cloro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, 13 ml de tetra-hidrofurano e 1,79 g de trifenilfosfina, 2,98 g de 40% de solução de tolueno de azodicarboxilato dietila foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.74 g de 6-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 90").

Composto ativo 90

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,77-8,75 (m, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 7,85 (s, 1H)

Exemplo de produção 92

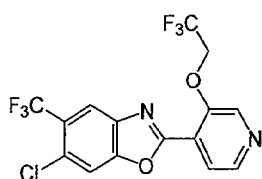
Uma mistura de 0,28 g de 6-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,24 g de carbonato de potássio e 3 ml de metanol foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,13 g de 6-cloro-2-(3-metoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 91").

Composto ativo 91

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,99 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,16 (s, 3H)

Exemplo de produção 93

Uma mistura de 46 mg de 60% de hidreto de sódio (em óleo) e 2 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente, à qual uma solução de mistura de 0,12 g de 2,2,2-trifluoroetanol e 0,5 ml de DMF foi adicionada. Depois de 15 minutos, 0,28 g de 6-cloro-2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol foi adicionado e foi agitado à temperatura ambiente por uma hora. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,26 g de 6-cloro-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 92").

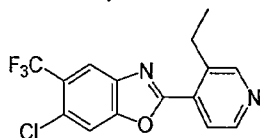


Composto ativo 92

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,60 (s, 1H), 8,59 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,66 (q, J = 8,0 Hz, 2H)

Exemplo de produção 94

Exemplo de produção 94 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[4-cloro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-etila isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,17 g de 6-cloro-2-(3-etilpiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 93") foi obtido.



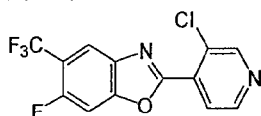
Composto ativo 93

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,72 (s, 1H), 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 3,27 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,34 (t, J

= 7,4 Hz, 3H)

Exemplo de produção 95

Exemplo de produção 95 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-cloro-N-[4-fluoro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,63 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-6-fluoro-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 94") foi obtido.

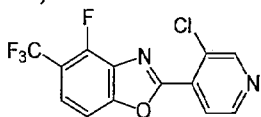


Composto ativo 94

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H)

Exemplo de produção 96

Exemplo de produção 96 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se 3-cloro-N-[2-fluoro-6-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 56 mg de 2-(3-cloropiridin-4-il)-4-fluoro-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 95") foi obtido.

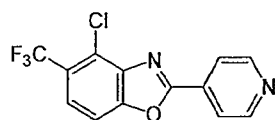


Composto ativo 95

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção 97

Exemplo de produção 97 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-cloro-6-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 91 mg de 4-cloro-2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 96") foi obtido.

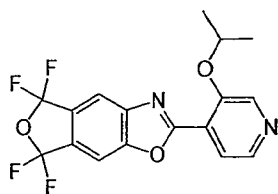


Composto ativo 96

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,88 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,15 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 98

- 5 Exemplo de produção 98 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-isopropóxi-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,12 g de 5,5,7,7-tetrafluoro-2-(3-isopropoxipiridin-4-il)-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 97") foi obtido.
- 10

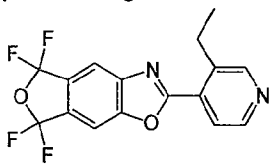


Composto ativo 97

- ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,92-4,82 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H)
- 15

Exemplo de produção 99

- Exemplo de produção 99 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se 3-etil-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida e assim 0,40 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-5,5,7,7-tetrafluoro-5,7-di-hidro-furo[3',4':4,5]benzo[1,2-d]oxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 98") foi obtido.
- 20

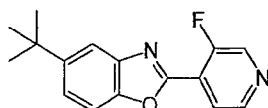


Composto ativo 98

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,75 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,29 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 100

5 Exemplo de produção 100 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-3-fluoro isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 3.1 g de 5-terc-butil-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 10
99") foi obtido.

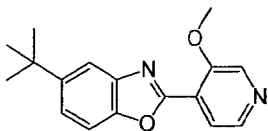


Composto ativo 99

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,72-8,70 (m, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 101

15 Exemplo de produção 101 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 38, usando-se 5-terc-butil-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoxazol invés de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, e assim 0,27 g de 5-terc-butil-2-(3-metoxipiridin-4-il)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 100") foi obti-
do.



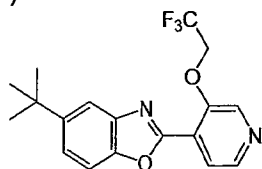
Composto ativo 100

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 4,15 (s, 3H), 1,40 (s, 9H)

25 Exemplo de produção 102

Exemplo de produção 102 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 40, usando-se 5-terc-butil-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoxazol invés de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-

(trifluorometil)benzoxazol para dar 0,33 g de 5-terc-butil-2-[3-(2,2,2-trifluoroetóxi)piridin-4-il]benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 101") foi obtido.

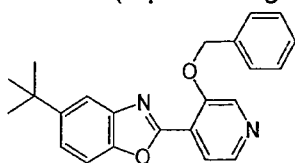


Composto ativo 101

- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H), 8,56 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,65 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 103

- Uma mistura de 2,07 g de 5-terc-butil-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoxazol, 4,23 g de carbonato de potássio e 8 ml de álcool benzílico foram agitados enquanto se aquecendo a 100°C por 8,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,2 g de 2-(3-benziloxipiridin-4-il)-5-terc-butilbenzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 102").



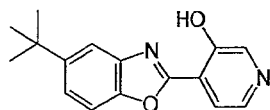
Composto ativo 102

- 20 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 104

- Uma mistura de 2,1 g de 2-(3-benziloxipiridin-4-il)-5-terc-butilbenzoxazol, 0,58 g de 5% de paládio sobre carbono e 50 ml de ácido acético foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura

ambiente por seis horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.3 g de 4-(5-terc-butilbenzoxazol-2-il)piridin-3-ol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 103").

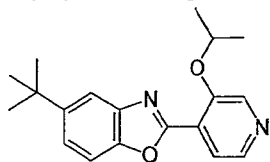


Composto ativo 103

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 11,21 (br s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 9H)

Exemplo de produção 105

A uma mistura de 0,30 g de 4-(5-terc-butilbenzoxazol-2-il)piridin-3-ol, 0,17 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF, 0,21 g de iodeto de isopropila foi adicionado à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de 5-terc-butil-2-(3-isopropoxipiridin-4-il)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 104").



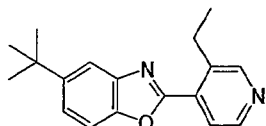
Composto ativo 104

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,53 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,86-7,84 (m, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 106

Exemplo de produção 106 foi realizado de acordo com o mesmo

modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-3-etila isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,19 g de 5-terc-butil-2-(3-etilpiridin-4-il)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 105") foi obtido.

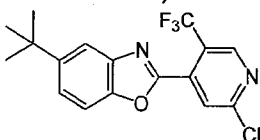


Composto ativo 105

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,67 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,56-7,47 (m, 2H), 3,29 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

10 Exemplo de produção 107

Exemplo de produção 106 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-2-cloro-5-trifluorometilisonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,59 g de 5-terc-butil-2-[2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-4-il]benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 106") foi obtido.



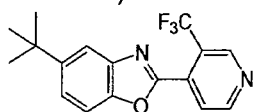
Composto ativo 106

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90-7,88 (m, 1H), 7,58-7,57 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

20 Exemplo de produção 108

Uma mistura de 0,40 g de 5-terc-butil-2-(2-cloro-5-trifluorometilpiridin-4-il)benzoxazol, 0,59 g de 5% de paládio sobre carbono e 25 ml de ácido acético foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por 15 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite (TM). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,19 g de 5-terc-butil-2-(3-trifluorometilpiridin-4-il)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de

"composto ativo 107").

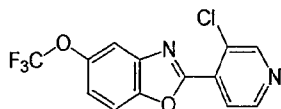


Composto ativo 107

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,13 (s, 1H), 8,98 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,89 (dd, $J = 1,7, 0,7$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 8,6, 0,7$ Hz, 1H),
 5 7,54 (dd, $J = 8,8, 1,8$ Hz, 1H), 1,41 (s, 9H)

Exemplo de produção 109

Exemplo de produção 109 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se 3-cloro-N-(2-hidróxi-5-trifluorometoxifenil)isonicotinamida de invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,32 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-(trifluorometóxi)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 108") foi obtido.

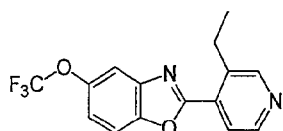


Composto ativo 108

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,85-8,84 (m, 1H), 8,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H),
 15 8,09-8,07 (m, 1H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,69-7,66 (m, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H)

Exemplo de produção 110

Exemplo de produção 110 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-etil-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,32 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-5-(trifluorometóxi)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 109") foi obtido.

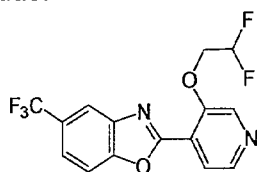


Composto ativo 109

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H),
 25 3,28 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,34 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 111

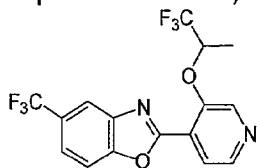
Exemplo de produção 111 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 40, usando-se 2,2-difluoroetanol invés de 2,2,2-trifluoroetanol, e assim 0,24 g de 2-[3-(2,2-difluoroetóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 110") foi obtido.

Composto ativo 110

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,59 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 6,28 (tt, $J = 54,9, 4,0$ Hz, 1H), 4,51 (td, $J = 12,8, 4,0$ Hz, 2H)

Exemplo de produção 112

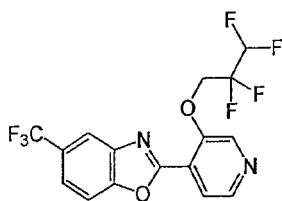
Exemplo de produção 112 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 40, usando-se 1,1,1-trifluoro-2-propanol invés de 2,2,2-trifluoroetanol, e assim 0,31 g de 2-[3-(1-metil-2,2,2-trifluoroetóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 111") foi obtido.

Composto ativo 111

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,61 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 4,97-4,87 (m, 1H), 1,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 113

Exemplo de produção 113 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 40, usando-se 2,2,3,3-tetrafluoropropanol invés de 2,2,2-trifluoroetanol, e assim 0,34 g de 2-[3-(2,2,3,3-tetrafluoropropóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 112") foi obtido.

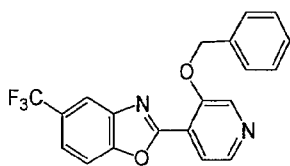


Composto ativo 112

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,58 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,13-8,12 (m, 1H), 8,10 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,74-7,73 (m, 2H), 6,75-6,44 (m, 1H), 4,71-4,63 (m, 2H)

5 Exemplo de produção 114

Exemplo de produção 114 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 103, usando-se 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol invés de 5-terc-butil-2-(3-fluoropiridin-4-il)benzoxazol, e assim 4,6 g de 2-(3-benziloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 113") foi obtido.

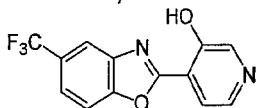


Composto ativo 113

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,62 (s, 1H), 8,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 8,05 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 5,44 (s, 2H)

Exemplo de produção 115

Uma mistura de 4,69 g de 2-(3-benziloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 1,0 g de 5% de paládio sobre carbono e 70 ml de ácido acético foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por nove horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite ^(R). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 3,44 g de 4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-ol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 114").



Composto ativo 114

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,84 (br s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,86 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,5, 1,7$ Hz, 1H)

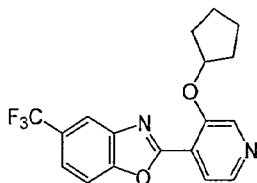
5

Exemplo de produção 116

A uma mistura de 0,28 g de 4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-ol, 0,28 g de carbonato de potássio e 2 ml de DMF, uma mistura de 0,29 g de brometo de ciclopentila e 2 ml de DMF foi adicionada à temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,29 g de 2-(3-ciclopentiloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 115").

10

15

Composto ativo 115

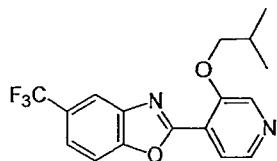
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,00 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 5,13-5,06 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 2H)

20

Exemplo de produção 117

Exemplo de produção 117 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 72, usando-se álcool isobutílico invés de propanol, e assim 0,24 g de 2-(3-isobutoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 116") foi obtido.

25

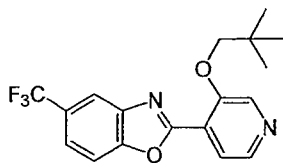


Composto ativo 116

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,55 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 4,06 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 1,14 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

5 Exemplo de produção 118

Exemplo de produção 118 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 72, usando-se 2,2-dimetil-1-propanol invés de propanol, e assim 0,23 g de 2-[3-(2,2-dimetilpropóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 10 117") foi obtido.

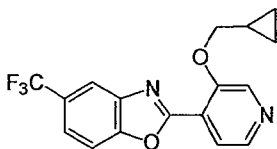


Composto ativo 117

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 3,93 (s, 2H), 1,15 (s, 9H)

15 Exemplo de produção 119

Exemplo de produção 119 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 72, usando-se ciclopropano metanol invés de propanol, e assim 0,23 g de 2-[3-(ciclopropilmetóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 20 118") foi obtido.



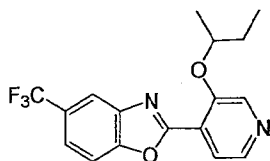
Composto ativo 118

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,57 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 6,5$ Hz,

2H), 1,45-1,34 (m, 1H), 0,73-0,65 (m, 2H), 0,51-0,45 (m, 2H)

Exemplo de produção 120

Exemplo de produção 120 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 116, usando-se 2-bromobutano invés de brometo de ciclopentila, e assim 0,14 g de 2-(3-sec-butoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 119") foi obtido.

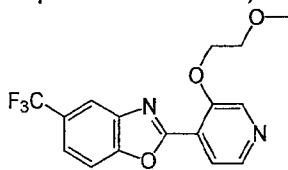


Composto ativo 119

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,56 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,00 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 4,68-4,58 (m, 1H), 1,96-1,73 (m, 2H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,07 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Exemplo de produção 121

Uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,27 g de carbonato de potássio e 3 ml de 2-metoxietanol foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,23 g de 2-[3-(2-metoxietóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 120").



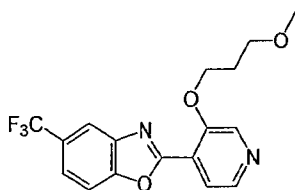
Composto ativo 120

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,61 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 8,02 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 4,48-4,42 (m, 2H),

3,94-3,87 (m, 2H), 3,50 (s, 3H)

Exemplo de produção 122

Exemplo de produção 122 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 121, usando-se 3-metóxi-1-propanol invés de 2-metoxietanol, e assim 0,23 g de 2-[3-(3-metoxipropóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 121") foi obtido.

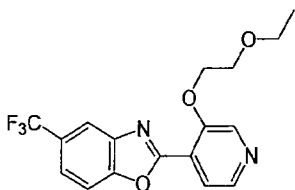


Composto ativo 121

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 4,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,69 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H)

Exemplo de produção 123

Exemplo de produção 123 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 116, usando-se 2-bromoetila etila éter invés de brometo de ciclopentila, e assim 0,10 g de 2-[3-(2-etóxi etóxi)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 122") foi obtido.



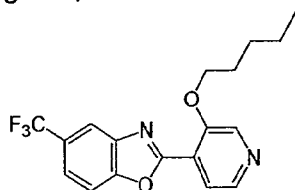
Composto ativo 122

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,62 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 8,01 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,66 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

Exemplo de produção 124

Exemplo de produção 124 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 72, usando-se pentanol invés de propanol, e assim 0,29 g de 2-(3-pentiloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol

(aqui em seguida, chamado de "composto ativo 123") foi obtido.

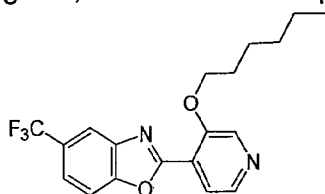


Composto ativo 123

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,73-7,67 (m, 2H), 4,29 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 125

Exemplo de produção 125 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 72, usando-se hexanol invés de propanol, e assim 0,23 g de 2-(3-hexiloxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 124") foi obtido.

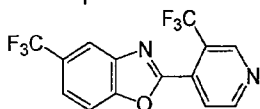


Composto ativo 124

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,56 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74-7,68 (m, 2H), 4,32-4,27 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 4H), 0,95-0,88 (m, 3H)

Exemplo de produção 126

Exemplo de produção 126 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-(trifluorometil)isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, um assim 0,55 g de 5-trifluorometil-2-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 125") foi obtido.

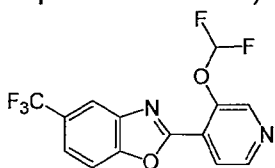


Composto ativo 125

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,18 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H)

Exemplo de produção 127

Uma mistura de 0,50 g de 4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-ol, 1,23 g de carbonato de potássio e 14 ml de DMF foi agitada, enquanto se aquecendo a 70°C por três horas com gás de clorodifluorometano foi injetado. Por injeção de parada de gás, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e foi deixada repousar de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,11 g de 2-(3-difluorometoxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 126").

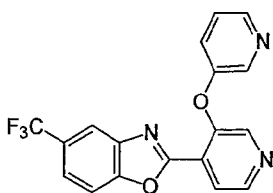


Composto ativo 126

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,80 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,18-8,16 (m, 1H), 8,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 73,0$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 128

Exemplo de produção 128 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 39, usando-se 3-hidróxi piridina invés de fenol, e assim 0,30 g de 2-[3-(piridin-3-ilóxi)-piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 127") foi obtido.

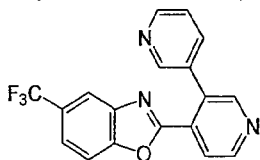


Composto ativo 127

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,67 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,53-8,52 (m, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,71-7,65 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H),

Exemplo de produção 129

5 A uma mistura de 0,40 g de 2-(3-iodopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,21 g de ácido 3-piridin borônico, 8 ml de 1,4-dioxano e 0,07 g de diclorobis(trifenilfosfina)paládio (II), uma mistura de 0,40 g de carbonato de sódio e 3 ml de água foi adicionada e foi aquecida a refluxo por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,36 g de 4-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-il)-[3,3']bipiridinila (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 128").

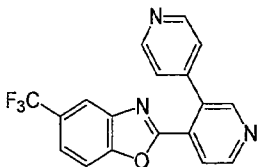


Composto ativo 128

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,89 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,74-8,69 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H)

Exemplo de produção 130

Exemplo de produção 130 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 129, usando-se ácido 4-piridin borônico invés de ácido 3-piridin borônico, e assim 0,20 g de 4-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-il)-[3,4']bipiridinila (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 129") foi obtido.



Composto ativo 129

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,90 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,70 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 8,14-8,12 (m, 1H), 8,03-8,02 (m, 1H), 7,67-7,63 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 4,4, 1,7$, 2H)

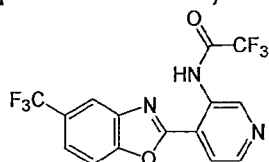
5

Exemplo de produção 131

Uma mistura de 0,30 g de 2-(3-aminopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 3 ml de trifluoroanidrido acético foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por 15 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água e uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio foram adicionadas à mistura de reação. Os cristais precipitados foram filtrados. Os cristais resultantes foram dissolvidos em acetato de etila. A solução resultante foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,32 g de 2,2,2-trifluoro-N-[4-(5-trifluorometilbenzoxazol-2-il)piridin-3-il]acetamida (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 130").

10

15

Composto ativo 130

^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,66 (br s, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,71 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,15-8,14 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,85-7,79 (m, 2H)

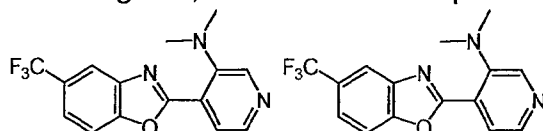
20

Exemplo de produção 132

A uma mistura de 0,28 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, 0,14 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF, 3 ml de uma solução de THF de dimetilamina foram adicionados, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por 3,3 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentra-

25

das sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel, e os cristais resultantes foram lavados com éter de dietila para dar 0,27 g de dimetil-{4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-il}amina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 131").

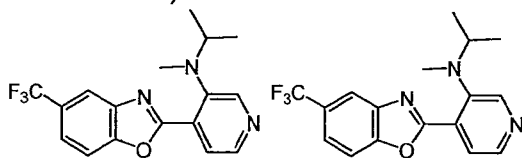


5 Composto ativo 131

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 8,28 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 2,93 (s, 6H)

Exemplo de produção 133

10 Exemplo de produção 133 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 86, usando-se N-isopropilmetilamina invés de isopropilamina, e assim 0,17 g de isopropil-metil-{4-[5-(trifluorometil)benzoxazol-2-il]piridin-3-il}amina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 132") foi obtido.



15 Composto ativo 132

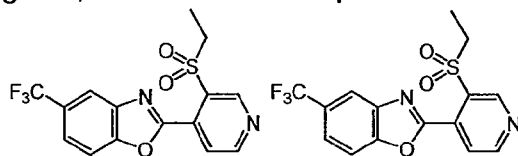
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,79 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H)

Exemplo de produção 134

20 A uma mistura de 0,60 g de 2-(3-etiltio piridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol e 8 ml de clorofórmio, 0,64 g de 70% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado enquanto resfriando com gelo e foi agitado a 0°C por uma hora. A mistura de reação foi diluída com clorofórmio, foi lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto

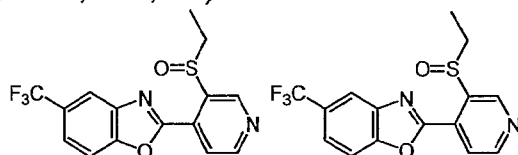
25 de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,21 g de 2-[3-(etanossulfonil)piridin-4-il]-5-

(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 133") e 0,30 g de 2-[3-(etanossulfinil)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 134").



Composto ativo 133

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,44-9,43 (m, 1H), 9,09 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 3,93 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

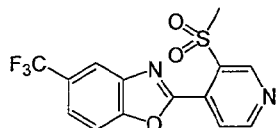


Composto ativo 134

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,45-9,44 (m, 1H), 8,99 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,18-8,17 (m, 1H), 8,13-8,11 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 2H), 3,53-3,41 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)

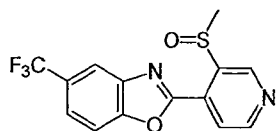
Exemplo de produção 135

Exemplo de produção 135 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 134, usando-se 2-(3-metiltiopiridin-4-il)-
15 5-(trifluorometil)benzoxazol invés de 2-(3-etiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, e assim 0,26 g de 2-[3-(metanossulfonyl)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 135") e 0,37 g de 2-[3-(metanossulfinil)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo
20 136") foram obtidos.



Composto ativo 135

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,51 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 7,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 3,72 (s, 3H)

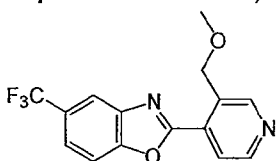


Composto ativo 136

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,55 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,21-8,19 (m, 1H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 3,13 (s, 3H)

Exemplo de produção 136

5 Exemplo de produção 136 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-(metoximetil)isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,26 g de 2-[3-(metoximetil)piridin-4-il]-5-(trifluorometil)benzoxazol (aqui em seguida, cha-
10 mado de "composto ativo 137") foi obtido.

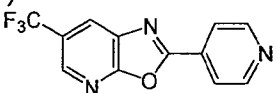


Composto ativo 137

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,02-9,01 (m, 1H), 8,78 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,17-8,15 (m, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,57 (s, 3H)

15 Exemplo de produção 137

Exemplo de produção 137 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,32 g de 2-piridin-4-il-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "compos-
20 to ativo 138") foi obtido.

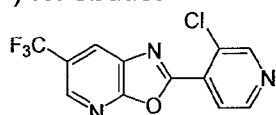


Composto ativo 138

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,90 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,14 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H)

25 Exemplo de produção 138

Exemplo de produção 138 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,72 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 139") foi obtido.

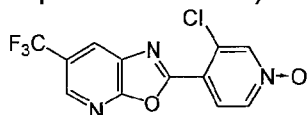


Composto ativo 139

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 8,80-8,77 (m, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,13 (d, J = 5,1 Hz, 1H)

Exemplo de produção 139

A uma mistura de 0,45 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina e 5 ml de clorofórmio, 0,48 g de 70% de ácido m-cloroperbenzoico foi adicionado no resfriamento com gelo e foi agitado enquanto se aquecendo a temperatura ambiente por quatro horas e a 50°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então foi diluída com clorofórmio, e foi lavada com 5% de solução aquosa de hidróxido de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,36 g de 2-(3-cloro-1-oxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 140").



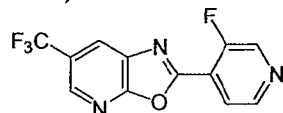
Composto ativo 140

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,77-8,74 (m, 1H), 8,43-8,42 (m, 1H), 8,41 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 6,9 Hz, 1H)

Exemplo de produção 140

Exemplo de produção 140 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-fluoro-N-[2-hidróxi-5-

(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 1,72 g de 2-(3-fluoropiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 141") foi obtido.

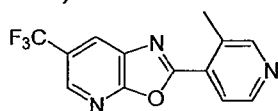


5 Composto ativo 141

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,81-8,76 (m, 2H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,46-8,43 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H)

Exemplo de produção 141

Exemplo de produção 141 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metilisonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,23 g de 2-(3-metilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 142") foi obtido.

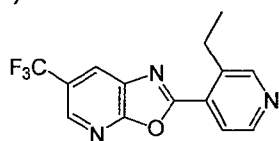


15 Composto ativo 142

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,76-8,74 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H)

Exemplo de produção 142

Exemplo de produção 142 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-etil-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,16 g de 2-(3-etilpiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 143") foi obtido.

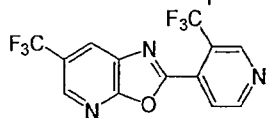


25 Composto ativo 143

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,76-8,73 (m, 2H), 8,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,07 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,30 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H)

Exemplo de produção 143

5 Exemplo de produção 143 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(trifluorometil)isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,22 g de 6-trifluorometil-2-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]-oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em
10 seguida, chamado de "composto ativo 144") foi obtido.

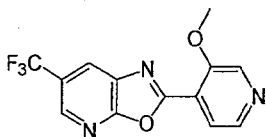


Composto ativo 144

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,21 (s, 1H), 9,08 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 144

15 Exemplo de produção 144 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metoxiisonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 0,27 g de 2-(3-metoxipiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida,
20 chamado de "composto ativo 145") foi obtido.



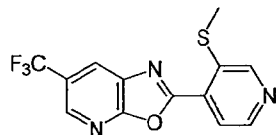
Composto ativo 145

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,75-8,72 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,41-8,40 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 4,18 (s, 3H)

Exemplo de produção 145

25 Exemplo de produção 145 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metiltioisonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 1,07 g de 2-(3-

metiltiopiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 146") foi obtido.

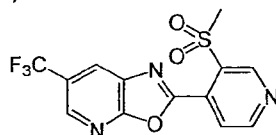


Composto ativo 146

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,76-8,74 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,09 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H)

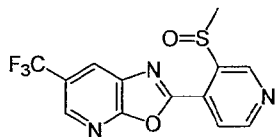
Exemplo de produção 146

Exemplo de produção 146 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 134, usando-se 2-(3-metiltiopiridin-4-il)-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina invés de 2-(3-etiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, e assim 0,20 g de 2-[3-(metanossulfonil)piridin-4-il]-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 147") e 0,29 g de 2-[3-(metanossulfonil)piridin-4-il]-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 148") foram obtidos.



Composto ativo 147

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,52 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 9,14 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,47-8,46 (m, 1H), 8,00 (dd, J = 5,0, 0,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H)



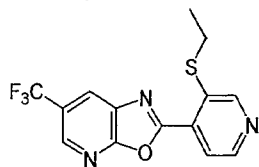
Composto ativo 148

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 9,59 (s, 1H), 9,07-9,05 (m, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,51-8,19 (m, 1H), 8,19-8,16 (m, 1H), 3,12 (s, 3H)

Exemplo de produção 147

Exemplo de produção 147 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-etiltioisonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-

hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida, e assim 1,06 g de 2-(3-etiltiopiridin-4-il)-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 149") foram obtidos.

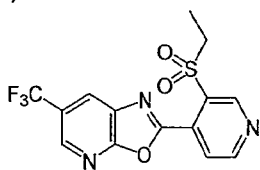


Composto ativo 149

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,77-8,73 (m, 2H), 8,59 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,48-8,47 (m, 1H), 8,08-8,06 (m, 1H), 3,21 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,49 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

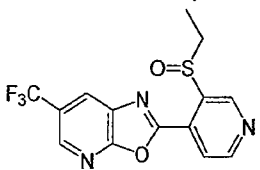
Exemplo de produção 148

- Exemplo de produção 148 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 134, usando-se 2-(3-etiltiopiridin-4-il)-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina invés de 2-(3-etiltiopiridin-4-il)-5-(trifluorometil)benzoxazol, e assim 0,29 g de 2-[3-(etanossulfonil)piridin-4-il]-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 150") e 0,20 g de 2-[3-(etanossulfinil)piridin-4-il]-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 151") foram obtidos.



Composto ativo 150

- 10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,46-9,45 (m, 1H), 9,14 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,46-8,44 (m, 1H), 7,99-7,97 (m, 1H), 3,88 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)



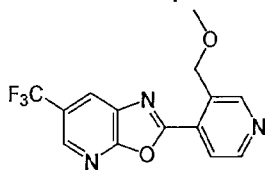
Composto ativo 151

- 20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,48 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,82-8,80 (m, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 8,19-8,17 (m, 1H), 3,51-3,39 (m, 1H), 3,14-

3,04 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Exemplo de produção 149

Exemplo de produção 149 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(metoximetil)isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,29 g de 2-[3-(metoximetil)piridin-4-il]-6-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 152") foi obtido.

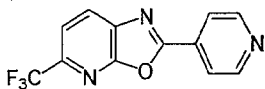


Composto ativo 152

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,04 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,44-8,42 (m, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,56 (s, 3H)

Exemplo de produção 150

Exemplo de produção 150 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se N-[2-hidróxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,27 g de 2-(piridin-4-il)-5-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 153") foi obtido.



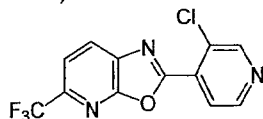
Composto ativo 153

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,91 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 8,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Exemplo de produção 151

Exemplo de produção 151 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 78, usando-se 3-cloro-N-[2-hidróxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-isonicotinamida invés de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 0,42 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-

5-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 154") foi obtido.

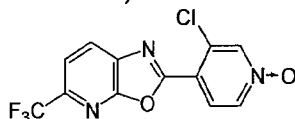


Composto ativo 154

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,14-8,12 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 152

Exemplo de produção 152 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 139, usando-se 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina invés de 2-(3-cloropiridin-4-il)-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina, e assim 0,14 g de 2-(3-cloro-1-oxipiridin-4-il)-5-(trifluorometil)oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 155") foi obtido.

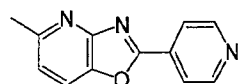


Composto ativo 155

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,41 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J = 7,1, 1,7$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H)

Exemplo de produção 153

Exemplo de produção 153 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-6-metilpiridin-3-ol invés de 2-amino-4-propilfenol, e assim 0,62 g de 5-metil-2-piridin-4-il-oxazolo[4,5-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 156") foi obtido.

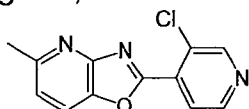


Composto ativo 156

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,85 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 8,13 (dd, $J = 4,5, 1,6$ Hz, 2H), 7,82 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,72 (s, 3H)

Exemplo de produção 154

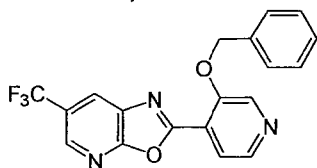
Exemplo de produção 154 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 1, usando-se 2-amino-6-metilpiridin-3-ol e ácido 3-cloroisonicotínico invés de 2-amino-4-propilfenol e ácido isonicotínico, e assim 0,44 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)-5-metil-oxazolo[4,5-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 157") foi obtido.

Composto ativo 157

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,83 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,74 (s, 3H)

Exemplo de produção 155

Exemplo de produção 154 foi realizado de acordo com o mesmo modo que no Exemplo de produção 22, usando-se 3-benzilóxi-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-isonicotinamida invés de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida, e assim 2,23 g de 2-[3-(benzilóxi)piridin-4-il]-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 158") foram obtidos.

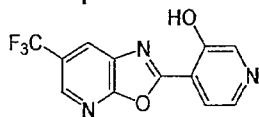
Composto ativo 158

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,75-8,73 (m, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,06 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 5,47 (s, 2H)

Exemplo de produção 156

Uma mistura de 1,7 g de 2-[3-(benzilóxi)piridin-4-il]-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina, 40 ml de acetato de etila e 10% de paládio sobre carbono foi reagida sob as condições de 40 bar e 40°C por duas horas. A solução de reação foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.0 g

de 4-(6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piridin-3-ol (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 159").

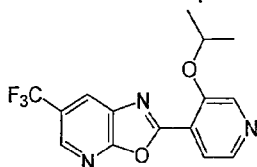


Composto ativo 159

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,57 (s, 1H), 8,79-8,78 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,41-8,39 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,1 Hz, 1H)

Exemplo de produção 157

A uma mistura de 0,26 g de 4-(6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piridin-3-ol, 0,14 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF, 0,17 g de iodeto de isopropila foi adicionado à temperatura ambiente e foi agitado enquanto se aquecendo a 60°C por 1,5 hora. À solução de reação, 38 mg de carbonato de potássio e 47 mg de iodeto de isopropila foram adicionados, e a solução de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A solução de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,16 g de 2-(3-isopropoxipiridin-4-il)-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 160").



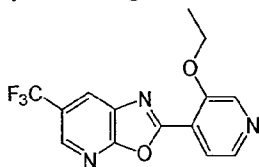
Composto ativo 160

¹H-RMN (CDCl₃) δ: 8,73-8,71 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,43-8,41 (m, 1H), 8,39-8,38 (m, 1H), 8,02 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,94-4,83 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,1 Hz, 6H)

Exemplo de produção 158

A uma mistura de 0,25 g de 4-(6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piridin-3-ol, 0,14 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF, uma

mistura de 0,15 g de iodeto de etila e 1 ml de DMF foi adicionada a temperatura ambiente e foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por 1,5 hora. À mistura de reação, 70 mg de carbonato de potássio e 53 mg de iodoetano foram adicionados, e a solução de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por 3,5 horas. A solução de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 60 mg de 2-(3-etoxipiridin-4-il)-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 161").

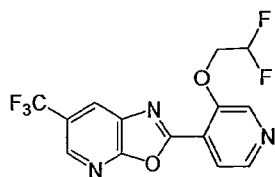


Composto ativo 161

^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,74-8,72 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40-8,38 (m, 1H), 8,04-8,02 (m, 1H), 4,41 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,60 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

Exemplo de produção 159

A uma mistura de 0,31 g de 4-(6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piridin-3-ol, 0,23 g de carbonato de potássio e 3 ml de DMF, uma mistura de 0,50 g de trifluorometanossulfonato (2,2-difluoroetil) éster e 7 ml de DMF foi adicionada a temperatura ambiente, e então foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por seis horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,10 g de 2-[3-(2,2-difluoroetóxi)piridin-4-il]-6-trifluorometil-oxazolo[5,4-b]piridina (aqui em seguida, chamado de "composto ativo 162").



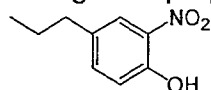
Composto ativo 162

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,76-8,74 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,41-8,40 (m, 1H), 8,09 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 6,30 (tt, $J = 54,8, 4,0$ Hz, 1H), 4,53 (td, $J = 12,7, 4,1$ Hz, 2H)

- 5 A seguir, Exemplo de produções para a produção de intermediários de produção dos compostos ativos acima mencionados são descritos.

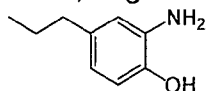
Exemplo de produção de referência 1

- A uma mistura de ,0 g de 4-propilfenol e 35 ml de ácido acético, uma mistura de 3,80 g de 61% de ácido nítrico e 10 ml de ácido acético foi
 10 adicionada gota a gota com a temperatura mantida a 10-15°C, que foi agitada por quatro horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas
 15 sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida para dar 6.65 g de 4-propil-2-nitrofenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,46 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

- 20 Uma mistura de 6,65 g de 4-propil-2-nitrofenol, 55 ml de acetato de etila e 1,0 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por duas horas. A mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 5,17 g de 2-amino-4-propilfenol.

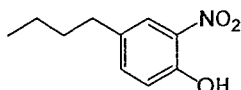


- 25 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,64 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 3,74 (br s, 2H), 2,44 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H),

1,63-1,52 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

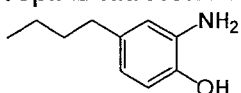
Exemplo de produção de referência 2

4-Butil-2-nitrofenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1 usando-se 4-butilfenol invés de 4-propilfenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,46 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 2,60 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,65-1,53 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

2-Amino-4-butilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-butil-2-nitrofenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



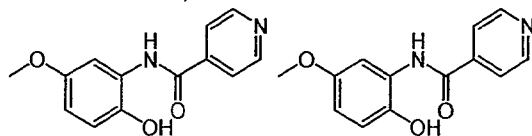
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,60 (br s, 2H), 2,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 3

Uma mistura de 7 g de 4- metóxi-2-nitrofenol, 50 ml de acetato de etila e 1,3 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente por 3,3 horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 2-amino-4-metoxifenol. Isso é usado na seguinte reação sem purificação.

Uma mistura de 2,5 g de um produto bruto de 2-amino-4-metoxifenol, 3,2 g de cloridrato de cloreto de ácido isonicotínico e 20 ml de piridina foi aquecida até o refluxo por 12 horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada, e depósitos precipitados são coletados por filtração. O sólido obtido foi dissolvido em acetato de etila, foi lavado com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seco sobre sulfato de magnésio. Carvão ativado foi adicionado à mesma, seguido por filtração através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar

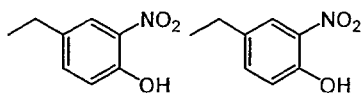
N-(2-hidróxi-5-metoxifenil)isonicotinamida.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,50 (br s, 1H), 8,79-8,75 (m, 2H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 3,69 (s, 3H)

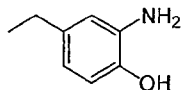
5 Exemplo de produção de referência 4

4-Etil-2-nitrofenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-etilfenol invés de 4-propilfenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,46 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,64 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H)

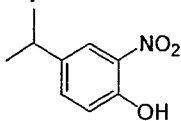
2-Amino-4-etilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-etil-2-nitrofenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,53-6,49 (m, 1H), 3,84 (br s, 2H), 2,51 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,18 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

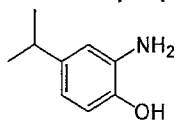
Exemplo de produção de referência 5

4-Isopropil-2-nitrofenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-isopropilfenol invés de 4-propilfenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,46 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)

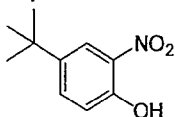
2-Amino-4-isopropilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-isopropil-2-nitrofenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 8,0, 2,2 Hz, 1H), 4,60 (br s, 1H), 3,58 (br s, 2H), 2,84-2,70 (m, 1H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 6H)

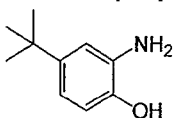
Exemplo de produção de referência 6

4-terc-Butil-2-nitrofenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-terc-butilfenol invés de 4-propilfenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,47 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H)

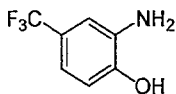
2-Amino-4-terc-butilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 4-terc-butil-2-nitrofenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,2, 1H), 3,59 (br s, 2H), 1,26 (s, 9H)

Exemplo de produção de referência 7

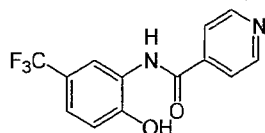
2-Amino-4-trifluorometilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 2-nitro-4-trifluorometilfenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95-6,92 (m, 1H), 6,76 (d, J = 8,3, 1H), 5,33 (br s, 1H), 3,80 (br s, 2H)

Uma mistura de 2,84 g de 2-amino-4-trifluorometilfenol, 1,97 g

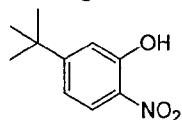
de ácido isonicotínico, 3,69 g de WSC [cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] e 20 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi despejada, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de acetato de etila-hexano para dar 1,69 g de N-(2-hidróxi-5-trifluorometilfenil)isonicotinamida.



¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,82 (br s, 1H), 9,94 (br s, 1H), 8,80-8,78 (m, 2H), 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,43 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 8

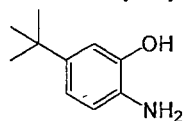
A uma mistura de 5 g de 3-terc-butilfenol e 30 ml de ácido acético, uma mistura de 3,0 g de 70% de ácido nítrico e 10 ml de ácido acético foi adicionada gota a gota com a temperatura mantida a 10-15°C e foi agitada por duas horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,82 g de 5-terc-butil-2-nitrofenol.



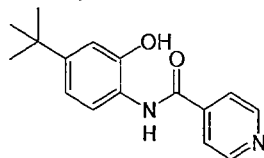
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,2, 1H), 7,01 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H)

2-Amino-5-terc-butilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 5-terc-butil-2-

nitrofenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



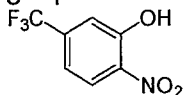
Uma mistura de 1,44 g de 2-amino-5-terc-butilfenol, 1,07 g de ácido isonicotínico, 2,17 g de WSC e 15 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por cinco horas. A mistura de reação foi resfriada para a
5 temperatura ambiente, e então água foi despejada. Sólido precipitado foi filtrado e foi lavado com água e éter de dietila para dar 1,22 g de N-(4-terc-butil-2-hidroxifenil)isonicotinamida.



¹H-RMN (CDCl₃+DMSO-d₆) δ: 9,32 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,81-8,77 (m, 2H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,03 (d, J = 1,9, 1H), 6,93 (dd, J = 8,5,
10 1,9 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H)

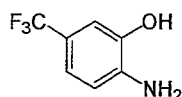
Exemplo de produção de referência 9

A 7,5 g de 3-trifluorometilfenol, 9 ml de 70% de ácido nítrico foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi despejada para dentro de
15 uma solução aquosa saturada resfriada com gelo de hidrogenocarbonato de sódio, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de colu-
20 na de sílica-gel para dar 1,56 g de 2-nitro-5-trifluorometilfenol.



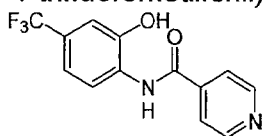
¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,59 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H)

2-Amino-5-trifluorometilfenol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1, usando-se 2-nitro-5-
25 trifluorometilfenol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



^1H -RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 9,03 (br s, 1H), 7,01 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 4,13 (br s, 2H)

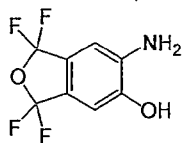
Uma mistura de 1,30 g de 2-amino-5-trifluorometilfenol, 0,9 g de ácido isonicotínico, 1,83 g de WSC e 15 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi despejada. Sólido precipitado foi filtrado e foi lavado com água, e então foi seco sob pressão reduzida para dar 1,5 g de N-(2-hidróxi-4-trifluorometilfenil)isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 8,82-8,76 (m, 2H), 7,98-7,93 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H)

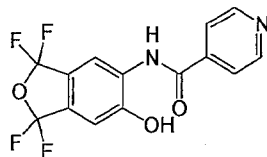
Exemplo de produção de referência 10

Uma mistura de 6,8 g de 1,1,3,3-tetrafluoro-5-hidróxi-6-nitro-1,3-di-hidroisobenzofurano e 20 ml de ácido acético foi adicionada gota a gota a uma mistura, que foi aquecida para 80°C , de 7,8 g de ferro eletrolítico, 20 ml de ácido acético e 20 ml de água, e então a mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foram secas sobre sulfato de magnésio. Carvão ativado foi adicionado, seguido por filtração através de Celite[®]. Os filtrados foram concentrados sob pressão reduzida para dar 4,43 g de 6-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-5-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofurano.



^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 10,65 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,70 (br s, 2H)

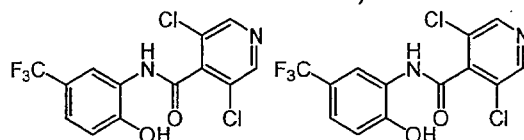
Uma mistura de 2,0 g de 6-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-5-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofurano, 1,1 g de ácido isonicotínico, 2,23 g de WSC e 15 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água
 5 foi despejada para dentro da mistura de reação. Sólido precipitado foi filtrado e foi lavado com água e foi seco sob pressão reduzida para dar 1,34 g de N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,07 (br s, 1H), 8,80 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,87 (dd, $J = 4,4, 1,5$ Hz, 2H), 7,28 (s, 1H)

10 Exemplo de produção de referência 11

Uma mistura de 1 g de ácido 3,5-dicloroisonicotínico e 5 ml de cloreto de tionila foi aquecida até o refluxo por sete horas. Então, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 3 ml de DMF, que foi adicionado
 15 gota a gota a uma mistura de 2-amino-4-trifluorometilfenol, 5 ml de DMF e 1,05 g de trietilamina a 0°C. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, e então Água foi adicionada à mesma, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada,
 20 foram secas sobre sulfato de magnésio, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de dietila para dar 0,75 g de 3,5-dicloro-N-(2-hidróxi-5-trifluorometilfenil)isonicotinamida.

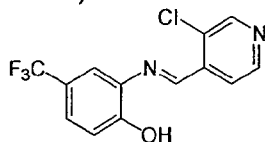


^1H -RMN (CDCl₃+DMSO- d_6) δ : 9,03 (br s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,45 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 8,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)

25 Exemplo de produção de referência 12

Uma mistura de 0,89 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 0,71 g de 3-cloro-4-piridinacarboxialdeído e 5 ml de etanol foi aquecida até o refluxo

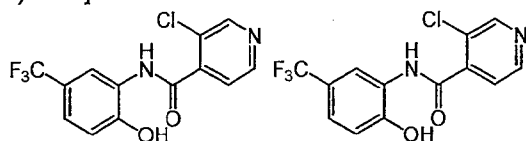
por três horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi lavado com um solvente de mistura de acetato de etila-hexano para dar 0,71 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)metilideneamino-4-(trifluorometil)fenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 9,14 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 13

A uma mistura de 1,77 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 1,58 g de ácido 3-cloroisonicotínico e 15 ml de piridina, 2,70 g de WSC foram adicionados, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de éter de terc-butil metila e hexano para dar 1,80 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.

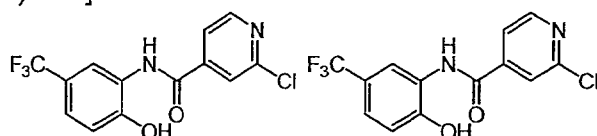


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 10,89 (br s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 14

A uma mistura de 0,71 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 0,63 g de ácido 2-cloroisonicotínico e 7 ml de piridina, 1,05 g de WSC foram adicionados, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido

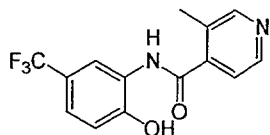
por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,77 g de 2-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,12 (br s, 1H), 8,62 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,87 (dd, J = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H)

10 Exemplo de produção de referência 15

Uma mistura de 0,62 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 0,48 g de 3-metila ácido isonicotínico, 0,86 g de WSC e 5 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi concentrada. Água foi despejada para dentro do resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, sequencialmente. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e então foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de éter de terc-butil metila e hexano para dar 0,38 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-metilisonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,83 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,47 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H)

25 Exemplo de produção de referência 16

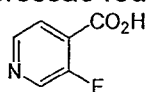
Enquanto uma mistura de 3,54 g de di-isopropilamina e 50 ml de tetra-hidrofurano foi resfriada em um banho de acetona-gelo seco, 20 ml de

solução de hexano a 1,6 M de n-butil lítio foram adicionados, enquanto se agitando de modo que a temperatura da mistura de reação não excedeu - 40°C. Depois disso, a mistura de reação foi agitada por 30 minutos. Então, uma mistura de 2,91 g de 3-fluoropiridina e 3 ml de tetra-hidrofurano foi adi-

5 cionada, de modo que a temperatura de a mistura de reação não excedeu - 60°C. A mistura foi ulteriormente agitada por 30 minutos. Depois que o gelo seco triturado foi adicionado à mistura de reação, resfriamento foi parado. Então, a mistura de reação foi agitada até que a temperatura retornou para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mistura de reação, e maior par-

10 te de hexano e tetra-hidrofurano foi removida sob pressão reduzida. O resí- duo foi lavado com éter de terc-butil metila, e as camadas aquosas foram coletadas. À camada aquosa coletada, ácido clorídrico concentrado foi adi- cionado enquanto resfriando com gelo, e pH da mistura foi tornado ser 3 e foi agitado por uma hora. Precipitados foram coletados por filtração e foram

15 secos sob pressão reduzida para dar 3,59 g de ácido 3-fluoroisonicotínico.



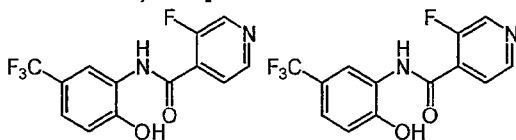
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 8,74 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,58 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 17

Uma mistura de 0,49 g de ácido 3-fluoroisonicotínico, 0,62 g de

20 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 1,00 g de WSC e 6 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura de reação foi res- friada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada. Água foi despe- jada para dentro do resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada.

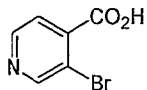
25 A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e então foi con- centrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de éter de terc-butil metila-hexano para dar 0,51 g de 3-fluoro-N-[2- hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,09 (s, 1H), 9,98 (br s, 1H), 8,76 (m, 1H), 8,60 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,78-7,75 (m 1H), 7,41 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 18

5 Uma mistura de 3,54 g de di-isopropilamina e 50 ml de tetra-hidrofurano foi agitada enquanto se resfriando em um banho de acetona-gelo seco. À mistura de reação, 20 ml de solução de hexano a 1,6 M de *n*-butil lítio foi adicionado de modo que a temperatura de a mistura de reação não excedeu -40°C . A mistura de reação foi agitada por 30 minutos. Então,
10 uma mistura de 4,74 g de 3-bromopiridina e 5 ml de tetra-hidrofurano foi adicionada de modo que a temperatura de a mistura de reação não excedeu -60°C . A mistura de reação foi agitada por outras 30 minutos. Gelo seco triturado foi adicionado à mistura de reação e então resfriamento foi parado. A mistura de reação foi agitada até que a temperatura retornou para a temperatura ambiente. Água foi adicionada à mesma, a maior parte de hexano e
15 tetra-hidrofurano foi removida sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de terc-butil metila, e as camadas aquosas foram coletadas. À camada aquosa coletada, ácido clorídrico concentrado foi adicionado, enquanto resfriando com gelo do modo que pH da mistura foi transformado ser 3 e
20 foi agitada por uma hora, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida para dar 0,69 g de ácido 3-bromoisonicotínico.

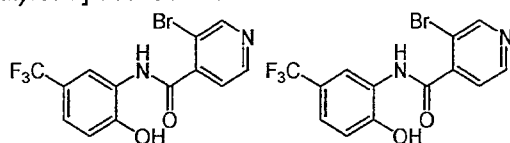


25 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,74 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 19

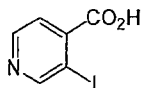
Uma mistura de 0,69 g de ácido 3-bromoisonicotínico, 0,60 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 1,00 g de WSC e 6 ml de piridina foi agitada
30 enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada. Água foi adi-

cionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, então foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de acetato de etila e hexano para dar 0,29 g de 3-bromo-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.



Exemplo de produção de referência 20

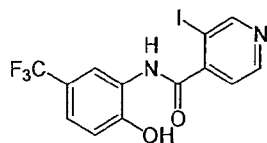
Água foi adicionada a 3,20 g de hidróxido de sódio para formar 30 ml de solução aquosa no total. À solução, 5,83 g de éster de metila de ácido 3-iodo-isonicotínico (US6277871B1, O'Conner e outros) foram adicionados. A solução de mistura foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada no gelo, ao qual ácido clorídrico concentrado foi adicionado para ajustar pH para 2-3. Precipitados foram coletados por filtração e foram secos sob pressão reduzida para dar 5,21 g de ácido 3-iodo-isonicotínico.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,04 (s, 1H), 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,1 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 21

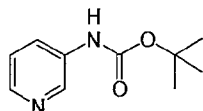
Uma mistura de 1,78 g de ácido 3-iodo-isonicotínico, 1,38 g de WSC e 12 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por 15 minutos. Então, 1,15 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura de reação foi retornada para a temperatura ambiente, e foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e então foi concentrada sob pressão reduzida para dar 1,81 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-iodo isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,85 (br s, 1H), 10,09 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 1H), 8,29-8,27 (m, 1H), 7,54-7,51 (m 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 22

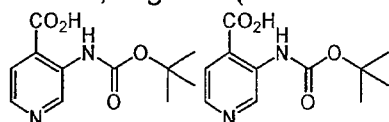
- 5 A uma mistura de 3,69 g de ácido nicotínico e 30 ml de tolueno, 3,64 g de di-isopropiletilamina, então 8,67 g de difenilfosforil azida foram adicionados. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 30 minutos. À mistura de reação, 4 ml de álcool terc-butilico foram adicionados. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por seis horas.
- 10 A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então a mistura de reação foi diluída com acetato de etila, foi lavada com água e então com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de sódio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de acetato de etila e hexano para dar 4,07 g de
- 15 3-(terc-butoxicarbonila amino)piridina.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,46 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 8,28 (dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,04 (br s, 1H), 1,53 (s, 9H)

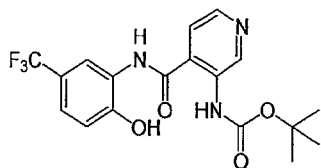
- Enquanto uma mistura de 1,16 g de 3-(terc-butoxicarbonila amino)piridina e 25 ml de tetra-hidrofurano foi resfriada em um banho de acetona-gelo seco, 8,5 ml de solução de hexano a 1,65 M de n-butil lítio foram adicionados de modo que a temperatura de a mistura de reação não excedeu -60°C . A mistura de reação foi agitada por 15 minutos. Resfriamento foi parado. Então, a mistura de reação foi agitada até a temperatura se tornasse 0°C . A mistura de reação foi resfriada em um banho de acetona-gelo seco
- 20 novamente. Depois de injeção de dióxido de carbono, resfriamento foi parado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Depois de água foi adicionada, mais de tetra-hidrofurano e hexano foi removido por concentração sob pressão reduzida. O resíduo foi resfriado

com gelo e ácido clorídrico a 3 N foi adicionado de modo a ajustar pH para cerca de 3. Extração com um solvente de mistura (4:1) de acetato de etila para tetra-hidrofurano foi realizado várias vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida para dar 0,53 g de 3-(terc-butoxicarbonil amino)ácido isonicotínico.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,07 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H)

A uma mistura de 1,15 g de WSC e 8 ml de piridina, 1,43 g de ácido 3-terc-butoxicarbonilamino isonicotínico foi adicionado, e foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. À mistura de reação, 1,06 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol foi adicionado, e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. Depois disso, a reação de mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foram concentradas sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seco sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida para dar 1,79 g de 3-terc-butoxicarbonilamino-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.

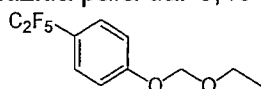


Exemplo de produção de referência 23

A uma mistura de 5,0 g de 60% de hidreto de sódio (em óleo) e 70 ml de DMF, uma mistura de 4-iodofenol e 25 ml de DMF foi adicionada gota a gota enquanto resfriando com gelo, e foi agitada por uma hora. A temperatura foi aumentada para a temperatura ambiente, uma mistura de 12,9 g de éter de etila de clorometila e 10 ml de DMF foi adicionada gota a gota, e foi agitada por outra uma hora. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada, e foi extraída com acetato de etila três vezes.

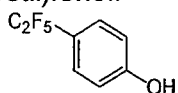
As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida para dar 32 g de um produto bruto de 1-etoximetóxi-4-iodobenzeno. O produto bruto foi usado pela seguinte reação sem purificação.

Uma mistura de 7,5 g de produto bruto de 1-etoximetóxi-4-iodobenzeno, 10,0 g de sal de pentafluoropropionato de sódio, 10,27 g de iodeto de cobre(I), 120 ml de DMF e 45 ml de tolueno foi agitada enquanto se aquecendo a 140 a 150°C por uma hora para remover cerca de 40 ml de tolueno. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo a 160 até 170°C por outras cinco horas, e então foi resfriada para a temperatura ambiente e foi despejada para dentro de água gelada. À mistura de reação, 200 ml de éter de dietila foram adicionados. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi extraído com éter de dietila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida para dar 5,45 g de 1-etoximetóxi-4-pentafluoroetil benzeno.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,23 (t, $J = 7,0$, 3H)

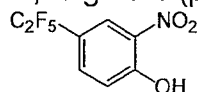
7,39 g de 1-etoximetóxi-4-pentafluoroetil benzeno, 30 ml de acetona e 30 ml de ácido clorídrico a 6 M foram agitados, enquanto se aquecendo a 50°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi despejada para dentro de água, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 4-(pentafluoroetil)fenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,47 (d, 8,5 Hz, 2H), 6,93 (d, 8,5 Hz, 2H),

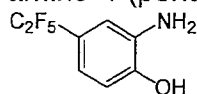
5,74 (br s, 1H)

A uma mistura de 1,70 g de 4-(pentafluoroetil)fenol, 6 ml de ácido acético e 2,0 ml de ácido sulfúrico concentrado, uma mistura de 0,80 g de 69% de ácido nítrico e 1 ml de ácido acético foi adicionado gota a gota, enquanto resfriando com gelo, e foi agitada à temperatura ambiente por três horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,40 g de 4-(pentafluoroetil)-2-nitrofenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,02 (s, 1H), 8,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,79 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H)

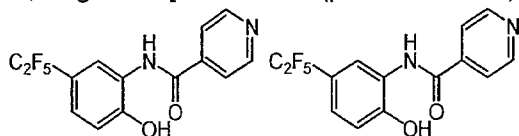
Uma mistura de 1,38 g de 4-(pentafluoroetil)-2-nitrofenol, 15 ml de acetato de etila e 0,15 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio à temperatura ambiente por quatro horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite[®]. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com hexano para dar 1,02 g de 2-amino-4-(pentafluoroetil)fenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,94 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,34 (br s, 1H), 3,82 (br s, 2H)

A uma mistura de 0,44 g de WSC e 4 ml de piridina, 0,28 g de ácido isonicotínico foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. À mistura de reação, 0,45 g de 2-amino-4-(pentafluoroetil)fenol que tinha sido obtido na reação mencionada acima foi adicionado e foi agitado enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e o concentrado sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas

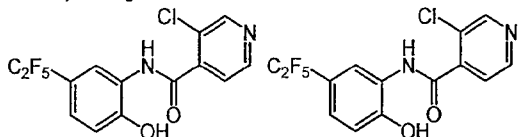
foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,50 g de N-[2-hidróxi-5-(pentafluoroetil)fenil]isonicotinamida.



5 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,89 (br s, 1H), 9,93 (br s, 1H), 8,79 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 24

A uma mistura de 0,44 g de WSC e 4 ml de piridina, 0,36 g de
10 ácido 3-cloroisonicotínico foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. À mistura de reação, 0,45 g de 2-amino-4-(pentafluoroetil)fenol foi adicionado e foi agitado enquanto se aquecendo a 60°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi
15 adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,25 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-
20 5-(pentafluoroetil)fenil]isonicotinamida.

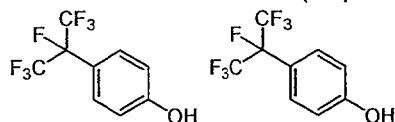


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,99 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 25

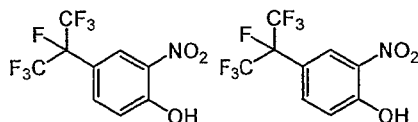
25 A uma mistura de 3,92 g de 4-(heptafluoroisopropil)anilina, 20 ml de ácido acético, 3,0 g de ácido sulfúrico concentrado e 3 ml de água, uma solução aquosa de 1,14 g de nitrito de sódio foi gradualmente adicionada

gota a gota, enquanto resfriando com gelo, e foi agitada por 30 minutos, enquanto resfriando com gelo, e agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi despejada para dentro de água, seguido por
 5 extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 3,60 g de mistura contendo 4-(heptafluoroisopropil)fenol.



10 ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 7,48 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96-6,92 (m, 2H), 5,64 (br s, 1H)

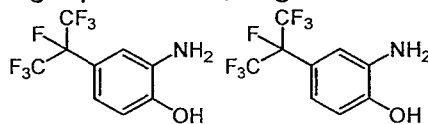
A uma mistura de 3,60 g de mistura contendo 4-(heptafluoroisopropil)fenol, 8 ml de ácido acético, e 2,5 g de ácido sulfúrico concentrado, uma mistura de 1,05 g de 69% de ácido nítrico e 1 ml de ácido
 15 acético foi adicionado gota a gota, enquanto resfriando com gelo, e então foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água, e foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e fo-
 20 ram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2.96 g de 4-(heptafluoroisopropil)-2-nitrofenol.



¹H-RMN (CDCl₃) δ: 10,76 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H)

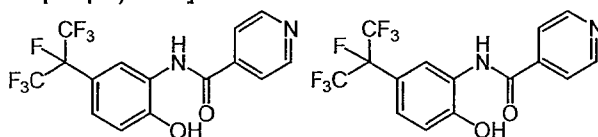
25 Uma mistura de 2.95 g de 4-(heptafluoroisopropil)-2-nitrofenol, 20 ml de acetato de etila e 0,30 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada em uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por quatro horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite ^(R). O filtrado foi concen-

trado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,08 g de 2-amino-4-(heptafluoroisopropil)fenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 3,84 (br s, 2H)

- 5 A uma mistura de 0,58 g de WSC e 5 ml de piridina, 0,37 g de ácido isonicotínico foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 25 minutos. À mistura de reação, 0,75 g de 2-amino-4-(heptafluoroisopropil)fenol foi adicionado e foi agitada, enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Então, água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,79 g de N-[2-hidróxi-5-(heptafluoroisopropil)fenil]isonicotinamida.
- 10
- 15

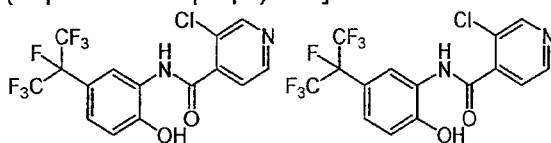


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,83 (br s, 1H), 9,92 (br s, 1H), 8,80-8,78 (m, 2H), 8,06 (br s, 1H), 7,88-7,86 (m, 2H), 7,36 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

20 Exemplo de produção de referência 26

- A uma mistura de 0,58 g de WSC e 5 ml de piridina 5ml, 0,48 g de ácido 3-cloroisonicotínico foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 25 minutos. À mistura de reação, 0,75 g de 2-amino-4-(heptafluoroisopropil)fenol foi adicionado e foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, o 0,24 g de ácido 3-cloroisonicotínico e 0,29 g de WSC foram adicionados e foram agitados enquanto se aquecendo a 60°C
- 25

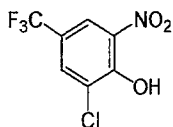
por 1,5 hora e então a 80°C por 1,3 hora. A reação de mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Então, água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,90 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(heptafluoroisopropil)fenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,19 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 27

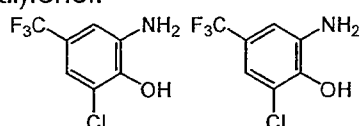
A uma mistura de 3,78 g de 2-cloro-4-(trifluorometil)fenol, 12 ml de ácido acético e 3 ml de ácido sulfúrico concentrado, uma mistura de 21,5 g de 69% de ácido nítrico e 2 ml de ácido acético foram adicionados, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo à temperatura ambiente por 30 minutos e então a 60°C por duas horas. Depois que a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, então a mistura de reação foi despejada para dentro de água, e foi extraída com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 5,01 g de a mistura contendo 2-cloro-6-nitro-4-(trifluorometil)fenol.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 11,26 (br s, 1H), 8,36 (m, 1H), 7,95 (d, J = 2,2 Hz, 1H)

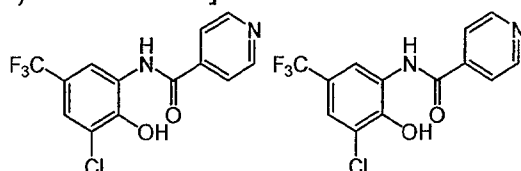
Uma mistura de 5,01 g de a mistura contendo 2-cloro-4-

(trifluorometil)-6-nitrofenol, 15 ml de acetato de etila e 1,0 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por 15 horas. A mistura foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,78 g de 2-amino-6-cloro-4-(trifluorometil)fenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,00 (m, 1H), 6,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,80 (br s, 1H), 4,05 (br s, 2H)

A uma mistura de 0,58 g de WSC e 5 ml piridina, 0,37 g de ácido isonicotínico foi adicionado. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 15 minutos. À mistura de reação, 0,63 g de 2-amino-6-cloro-4-(trifluorometil)fenol que tinha sido obtido na reação mencionada acima foi adicionado. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, então foram secas sobre sulfato de sódio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com um solvente de mistura de éter de terc-butil metila e hexano para dar 0,42 g de N-[3-cloro-5-(trifluorometil)-2-hidroxifenil]isonicotinamida.

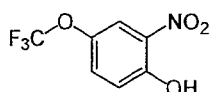


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 10,27 (br s, 1H), 8,81-8,79 (m, 2H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,86 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,68-7,67 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 28

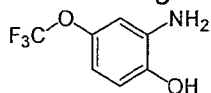
A uma mistura de 4,0 g de 4-trifluorometóxi fenol e 25 ml de ácido acético, uma mistura de 2,02 g de 70% de ácido nítrico e 10 ml de ácido acético foram adicionados gota a gota com a temperatura mantida a 10-

15°C. A mistura de reação foi agitada por cinco horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de sódio, e então foram concentradas sob pressão reduzida para dar 4,53 g de 4-trifluorometóxi-2-nitrofenol.

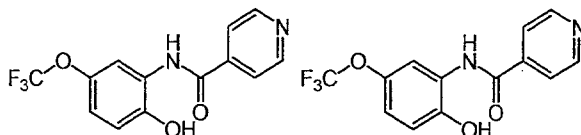


^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,50 (s, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H)

- 10 Uma mistura de 4,53 g de 4-trifluorometóxi-2-nitrofenol, 35 ml de acetato de etila e 1,0 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por 1,7 horas. A mistura foi filtrada através de Celite[®]. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 3,92 g de 2-amino-4-trifluorometóxi fenol.



- 15 A uma mistura de 2,5 g de 2-amino-4-trifluorometóxi fenol, 2,62 g de trietilamina e 15 ml de DMF, 2,31 g de 4-cloridrato de cloreto de ácido isonicotínico foram adicionados, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada por 3,3 horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água e cristais precipitados foram filtrados e foram secos sob pressão reduzida para dar 2,19 g de N-[5-(trifluorometóxi)-2-hidroxifenil]isonicotinamida.

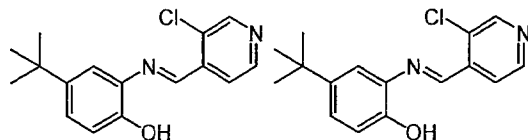


^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,78 (dd, $J = 4,4, 1,7$ Hz, 2H), 7,86 (dd, $J = 4,4, 1,6$ Hz, 2H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H)

- 25 Exemplo de produção de referência 29

Uma mistura de 0,41 g de 2-amino-4-terc-butilfenol, 0,35 g de 3-

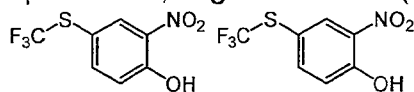
cloro-4-piridinacarboxialdehide e 2,5 ml de etanol foi aquecida até o refluxo por três horas. A mistura de reação foi concentrada. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,50 g de 2-(3-cloropiridin-4-il)metilidenoamino-4-terc-butilfenol.



5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 9,07 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,60 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 1,35 (s, 9H)

Exemplo de produção de referência 30

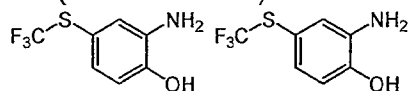
A uma mistura de 4,8 g de 4-(trifluorometiltio)fenol e 20 ml de ácido acético, uma mistura de 2,5 g de 70% de ácido nítrico e 1 ml de ácido acético e então 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados gota a gota com a temperatura interna foi mantida a 10-15°C. A mistura de reação foi agitada por três horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada e foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida para dar 5,94 g de 2-nitro-4-(trifluorometiltio)fenol.



20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 10,78 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

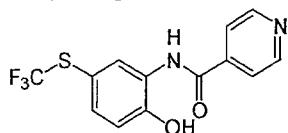
Uma mistura de 5,49 g de 2-nitro-4-(trifluorometiltio)fenol e 10 ml de acetato de etila foi adicionado gota a gota a uma mistura, que foi aquecida para 80°C, de 6,4 g de ferro eletrolítico, 10 ml de ácido acético e 20 ml de água. A mistura de reação foi agitada por 30 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas so-

bre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,0 g de 2-amino-4-(trifluorometiltio)fenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 7,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,0$, 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,16 (br s, 1H), 3,74 (br s, 2H)

Uma mistura de 0,70 g de 2-amino-4-(trifluorometiltio)fenol, 0,83 g de WSC, 0,41 g de ácido isonicotínico e 7 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi despejada para dentro de a mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,42 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida.

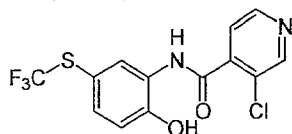


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 9,89 (br s, 1H), 8,78 (dd, $J = 4,3$, 1,7 Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 4,3$, 1,7 Hz, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,5$, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 31

Uma mistura de 0,60 g de 2-amino-4-(trifluorometiltio)fenol, 0,45 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 0,71 g de WSC e 6 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,63 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-

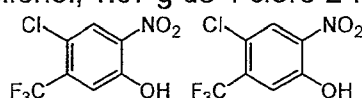
(trifluorometiltio)fenil]isonicotinamida.



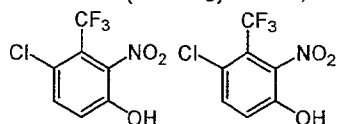
^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,89 (br s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H)

5 Exemplo de produção de referência 32

A uma mistura de 5,0 g de 4-cloro-3-trifluorometilfenol e 20 ml de ácido acético, 1,5 ml de ácido sulfúrico concentrado e então 2,6 g de 69% de ácido nítrico foram adicionados gota a gota, enquanto resfriando com gelo. À mistura de reação, 3 ml de ácido sulfúrico concentrado foram adicionados gota a gota à temperatura ambiente, e foi agitada por três horas. A mistura de reação foi despejada para dentro de água gelada, e foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2.3 g de 4-cloro-2-nitro-5-trifluorometilfenol, 1.57 g de 4-cloro-2-nitro-3-trifluorometilfenol.



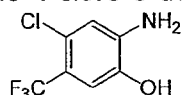
^1H -RMN (CDCl_3) δ : 10,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,57 (s, 1H)



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7.53 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 9,0 Hz, 1H)

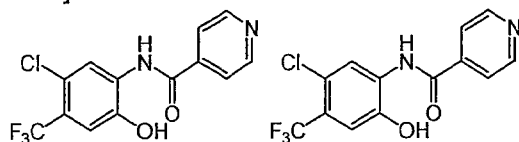
Uma mistura de 2,3 g de 4-cloro-2-nitro 5-trifluorometilfenol e 10 ml de acetato de etila foi adicionado gota a gota a uma mistura, que foi aquecida para 80°C, de 2,6 g de ferro eletrolítico, 10 ml de ácido acético e 20 ml de água, e então a mistura de reação foi agitada por uma hora. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas

foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,7 g de 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilfenol.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 6,99 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,09 (br s, 2H)

Uma mistura de 0,70 g de 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilfenol, 0,79 g de WSC, 0,39 g de ácido isonicotínico e 6 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,54 g de N-[5-cloro-2-hidróxi-4-trifluorometilfenil]isonicotinamida.

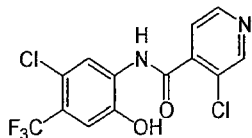


^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 10,08 (br s, 1H), 8,80 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,32 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 33

Uma mistura de 0,60 g de 2-amino-4-cloro-5-trifluorometilfenol, 0,43 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 0,67 g de WSC e 5 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, dried anhydrous magnesium sulfato, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-

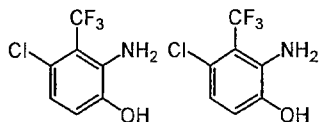
ca-gel para dar 0,67 g de 3-cloro-N-[5-cloro-2-hidróxi-4-trifluorometilfenil]isonicotinamida.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,28 (s, 1H)

5 Exemplo de produção de referência 34

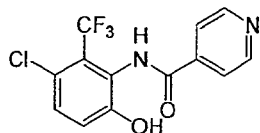
Uma mistura de 1,57 g de 4-cloro-2-nitro-3-trifluorometilfenol e 5 ml de acetato de etila foi adicionado gota a gota a uma mistura, que foi aquecida para 80°C , de 1,8 g de ferro eletrolítico, 7 ml de ácido acético e 7 ml de água, que foi agitada por 30 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.1 g de 2-amino-4-cloro-3-trifluorometilfenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 4,67 (br s, 2H)

Uma mistura de 0,75 g de 2-amino-4-cloro-3-trifluorometilfenol, 0,84 g de WSC, 0,42 g de ácido isonicotínico e 5 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. À mistura de reação, 0,1 g de ácido isonicotínico foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo por outras três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão

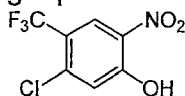
reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,54 g de N-[3-cloro-6-hidróxi-2-trifluorometilfenil]isonicotinamida.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,47 (br s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,80 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 2H), 7,85 (dd, $J = 4,6, 1,4$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 35

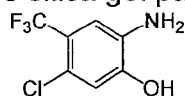
Uma mistura de 10 g de 2,4-dicloro-5-nitrobenzotrifluoride, 4,15 g de acetato de potássio e 60 ml de DMF foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por uma hora e a 80°C por três horas. À mistura de reação, 4,15 g de acetato de potássio foram adicionados. A mistura de reação foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por outra uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e ácido clorídrico a 1 M foi adicionado à mesma, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 7,55 g de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometilfenol.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl₃) δ : 10,81 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,37 (s, 1H)

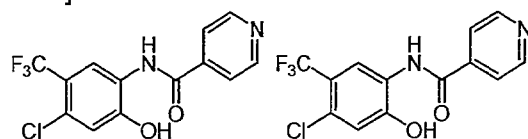
Uma mistura de 7,55 g de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometilfenol e 10 ml de acetato de etila foi adicionada gota a gota a uma mistura, que foi aquecida para 80°C, de 8,7 g de ferro eletrolítico, 30 ml de ácido acético e 50 ml de água, e então a mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 30 minutos. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia

de coluna de sílica-gel para dar 5.4 g de 2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenol.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 7,03 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,93 (br s, 1H), 3,81 (br s, 2H)

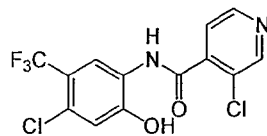
Uma mistura de 1.2 g de 2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenol, 1,35 g de WSC, 0,67 g de ácido isonicotínico e 10 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.01 g de N-[4-cloro-2-hidróxi-5-trifluorometilfenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO-d_6) δ : 10,03 (br s, 1H), 8,79 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,86 (dd, $J = 4,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,16 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 36

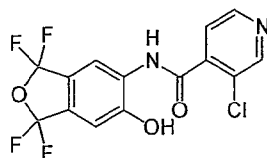
Uma mistura de 0,50 g de 2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenol, 0,36 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 0,56 g de WSC e 5 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,46 g de 3-cloro-N-[4-cloro-2-hidróxi-5-trifluorometilfenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,32 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 37

Uma mistura de 0,68 g de 6-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-5-hidróxi-
 5 1,3-di-hidroisobenzofurano, 0,48 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 0,76 g de WSC e 7 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma so-
 10 lução de cloreto de sódio saturada, então foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,68 g de 3-cloro-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-il)isonicotinamida.

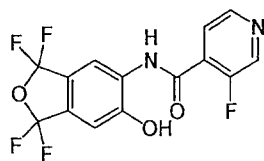


15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,47 (br s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,64 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 38

Uma mistura de 1,5 g de 6-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-5-hidróxi-
 1,3-di-hidroisobenzofurano, 0,95 g de ácido 3-fluoroisonicotínico, 1,68 g de
 20 WSC e 13 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma so-
 lução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio
 25 anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1,46 g de 3-fluoro-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-5-

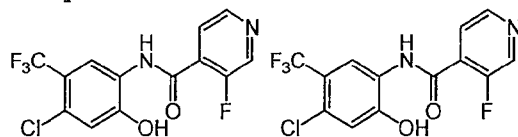
il)isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,21 (br s, 1H), 8,79-8,77 (m, 1H), 8,63-8,58 (m, 2H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,30 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 39

- 5 Uma mistura de 2,0 g de 2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenol, 1,33 g de ácido 3-fluoroisonicotínico, 2,36 g de WSC e 15 ml de piridina foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por 3,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas
- 10 combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, então foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,08 g de 3-fluoro-N-[4-cloro-2-hidróxi-5-trifluorometilfenil]isonicotinamida.

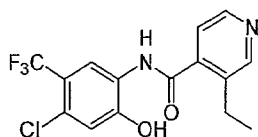


- 15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,57 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 8,77-8,75 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,15 (s, 1H)

Exemplo de produção de referência 40

- Uma mistura de 0,62 g de ácido 3-etil isonicotínico 4 ml de cloreto de tionila foi aquecida até o refluxo por 2,5 horas. A mistura de reação foi
- 20 resfriada para a temperatura ambiente, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 3-etil isonicotínico. Uma mistura do cloreto de ácido 3-etil isonicotínico resultante e 3 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 0,87 g de 2-amino-5-cloro-4-trifluorometilfenol, 0,83 g de trietilamina e 3 ml de DMF, enquanto resfriando
- 25 com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por duas horas, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas

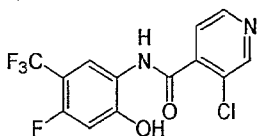
foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,23 g de N-[4-cloro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-etila isonicotinamida.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,98 (br s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,53 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 2,76 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 41

- 10 Uma mistura de 0,69 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 5 ml de cloreto de tionila e 30 mg de DMF foi aquecida até o refluxo por 3,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 3-cloroisonicotínico.
- 15 Uma mistura do cloreto de ácido 3-cloroisonicotínico resultante e 4 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 0,85 g de 2-amino-5-fluoro-4-trifluorometilfenol, 0,88 g de trietilamina e 4 ml de DMF enquanto resfriando com gelo. Depois disso, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e a 50°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi
- 20 adicionada, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, então foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e então foram concentradas sob pressão reduzida. O sólido resultante foi lavado com éter de dietila para dar 0,77 g de 3-cloro-N-[4-fluoro-2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-isonicotinamida.
- 25



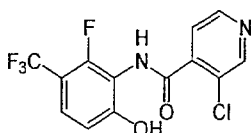
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,20 (br s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,91-6,85 (m,

1H)

Exemplo de produção de referência 42

3-Cloro-N-[2-fluoro-6-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]-

- isonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de
 5 produção de referência 41 usando-se 2-amino-3-fluoro-4-trifluorometilfenol
 invés de 2-amino-5-fluoro-4-trifluorometilfenol.

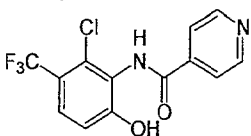


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 11,15 (br s, 1H), 10,22 (br s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H)

10

Exemplo de produção de referência 43

- Uma mistura de 0,17 g de 2-amino-3-cloro-4-trifluorometilfenol,
 0,99 g de ácido isonicotínico, 0,19 g de WSC e 3 ml de piridina foi agitada,
 enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura foi resfriada para
 a temperatura ambiente, e então água foi despejada, seguido por extração
 15 com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram
 lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas
 sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão redu-
 zida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para
 dar 0,15 g de N-[2-cloro-6-hidróxi-3-(trifluorometil)fenil]isonicotinamida.



20

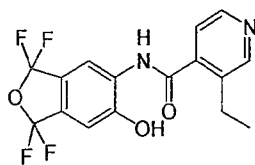
$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 10,98 (br s, 1H), 10,24 (br s, 1H), 8,82-8,79 (m, 2H), 7,94-7,85 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 44

3-Etil-N-(1,1,3,3-tetrafluoro-6-hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofuran-

- 5-il)isonicotinamida foi obtida de acordo com o mesmo modo que do Exem-
 plo de produção de referência 40 usando-se 6-amino-1,1,3,3-tetrafluoro-5-
 hidróxi-1,3-di-hidroisobenzofurano invés de 2-amino-5-cloro-4-

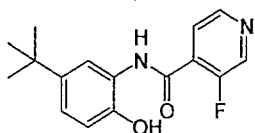
trifluorometilfenol.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,10 (br s, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

5 Exemplo de produção de referência 45

Uma mistura de 1,5 g de ácido 3-fluoroisonicotínico, 5 ml de cloreto de tionila e 50 mg de DMF foi aquecida até o refluxo por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 3-fluoroisonicotínico. Uma mistura do cloreto de ácido 3-fluoroisonicotínico resultante e 5 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 1,76 g de 2-amino-4-terc-butilfenol, 2,18 g de trietilamina e 10 ml de DMF, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por 1,5 hora e a 50°C por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada. Cristais precipitados foram coletados por filtração. Os cristais resultantes foram dissolvidos em acetato de etila, foram lavados com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, foram concentradas sob pressão reduzida para dar 2.41 g de N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-3-fluoroisonicotinamida.

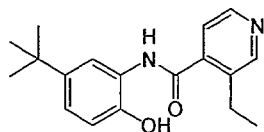


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,73 (br s, 1H), 8,76-8,74 (m, 1H), 8,61-8,58 (m, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,26 (s, 9H)

Exemplo de produção de referência 46

25 N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-3-etil isonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 40 usando-se 2-amino-4-terc-butilfenol invés de 2-amino-5-cloro-4-

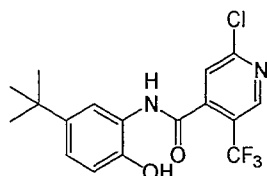
trifluorometilfenol.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,66 (br s, 1H), 9,51 (br s, 1H), 8,58-8,56 (m, 1H), 8,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,79 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 47

Uma mistura de 0,66 g de ácido 2-cloro-5-trifluorometilisonicotínico e 4 ml de cloreto de tionila foi aquecida até o refluxo por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 2-cloro-5-trifluorometilisonicotínico. Uma mistura do cloreto de ácido 2-cloro-5-trifluorometilisonicotínico resultante e 4 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 0,48 g de 2-amino-4-terc-butilfenol, 0,59 g de trietilamina e 4 ml de DMF, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e foi agitada enquanto se aquecendo a 50°C por uma hora. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,75 g de N-(5-terc-butil-2-hidroxifenil)-2-cloro-5-trifluorometilisonicotinamida.

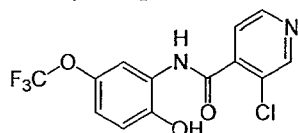


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,92 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,25 (s, 9H)

Exemplo de produção de referência 48

Uma mistura de 0,35 g de 2-amino-4-trifluorometóxi fenol, 0,29 g

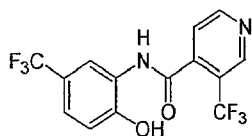
de ácido 3-cloroisonicotínico, 1,04 g de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (aqui em seguida, chamado de um reagente de BOP), 0,24 g de trietilamina e 5 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente por duas horas. Água foi adicionada à mistura de reação, sólido precipitado foi coletado por filtração. O sólido resultante foi dissolvido em acetato de etila. Então, a camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,43 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometóxi)fenil]isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,37 (br s, 1H), 10,15 (br s, 1H), 8,75-8,73 (m, 1H), 8,64-8,61 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 49

Uma mistura de 0,72 g de 3-trifluorometila ácido isonicotínico e 4 ml de cloreto de tionila foi aquecida até o refluxo por 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 3-trifluorometilisonicotínico. Uma mistura do cloreto de ácido 3-trifluorometilisonicotínico resultante e 4 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 0,66 g de 2-amino-4-trifluorometilfenol, 0,76 g de trietilamina, 4 ml de DMF, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com éter de dietila para dar 0,62 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3-(trifluorometil)isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,06-9,04 (m, 1H), 8,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 1H), 7,74 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H)

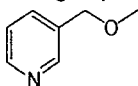
Exemplo de produção de referência 50

5 A uma mistura de 10,0 g de 3-hidroximetilpiridina e 200 ml de THF, 3,7 g de 60% de hidreto de sódio (em óleo) foi adicionado em porções pequenas à temperatura ambiente e então foi agitada por 15 minutos. À mistura de reação, 13,0 g de iodeto de metila foram adicionados gota a gota, e a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por três horas. À mistura de reação, 25 ml de água foram adicionados. Então, a mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, 25 ml de água foram adicionados, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de

10

15

coluna de sílica-gel para dar 8,17 g de 3-metoximetilpiridina.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,59-8,57 (m, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 7,70-7,66 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,41 (s, 3H),

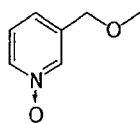
Exemplo de produção de referência 51

20 Uma mistura de 7,74 g de 3-metoximetilpiridina, 60 ml de ácido acético e 7,5 g de 30% de solução de hidrogênio peróxido foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por quatro horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então carbonato de sódio foi adicionado em porções pequenas. A mistura de reação foi submetida a filtração, e foi

25

lavada com acetato de etila. O filtrado resultante foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenossulfito de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, e foi seco sobre carbonato de sódio anidro. Carvão ativado foi adicionado, seguido por filtração através de Celite®. O filtrado foi concen-

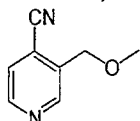
trado sob pressão reduzida para dar 2,66 g de 3-metoximetilpiridina N-óxido.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,24-8,21 (m, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,29-7,22 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,43 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 52

5 Uma mistura de 2,66 g de 3-metoximetilpiridina N-óxido e 9,0 g de iodoetano foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, éter de dietila foi adicionado à mesma. Cristais precipitados foram coletados por filtração. A uma mistura do sólido resultante e 20 ml de água, uma mistura de 1,80 g de
10 cianeto de sódio e 7 ml de água foram adicionados gota a gota a 50°C, e a mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo na mesma temperatura por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, seguido por extração com éter de dietila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada,
15 foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,89 g de 3-metoximetila isonicotinonitrila.

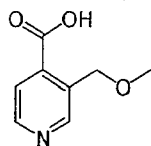


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,86 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 4,9, 0,7$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,51 (s, 3H)

20 Exemplo de produção de referência 53

Uma mistura de 0,89 g de 3-metoximetila isonicotinonitrila, 0,72 g de hidróxido de sódio, 6 ml de etanol e 6 ml de água foi aquecida até o refluxo por três horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e foi concentrada sob pressão reduzida. Ácido clorídrico a 3 M foi
25 adicionado, de modo que pH do resíduo resultante se tornasse cerca de 3. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida. Ao sólido resultante, 40 ml de etanol foram adicionados. A mistura foi aquecida até o refluxo por cinco minutos, e foi submetida à filtração por via quente. O sólido coleta-

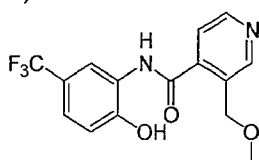
do por filtração foi submetido à mesma operação duas vezes por uso de 40 ml cada um de etanol. Filtrados combinados foram concentrados para dar 1,0 g de ácido 3-metoxiisonicotínico.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 8,77-8,75 (m, 1H), 8,67 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,35 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 54

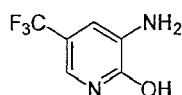
Uma mistura de 0,40 g de 2-amino-4-(trifluorometil)fenol, 0,38 g de ácido 3-metoximetilisonicotínico, 1,30 g de reagente de BOP, 0,30 g de trietilamina, e 20 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente por quatro horas. Água foi adicionada à mistura de reação, e a mistura de reação foi extraída com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,64 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)fenil]-3(metoximetil)isonicotinamida.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,89 (br s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 7,60 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,33 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 55

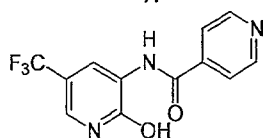
Uma mistura de 3,13 g de 2-hidróxi-3-nitro-5-trifluorometilpiridina, 40 ml de metanol e 0,85 g de 5% de paládio sobre carbono foi agitada sob cerca de uma atmosfera de hidrogênio a temperatura ambiente por duas horas. A mistura de reação foi filtrada através de Celite®. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 2,66 g de 3-amino-2-hidróxi-5-trifluorometilpiridina.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 11,83 (br s, 1H), 7,11-7,08 (m, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 5,50 (br s, 2H)

Exemplo de produção de referência 56

Uma mistura de 1,0 g de 3-amino-2-hidróxi-5-trifluorometilpiridina, 0,69 g de ácido isonicotínico, 1,40 g de WSC e 7 ml de piridina foi agitada enquanto se aquecendo a 80°C por duas horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 1.22 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida.

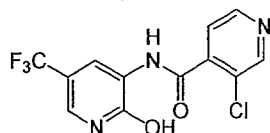


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 12,76 (br s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 8,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85-7,81 (m, 3H)

Exemplo de produção de referência 57

Uma mistura de 0,88 g de ácido 3-cloroisonicotínico, 5 ml de cloreto de tionila e 20 mg de DMF foi aquecida até o refluxo por três horas. Depois que a mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, ela foi concentrada sob pressão reduzida para dar cloreto de ácido 3-cloroisonicotínico. O cloreto de ácido 3-cloroisonicotínico resultante e 4 ml de DMF foram adicionados gota a gota a uma mistura de 1,0 g de 3-amino-2-hidróxi-5-trifluorometilpiridina, 1,14 g de trietilamina e 8 ml de DMF, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e então foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por 30 minutos. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e então água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lava-

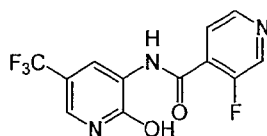
das com água e uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,87 g de 3-cloro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida.



- 5 ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12,59 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,85-8,83 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 58

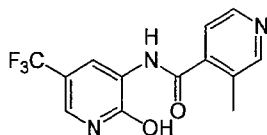
- 3-Fluoro-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida
10 foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se ácido 3-fluoroisonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.



- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 12,78 (br s, 1H), 10,10 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H),
15 7,84-7,82 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 59

- N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metilisonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 578 usando-se metila ácido isonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.
20

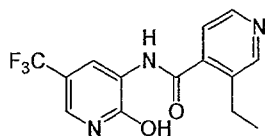


- ^1H -RMN (CDCl_3) δ : 12,79 (br s, 1H), 8,81-8,79 (m, 1H), 8,73-8,70 (m, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 2,53 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 60

- 3-Etil-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]isonicotinamida foi
25

obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se 3-etila ácido isonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.

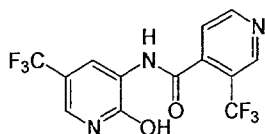


¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,67 (br s, 1H), 9,87 (br s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,41 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,73 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 61

N-(2-hidróxi-5-trifluorometilpiridin-3-il)-3-

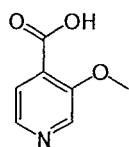
trifluorometilisonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se 3-trifluorometila ácido isonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.



¹H-RMN (DMSO-d₆) δ: 12,67 (br s, 1H), 10,54 (br s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 1H), 7,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H)

Exemplo de produção de referência 62

Uma mistura de 1,73 g de 3-metoxiisonicotinonitrila, 1,03 g de hidróxido de sódio e 20 ml de etanol foi aquecida até o refluxo por 20 horas. A mistura foi resfriada para a temperatura ambiente, e então foi concentrada sob pressão reduzida. Ácido clorídrico a 3 M foi adicionado de modo que pH do resíduo resultante se tornasse cerca de 3, e o resíduo foi concentrado sob pressão reduzida novamente. Ao sólido resultante, 40 ml de etanol foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por cinco minutos, e foi submetida a filtração por via quente. O sólido coletado por filtração foi submetido à mesma operação duas vezes por uso de 40 ml cada um de etanol. Os filtrados combinados foram concentrados para dar 1,97 g de ácido 3-metóxiisonicotínico.

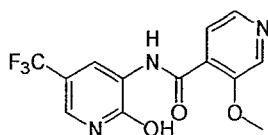


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 63

N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metoxiisonicotinamida

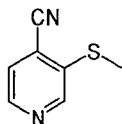
5 foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se ácido 3-metóxiisonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.



10 $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ : 12,74 (br s, 1H), 10,83 (br s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 1H), 4,18 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 64

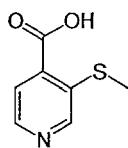
A uma mistura de 2,0 g de 3-cloroisonicotinonitrila e 8 ml de DMF, 1,02 g de sódio tiometóxido foi adicionado enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada a 0°C por uma hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, à qual acetato de etila foi adicionado para a separação por filtração de materiais insolúveis. Filtrados foram concentrados sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,11 g de 3-metiltioisonicotinonitrila.



20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,46-7,44 (m, 1H), 2,66 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 65

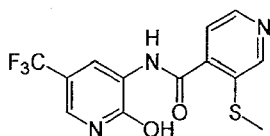
3-metiltioácido isonicotínico foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 62 usando-se 3-metiltioisonicotinonitrila invés de 3-metoxiisonicotinonitrila.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 13,73 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 66

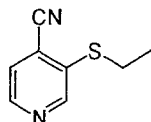
N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-metiltio isonicotinamida
5 foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se 3-metiltioácido isonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 12,68 (br s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,50-7,48
10 (m, 1H), 2,55 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 67

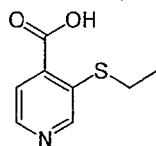
3-etiltioisonicotinonitrila foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 64 usando-se sódio tioetóxido invés de tiometóxido de sódio.



^1H -RMN (CDCl₃) δ : 8,73 (s, 1H), 8,56 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,39 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 68

ácido 3-etiltioisonicotínico foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 62 usando-se 3-etiltioisonicotinonitrila invés de 3-metoxiisonicotinonitrila.
20

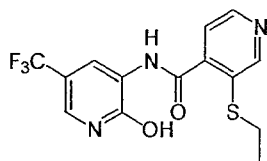


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 13,72 (br s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,4

Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 69

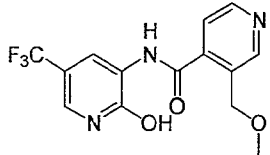
N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-etiltio isonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se ácido 3-etiltioisonicotínico invés de ácido 3-cloroisonicotínico.



^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 12,67 (br s, 1H), 10,11 (br s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 8,49-8,47 (m, 1H), 7,82-7,79 (m, 1H), 7,50 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 3,04 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H)

10 Exemplo de produção de referência 70

Uma mistura de 0,51 g de 3-amino-2-hidróxi-5-trifluorometilpiridina, 0,48 g de ácido 3-metoximetilisonicotínico, 1,65 g de reagente de BOP, 0,38 g de trietilamina e 6 ml de DMF foi agitada à temperatura ambiente por uma hora, e foi ulteriormente agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por duas horas. Água foi adicionada à mistura de reação, seguido por extração com acetato de etila duas vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,58 g de N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-(metoximetil)isonicotinamida.

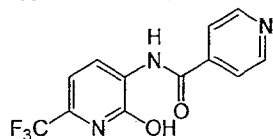


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 12,67 (br s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 8,71-8,67 (m, 2H), 8,54-8,51 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,33 (s, 3H)

25 Exemplo de produção de referência 71

A uma mistura de 0,80 g de 3-amino-2-hidróxi-6-

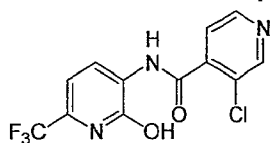
trifluorometilpiridina, 1,14 g de trietilamina e 10 ml de DMF, 0,88 g de cloridrato de cloreto de ácido isonicotínico foram adicionados, enquanto resfriando com gelo. A mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente por uma hora e foi ulteriormente agitada enquanto se aquecendo a 50°C por
 5 uma hora. À mistura de reação, 0,88 g de cloridrato de cloreto de ácido isonicotínico e 1,1 g de trietilamina foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 50°C por outras 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e água foi adicionada à mistura de reação. Cristais precipitados foram coletados por filtração. O sólido
 10 resultante foi dissolvido em acetato de etila, então foi lavado com uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seco sobre sulfato de magnésio anidro, e foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 0,91 g de N-[2-hidróxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-isonicotinamida.



15 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 9,98 (br s, 1H), 8,79 (dd, J = 4,4, 1,5 Hz, 2H), 8,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 4,5, 1,6 Hz, 2H), 7,40-7,19 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 72

N-[2-hidróxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il]-3-cloroisonicotinamida foi
 20 obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 57 usando-se 3-amino-2-hidróxi-6-trifluorometilpiridina invés de 3-amino-2-hidróxi-5-trifluorometilpiridina.

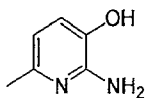


^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 10,47 (br s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,60 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,51-7,31 (m, 1H)

Exemplo de produção de referência 73

25 2-Amino-6-metilpiridin-3-ol foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 1 usando-se 6-metil-2-

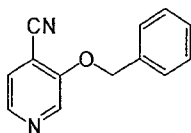
nitropiridin-3-ol invés de 4-propil-2-nitrofenol.



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 9,11 (br s, 1H), 6,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,30 (br s, 2H), 2,14 (s, 3H)

Exemplo de produção de referência 74

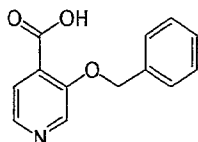
- 5 Uma mistura de 0,59 g de 60% de hidreto de sódio (em óleo) e 5 ml de DMF foi agitada, enquanto resfriando com gelo. À mistura de reação, 1,59 g de álcool benzílico foram adicionados. A mistura de reação foi agitada na mesma temperatura por 10 minutos. À mistura de reação, 2,0 g de 3-cloroisonicotinonitrila foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada na
- 10 mesma temperatura por 30 minutos e a temperatura ambiente por 1,5 hora. A mistura de reação foi concentrada sob pressão reduzida, e então o acetato de etila foi adicionado à mistura de reação, seguido por filtração de materiais insolúveis. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e o resíduo resultante foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,64 g
- 15 de 3-benzilóxi isonicotinonitrila.



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 5,33 (s, 2H)

Exemplo de produção de referência 75

- ácido 3-benziloxiisonicotínico foi obtido de acordo com o mesmo
- 20 modo que do Exemplo de produção de referência 62 usando-se 3-benzilóxi isonicotinonitrila invés de 3-metóxi isonicotinonitrila.

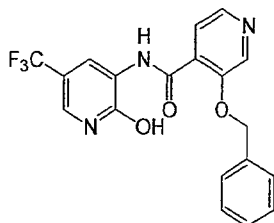


$^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ : 13,41 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 5,34 (s, 2H)

- 25 Exemplo de produção de referência 76

3-Benzilóxi-N-[2-hidróxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il]-

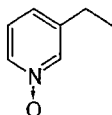
isonicotinamida foi obtido de acordo com o mesmo modo que do Exemplo de produção de referência 70 usando-se ácido 3-benziloxiisonicotínico invés de ácido 3-metoximetilisonicotínico.



- 5 ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ : 12,76 (br s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,38 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 5,61 (s, 2H)

Exemplo de produção de referência 77

- Uma mistura de 10,0 g de 3-etilpiridina, 60 ml de ácido acético e
 10 12 ml de 30% de solução de peróxido de hidrogênio foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por 2,5 horas. À mistura de reação, 7 ml de 30% de solução de peróxido de hidrogênio foram adicionados, e a mistura de reação foi agitada, enquanto se aquecendo a 80°C por outras sete horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e carbonato de sódio foi
 15 adicionado à mistura de reação em porções pequenas. A mistura de reação foi filtrada, e foi lavada com acetato de etila. O filtrado resultante foi lavado com uma solução aquosa saturada de hidrogenossulfito de sódio e uma solução de cloreto de sódio saturada, foi seca sobre carbonato de sódio anidro. Carvão ativado foi adicionado, seguido por filtração através de Celite®. O
 20 filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 6,0 g de 3-etilpiridina N-óxido.

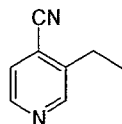


- ^1H -RMN (CDCl₃) δ : 8,12 (s, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 2,64 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,26 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 78

- 25 Uma mistura de 6,0 g de 3-etilpiridina N-óxido e 23 g de iodoetano foi agitada enquanto se aquecendo a 60°C por uma hora. A mistura de

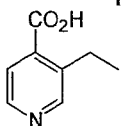
- reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e éter de dietila foi adicionado. Cristal precipitado foi coletado por filtração. A uma mistura do sólido resultante e 55 ml de água, uma mistura de 4,46 g de cianeto de sódio e 16 ml de água 16 ml foram adicionados gota a gota a 50°C, e foi agitada, enquanto se aquecendo na mesma temperatura por uma hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, seguido por extração com éter de dietila três vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, foram secas sobre sulfato de magnésio anidro, e foram concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna de sílica-gel para dar 2,7 g de 3-etila isonicotinonitrila.



^1H -RMN (CDCl_3) δ : 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, $J = 4,9$ Hz, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 2,90 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H)

Exemplo de produção de referência 79

- Uma mistura de 2,7 g de 3-etil isonicotinonitrila, 1,63 g de hidróxido de sódio, 20 ml de etanol e 20 ml de água foi aquecida até o refluxo por cinco horas. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e foi concentrada sob pressão reduzida. Ácido clorídrico a 3 M foi adicionado de modo que pH do resíduo resultante se tornasse cerca de 3, que foi concentrado sob pressão reduzida novamente. Ao sólido resultante, 50 ml de etanol foi adicionado e foi aquecido até o refluxo por cinco minutos, seguido por filtração por via quente. Ao sólido coletado por filtração, a mesma operação foi realizado por uso de 50 ml cada um de etanol. Filtrados combinados foram concentrados para dar 2.49 g de 3-etila ácido isonicotínico.



- ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,58 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,89 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H)

A seguir, exemplos de formulação de composto ativos são mos-

trados. Observar aqui que parte representa parte em peso.

Exemplo de formulação 1

5 Dez partes de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162 são dissolvidos em uma mistura de 35 partes de xileno e 35 partes de N,N-dimetilformamida. À mistura, 14 partes de éter de esteril-
fenila de polioxietileno e 6 partes de dodecilbenzenossulfonato de cálcio são adicionadas. A mistura é bem agitada e é misturada para dar 10% de emul-
são para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 2

10 Vinte partes, de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162, são adicionadas à mistura de 4 partes de lauril sulfato de sódio, 2 partes de sulfato de lignina de cálcio, 20 partes de pó fino de óxi-
do de silício sintético contendo água e 54 partes de diatomita. A mistura é bem agitada e é misturada para dar 20% de pó umectável para cada um dos
15 compostos ativos.

Exemplo de formulação 3

A 2 partes de qualquer um dos compostos ativos acima mencio-
nados de 1 a 162, 1 parte de pó fino de óxido de silício sintético contendo
água, 2 partes de sulfato de lignina de cálcio, 30 partes de bentonita e 65
20 partes de argila de caulim são adicionadas, seguido por agitação e mistura-
ção suficientes. Então, uma quantidade adequada de água é adicionada à
mistura. A mistura é ulteriormente agitada, é granulada por um granulador, e
é seco ao ar para dar 2% de grânulos para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 4

25 Uma parte de qualquer um dos compostos ativos acima mencio-
nados de 1 a 162 é dissolvida em uma quantidade adequada de acetona. À
solução, 5 partes de pó fino de óxido de silício hidratado sintetizado, 0,3 par-
te de PAP (isopropila fosfato) e 93,7 partes de argila de Fubasami são adi-
cionadas. A solução de mistura é suficientemente agitada e é misturada, e
30 acetona é removida por evaporação para dar 1% de polvilhamento da formu-
lação em pó para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 5

Trinta e cinco partes de mistura de sal de amônio de sulfato de éter de alquila de polioxietileno e carbono branco (razão em peso de 1:1), 10 partes de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162, e 55 partes de água são misturadas. A mistura é pulverizada por método por via úmida para dar 10% de escoáveis para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 6

0,1 parte de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162 é dissolvida em 5 partes de xileno e 5 partes de tricloroetano, que é misturada com 89,9 partes de querosene desodorizado para dar 0,1% de solução oleosa para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 7

10 mg de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162 é dissolvido em 0,5 ml de acetona. A solução é tratada em 5 g de pó de alimento sólido para animais (Breeding Solid Feed Power CE-2, disponível da Japan Clea Co., Ltd.) e é misturada homogeneamente. Então, acetona é removida por evaporação para dar uma isca venenosa para cada um dos compostos ativos.

Exemplo de formulação 8

0,1 parte de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162 e 49,9 partes de Neo-chiozol (Chuo Kasei Co., Ltd.) são postas em uma lata de aerossol, à qual uma válvula de está ligada. Então, 25 partes de éter de dimetila e 25 partes de LPG são enchidas na lata de aerossol, seguido por agitação e fixação de um atuador. Assim, um aerossol à base de óleo é obtido.

Exemplo de formulação 9

0,6 parte de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162, 0,01 partes de BHT (2,6-di-terc-butil-4-metilfenol), 5 partes de xileno, 3,39 partes de querosene desodorizado e 1 parte de emulsificador {Atmos 300 (marca registrada para ATMOS CHEMICAL LTD)} são misturadas e são dissolvidas. A solução de mistura e 50 partes de água destilada é enchida em um recipiente de aerossol, e uma válvula é fixada ao recipiente.

40 partes de propelente (LPG) são carregadas sob pressão através da válvula para dar an aerosol aquoso.

Exemplo de formulação 10

Dez partes de qualquer um dos compostos ativos acima mencionados de 1 a 162, e 10 partes de substâncias que podem ser misturadas e formuladas com o composto ativo, por exemplo, agente inseticida, acaricida, nematocida ou antimicrobiano, hormônio de planta, substância de crescimento de planta, herbicida, e similares, agente de controle de organismo nocivo (contendo isômeros e seus sais) tais como herbicida, agente sinérgico, ou agentes para a redução de sofredores induzidos por fármaco são adicionados à mistura de 4 partes de lauril sulfato de sódio, 2 partes de sulfato de lignina de cálcio, 20 partes de pó fino de óxido de silício hidratado sintetizado e 54 partes de diatomita. A mistura é bem agitada e é misturada para dar pó umectável misto.

A seguir, efeitos de controle de praga artrópode de compostos ativos são mostrados pelos exemplos de teste.

Exemplo de teste 1

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um dos compostos ativos de 1 a 3, o composto ativo 5, o composto ativo 6, os compostos ativos de 8 a 16, os compostos ativos de 18 a 20, os compostos ativos de 23 a 25, os compostos ativos de 27 a 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, o composto ativo 37, os compostos ativos de 39 a 44, o composto ativo 46, os compostos ativos de 52 a 58, o composto ativo 61, os compostos ativos de 63 a 74, os compostos ativos de 76 a 79, os compostos ativos de 81 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 104, o composto ativo 105, o composto ativo 110, o composto ativo 111, o composto ativo 115, o composto ativo 116, os compostos ativos de 118 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 125, o composto ativo 126, os compostos ativos de 128 a 136 e os compostos ativos de 138 a 145. As formulações foram diluídas com água, de modo que a concen-

tração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, uma muda de pepino (estágio de desenvolvimento de segunda folha verdadeira) plantada em um copo de plástico foi inoculada com cerca de 30 afídios de algodão (*Aphis gossypii* Glover) e foi deixada repousar por um dia. À muda, qualquer um dos diluentes (10 ml) foi espalhado.

Cinco dias depois do espalhamento, o número de afídios de algodão sobreviventes parasíticos nas folhas de pepino foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (Cb \times Tai) / (Cai \times Tb)\} \times 100$$

em que cada caracter representa a seguinte média:

Cb: o número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

Cai: o número de insetos na seção não tratada durante a absorção

Tb: o número de insetos na seção tratada antes do tratamento

Tai: o número de insetos na seção tratada durante a absorção

Como um resultado, as seções tratadas com qualquer um dos diluentes de teste dos compostos ativos de 1 a 3, o composto ativo 5, o composto ativo 6, os compostos ativos de 8 a 16, os compostos ativos de 18 a 20, os compostos ativos de 23 a 25, os compostos ativos de 27 a 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, o composto ativo 37, os compostos ativos de 39 a 44, o composto ativo 46, os compostos ativos de 52 a 58, o composto ativo 61, os compostos ativos de 63 a 74, os compostos ativos de 76 a 79, os compostos ativos de 81 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 104, o composto ativo 105, o composto ativo 110, o composto ativo 111, o composto ativo 115, o composto ativo 116, os compostos ativos de 118 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 125, o composto ativo 126, os compostos ativos de 128 a 136 e os compostos ativos de 138 a 145 mostra-

tam não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste 2

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo da formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 14, o composto ativo 18, o composto ativo 19, os compostos ativos de 23 a 27, o composto ativo 29, o composto ativo 30, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 55, o composto ativo 56, o composto ativo 58, o composto ativo 63, os compostos ativos de 69 a 71, o composto ativo 76, o composto ativo 88, o composto ativo 93, o composto ativo 94, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o composto ativo 119, o composto ativo 120, o composto ativo 125, o composto ativo 126, o composto ativo 128, o composto ativo 131, os compostos ativos de 133 a 136, os compostos ativos de 138 a 150 e os compostos ativos de 153 a 155. As formulações foram diluídas com água, de modo que a concentração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, um pé de planta de muda de pepino (estágio de desenvolvimento de segunda folha verdadeira) plantada em uma esteira de uretano foi irrigada com qualquer um dos diluentes (5 ml). Um dia depois do tratamento, as folhas de pepino foram inoculadas com 30 afídios de algodão (todos os estágios). Outros sete dias depois, o número de afídios de algodão sobreviventes parasíticos nas folhas de pepino foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (Cb \times Tai)/(Cai \times Tb)\} \times 100$$

em que cada caracter representa o seguinte significado:

Cb: número de insetos na seção não tratada antes do tratamento
Cai: número de insetos na seção não tratada durante a absorção

Tb: número de insetos na seção tratada antes do tratamento

Tai: número de insetos na seção tratada durante a absorção

Como um resultado, as seções tratadas tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 14, o composto ativo 18, o composto ativo 19, os compostos ativos de 23 a 27, o composto ativo 29, o

composto ativo 30, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 55, o composto ativo 56, o composto ativo 58, o composto ativo 63, os compostos ativos de 69 a 71, o composto ativo 76, o composto ativo 88, o composto ativo 93, o composto ativo 94, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o composto ativo 119, o composto ativo 120, o composto ativo 125, o composto ativo 126, o composto ativo 128, o composto ativo 131, os compostos ativos de 133 a 136, os compostos ativos de 138 a 150 e os compostos ativos de 153 a 155 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

10 Exemplo de teste 3

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 13, o composto ativo 14, o composto ativo 19, o composto ativo 24, o composto ativo 25, o composto ativo 30, o composto ativo 37, o composto ativo 58, o composto ativo 63, o composto ativo 125, o composto ativo 135, os compostos ativos de 139 a 142, o composto ativo 144 e o composto ativo 145. As formulações foram diluídas com água de modo que a concentração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, um pé de planta de muda de pepino (estágio de desenvolvimento de segunda folha verdadeira) plantada em um copo de plástico foi irrigada com qualquer um dos diluentes (5 ml). A muda foi mantida em uma estufa de 25°C por sete dias. As folhas de pepino foram inoculadas com 30 afídios de algodão (todos os estágios) e foram mantidas na estufa por outras seis dias. Depois disso, o número de afídios de algodão sobreviventes parasíticos nas folhas de pepino foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (Cb \times Tai)/(Cai \times Tb)\} \times 100$$

em que cada caracter representa o seguinte significado:

Cb: número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

30 Cai: número de insetos na seção não tratada durante a absorção

Tb: número de insetos na seção tratada antes do tratamento

Tai: número de insetos na seção tratada durante a absorção

Como um resultado, as seções tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 13, o composto ativo 14, o composto ativo 19, o composto ativo 24, o composto ativo 25, o composto ativo 30, o composto ativo 37, o composto ativo 58, o composto ativo 63, o composto ativo 125, o composto ativo 135, os compostos ativos de 139 a 142, e o composto ativo 144 e 145 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste 4

10 Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 1, o composto ativo 3, o composto ativo 5, o composto ativo 6, o composto ativo 8, os compostos ativos de 11 a 20, os compostos ativos de 23 a 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, o composto ativo 37, os compostos ativos de 15 39 a 44, o composto ativo 46, o composto ativo 52, o composto ativo 53, os compostos ativos de 55 a 58, o composto ativo 63, os compostos ativos de 65 a 70, os compostos ativos de 72 a 74, os compostos ativos de 77 a 81, os compostos ativos de 83 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o 20 composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 104, o composto ativo 105, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o composto ativo 111, os compostos ativos de 115 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 123, o composto ativo 125, o composto ativo 126, os compostos ativos de 128 a 136, os compostos ativos de 138 a 145, os compostos ativos de 25 153 e o composto ativo 154. As formulações foram diluídas com água de modo que a concentração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, por liberação de insetos adultos de mosca branca de tabaco a uma muda de tomate palantada em um copo de plástico para 30 permit-la que se coloquem ovos por cerca de 24 horas. A muda de tomate foi mantida em uma estufa por oito dias. No estágio em que larvas criadas a partir dos ovos colocados, qualquer um dos diluentes de teste foi espalhado

na taxa de 10 ml/copo. A muda de tomate foi mantida na estufa a 25°C por sete dias. O número de larvas sobreviventes nas folhas de tomate foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (\text{Cb} \times \text{Tai}) / (\text{Cai} \times \text{Tb})\} \times 100$$

5 em que cada caracter representa o seguinte significado:

Cb: número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

Cai: número de insetos na seção não tratada durante a absorva-
ção

Tb: número de insetos na seção tratada antes do tratamento

10 Tai: número de insetos na seção tratada durante a absorvação

Como um resultado, as seções tratadas tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 1, o composto ativo 3, o composto ativo 5, o composto ativo 6, o composto ativo 8, os compostos ativos de 11 a 20, os compostos ativos de 23 a 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, o composto ativo 37, os compostos ativos de 39 a 44, o composto ativo 46, o composto ativo 52, o composto ativo 53, os compostos ativos de 55 a 58, o composto ativo 63, os compostos ativos de 65 a 70, os compostos ativos de 72 a 74, os compostos ativos de 77 a 81, os compostos ativos de 83 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 104, o composto ativo 105, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o composto ativo 111, os compostos ativos de 115 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 123, o composto ativo 125, o composto ativo 126, os compostos ativos de 128 a 136, os compostos ativos de 138 a 145, o composto ativo 153 e o composto ativo 154 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste 5

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 1, os compostos ativos de 4 a 6, o composto ativo 8, os compostos ativos de 12 a 15, os compostos ativos de 18 a 20, os compostos ativos de 24 a 30, o composto ativo 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, os compostos ativos

de 37 a 44, o composto ativo 46, os compostos ativos de 52 a 54, o composto ativo 58, o composto ativo 59, o composto ativo 61, o composto ativo 67, o composto ativo 68, os compostos ativos de 71 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o
 5 composto ativo 98, os compostos ativos de 100 a 105, o composto ativo 107, os compostos ativos de 110 a 113, os compostos ativos de 115 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 123, os compostos ativos de 125 a 136, o composto ativo 138, o composto ativo 139 e os compostos ativos de 142 a 145. As formulações foram diluídas com água de modo que a concen-
 10 tração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, a uma muda de planta de (duas semanas depois da semeadura, estágio de desenvolvimento de segunda folha) plantada em um copo de plástico, qualquer um dos diluentes (10 ml) foi espalhado. De-
 15 pois que a solução de fármaco espalhada na planta de arroz foi seca, 30 primeiros ínstars de saltador de planta marrom de arroz foram liberados na planta de arroz, que foi mantida na estufa a 25°C por seis dias. Depois disso, o número de saltador de planta marrom de arroz parasítico na planta de arroz foi contado e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

20
$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (C_b \times T_{ai}) / (C_{ai} \times T_b)\} \times 100$$

em que cada caracter representa o seguinte significado:

C_b : número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

C_{ai} : número de insetos na seção não tratada durante a absorva-
 ção

25 T_b : número de insetos na seção tratada antes do tratamento

T_{ai} : número de insetos na seção tratada durante a absorção

Como um resultado, as seções tratadas tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 1, os compostos ativos de 4 a 6, o composto ativo 8, os compostos ativos de 12 a 15, os compostos ativos
 30 de 18 a 20, os compostos ativos de 24 a 30, o composto ativo 32, o composto ativo 34, o composto ativo 35, os compostos ativos de 37 a 44, o composto ativo 46, os compostos ativos de 52 a 54, o composto ativo 58, o compos-

to ativo 59, o composto ativo 61, o composto ativo 67, o composto ativo 68, os compostos ativos de 71 a 86, o composto ativo 88, o composto ativo 89, os compostos ativos de 91 a 94, o composto ativo 97, o composto ativo 98, os compostos ativos de 100 a 105, o composto ativo 107, os compostos ativos de 110 a 113, os compostos ativos de 115 a 120, o composto ativo 122, o composto ativo 123, os compostos ativos de 125 a 136, o composto ativo 138, o composto ativo 139 e os compostos ativos de 142 a 145 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste 6

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 14, o composto ativo 18, o composto ativo 24, o composto ativo 25, o composto ativo 30, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 39, o composto ativo 41, o composto ativo 44, o composto ativo 46, o composto ativo 58, os compostos ativos de 69 a 72, o composto ativo 75, o composto ativo 92, o composto ativo 93, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o composto ativo 111, os compostos ativos de 116 a 120, o composto ativo 125, o composto ativo 126, o composto ativo 139 e os compostos ativos de 142 a 144. As formulações foram diluídas com água de modo que a concentração do ingrediente ativo se tornasse 500 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, um pé de planta de arroz (duas semanas depois da semeadura, estágio de desenvolvimento de segunda folha) plantada em um copo de plástico foi irrigada com qualquer um dos diluentes (5 ml). A muda foi mantida em uma estufa de 25°C por sete dias. Trinta primeiros ínstars de saltador de planta marrom de arroz foram liberados à muda, que foi mantida na estufa a 25°C por seis dias. Depois disso, o número de saltador de planta marrom de arroz sobrevivente parasítico nas folhas de planta de arroz foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (C_b \times T_{ai}) / (C_{ai} \times T_b)\} \times 100$$

em que cada caracter representa o seguinte significado:

Cb: número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

Cai: número de insetos na seção não tratada durante a absorva-
ção

Tb: número de insetos na seção tratada antes do tratamento

5 Tai: número de insetos na seção tratada durante a absorvação

Como um resultado, as seções tratadas tratadascom qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 14, o composto ativo 18, o composto ativo 24, o composto ativo 25, o composto ativo 30, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 39, o composto ativo 41, o
10 composto ativo 44, o composto ativo 46, o composto ativo 58, os compostos ativos de 69 a 72, o composto ativo 75, o composto ativo 92, o composto ativo 93, o composto ativo 97, o composto ativo 98, o composto ativo 100, o composto ativo 101, o composto ativo 107, o composto ativo 110, o compos-
to ativo 111, os compostos ativos de 116 a 120, o composto ativo 125, o
15 composto ativo 126, o composto ativo 139 e os compostos ativos de 142 a 144 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste 7

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exem-
plo de formulação 1 com relação a cada um do composto ativo 13, o com-
20 posto ativo 15, o composto ativo 18, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 44, o composto ativo 65, o composto ativo 68 e o com-
posto ativo 82. As formulações foram diluídas com água de modo que a con-
centração do ingrediente ativo se tornasse 100 ppm e assim diluentes de
teste foram preparados.

25 Por outro lado, um papel de tecido colocado em um copo de a-
luminio foi irrigado com qualquer um dos diluentes mencionados acima (5
ml). O papel de tecido foi colocado em um copo de polietileno juntamente
com três brotações de sojas. No copo de polietileno, dez halymorpha halys
foram liberadas, e o copo de polietileno foi tapado por uma tampa de polieti-
30 leno. Sete dias depois da liberação dos insetos, o número de insetos sobre-
vivos foi contado, e a mortalidade foi calculada pela seguinte equação.

Mortalidade (%) = (número de insetos mortos/ número de insetos

a ser testado) x100

Como um resultado, as seções tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 13, o composto ativo 15, o composto ativo 18, o composto ativo 35, o composto ativo 37, o composto ativo 44, o composto ativo 65, o composto ativo 68 e o composto ativo 82 mostraram não menos do que 80% de mortalidade.

Exemplo de teste 8

Formulações foram preparadas pelo método descrito no Exemplo de formulação 5 com relação a cada um do composto ativo 2 e o composto ativo 13. As formulações foram diluídas com água de modo que a concentração do ingrediente ativo se tornasse 200 ppm e assim diluentes de teste foram preparados.

Por outro lado, uma muda de pepino (estágio de desenvolvimento de segunda folha verdadeira) plantada em um copo de plástico foi inoculada com cerca de 30 afídios de algodão e foi deixada repousar por um dia. À muda, qualquer um dos diluentes (10 ml) foi espalhado.

Cinco dias depois de espalhamento, o número de afídios de algodão sobreviventes parasíticos nas folhas de pepino foi contado, e o valor de controle foi calculado pela seguinte equação.

$$\text{Valor de controle (\%)} = \{1 - (C_b \times T_{ai}) / (C_{ai} \times T_b)\} \times 100$$

em que cada caracter representa o seguinte significado:

C_b : número de insetos na seção não tratada antes do tratamento

C_{ai} : número de insetos na seção não tratada durante a absorção

T_b : número de insetos na seção tratada antes do tratamento

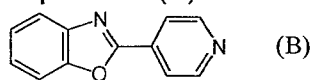
T_{ai} : número de insetos na seção tratada durante a absorção

Como um resultado, as seções tratadas com qualquer um dos diluentes de teste do composto ativo 2 e o composto ativo 13 mostraram não menos do que 90% de valor de controle.

Exemplo de teste comparativo

Um composto mostrado na seguinte fórmula (B) revelado em Chem. Pharm. Bull., 30(8), 2996 (1982) (aqui em seguida, chamado de com-

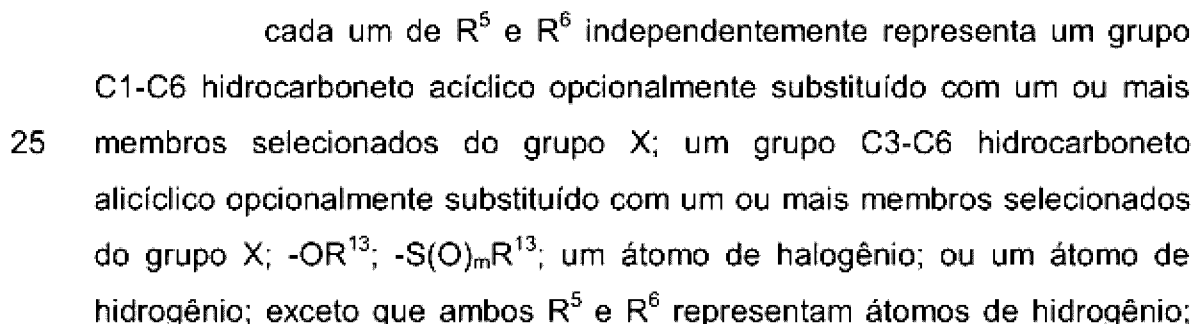
posto comparativo (B)) foi submetido ao mesmo teste que no Exemplo de teste 8. A seção tratada com a solução de espalhamento de teste do composto comparativo (B) mostrou valor de controle de menor do que 30%.



Aplicabilidade Industrial

- 5 Uma composição da presente invenção tem um excelente efeito de controle sobre artrópodes-pragas e é útil.

1. Método de controle de artrópodes-praga, caracterizado pelo fato de que compreende aplicação, a artrópodes-pragas ou áreas onde artrópodes-pragas vivem, de uma quantidade eficaz de um composto heterocíclico condensado representado pela fórmula (1):



ou R^5 e R^6 , juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Z;

5 R^7 representa um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo
 10 C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C4-C7 cicloalquilmetila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila
 15 opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente
 20 um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

cada um de R^{10} e R^{14} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^{11} e R^{12} independentemente representa um grupo
 25 C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcóxicarbonila; ou um átomo de hidrogênio;

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico
 opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído
 30 com um ou mais membros selecionados do grupo X;

R^{15} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

m representa 0, 1, ou 2;

n representa 0 ou 1;

grupo X: o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alcóxi
opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo
5 ciano; e um átomo de halogênio;

grupo Y: o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alquila
opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo
C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de
halogênio; um grupo ciano; um grupo nitro; e um átomo de halogênio; e

10 grupo Z: o grupo que consiste em um grupo C1-C3 alquila
opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; e um
átomo de halogênio;

em que o método de controle de praga não inclui métodos para
tratamento do corpo humano ou animal por terapia.

15 2. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a
reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico
condensado é o composto em que

cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo
C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais
20 membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto
alíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados
do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais
membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente
substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo
25 heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais
membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-$
 CO_2R^{10} ; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um
átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo
30 C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais
membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto
alíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados

do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio.

5 3. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio.

10 4. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.

15 5. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y.

25 6. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

30 R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-NR^{10}C(O)NR^9R^{14}$; $-NR^{10}CO_2R^{15}$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-C(O)R^{10}$; $-C(NOR^8)R^{10}$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a

condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2.

7. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-S(O)_mR^8$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2.

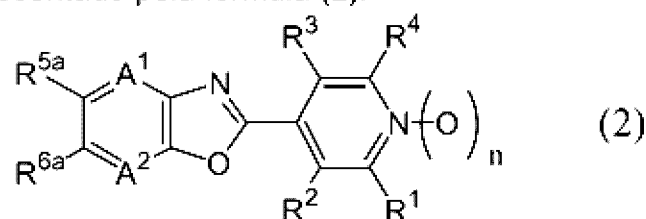
8. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto heterocíclico condensado é o composto em que

cada um de R^5 e R^6 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; em que pelo menos um de R^5 e R^6 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^{13}$; $-S(O)_mR^{13}$; ou um átomo de halogênio; e

R^{13} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X.

9. Método de controle de artrópodes-praga de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que as artrópodes-pragas são pragas de inseto *Hemiptera*.

10. Composto heterocíclico condensado, caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula (2):



em que

5 cada um de A¹ e A² independentemente representa um átomo de nitrogênio ou =C(R⁷)-;

cada um de R¹ e R⁴ independentemente representa um átomo de halogênio ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R² e R³ independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; -OR⁸; -NR⁸R⁹; -NR⁸C(O)R⁹; -NR¹⁰C(O)NR⁹R¹⁴; -NR¹⁰CO₂R¹⁵; -S(O)_mR⁸; -CO₂R¹⁰; -CONR⁸R⁹; -C(O)R¹⁰; -C(NOR⁸)R¹⁰; -CONR¹⁰NR¹¹R¹²; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

20 cada um de R^{5a} e R^{6a} independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; -OR^{13a}; -S(O)_mR^{13a}; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; exceto que ambos R^{5a} e R^{6a} representam membros selecionados do grupo que consiste em um átomo de halogênio e um átomo de hidrogênio; ou R^{5a} e R^{6a}, juntamente com átomos constituintes de anel de 6 membros aos quais eles se ligam, podem formar um anel de 5 ou 6 membros que está substituído com um ou mais átomos de

halogênio;

R^7 representa um grupo C1-C3 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C3 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C4-C7 cicloalquilmetila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2;

cada um de R^{10} e R^{14} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um átomo de hidrogênio;

cada um de R^{11} e R^{12} independentemente representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C2-C4 alcóxicarbonila; ou um átomo de hidrogênio;

R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio;

R^{15} representa um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio;

m representa 0, 1, ou 2;

n representa 0 ou 1;

grupo X : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alcóxi

opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; e um átomo de halogênio; e

grupo Y : o grupo que consiste em um grupo C1-C4 alquila opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo C1-C4 alcóxi opcionalmente substituído com um ou mais átomos de halogênio; um grupo ciano; um grupo nitro; e um átomo de halogênio.

11. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que

10 cada um de R^2 e R^3 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

20 cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 não represente um átomo de hidrogênio quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2.

12. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^4 representam um átomo de hidrogênio.

13. Composto heterocíclico condensado de acordo com a

reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que R^2 representa um átomo de hidrogênio ou um átomo de halogênio.

14. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que R^3 representa um grupo C3-C6 hidrocarboneto alicíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; um grupo fenila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; um grupo benzila opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y; ou um grupo heterocíclico de 5 ou 6 membros opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo Y.

15. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-NR^8C(O)R^9$; $-NR^{10}C(O)NR^9R^{14}$; $-NR^{10}CO_2R^{15}$; $-S(O)_mR^8$; $-CO_2R^{10}$; $-CONR^8R^9$; $-C(O)R^{10}$; $-C(NOR^8)R^{10}$; $-CONR^{10}NR^{11}R^{12}$; um grupo ciano; um grupo nitro; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2.

16. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que

R^3 representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; $-OR^8$; $-NR^8R^9$; $-S(O)_mR^8$; um átomo de halogênio; ou um átomo de hidrogênio; e

cada um de R^8 e R^9 independentemente representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X; ou um átomo de hidrogênio; com a

condição de que R^8 represente um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico opcionalmente substituído com um ou mais membros selecionados do grupo X quando m em $-S(O)_mR^8$ for 1 ou 2.

5 17. Composto heterocíclico condensado de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizado pelo fato de que

pelo menos um de R^{5a} e R^{6a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio; ou $-OR^{13a}$; e

10 R^{13a} representa um grupo C1-C6 hidrocarboneto acíclico que está substituído com um ou mais átomos de halogênio.