



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



CARTA PATENTE N.º PI 0313178-5

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0313178-5

(22) Data do Depósito : 31/07/2003

(43) Data da Publicação do Pedido : 12/02/2004

(51) Classificação Internacional : C07D 231/20

(30) Prioridade Unionista : 01/08/2002 JP 2002-225083

(54) Título : Derivados de pirazol e processo para a produção destes

(73) Titular : IHARA CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD, Sociedade Japonesa. Endereço: 4-26, Ikenohata 1- Chome, Taito-ku, Tokyo, Japão (JP); Kumiai Chemical Industry CO. Ltd., Sociedade Japonesa. Endereço: 4-26, Ikenohata 1- Chome Taito-Ku, Tokyo, Japão (JP).

(72) Inventor : MASAO NAKATANI. Endereço: A/C K. I. Chemical Research Institute Co.Ltd., 408-1, Shioshinden, Fukude-Cho, Iwata-Gun, Shizuoka-ken 437-1213, Japão. Cidadania: Japonesa.; Minoru Ito. Endereço: A/C K.I. Chemical Research, Institute CO., Ltd., 408-1 Shioshinden, Fukude-Cho, Iwata-Gun, Shizuoka-Ken 437-1213, Japão. Cidadania: Japonesa.; MASAHIRO MIYAZAKI. Endereço: A/C K.I. Chemical Research, Institute CO., Ltd., 408-1 Shioshinden, Fukude-Cho, Iwata-Gun, Shizuoka-Ken 437-1213, Japão. Cidadania: Japonesa.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 15/04/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 15 de Abril de 2014.

Assinado digitalmente por
Júlio César Castelo Branco Reis Moreira
Diretor de Patentes

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE PIRAZOL E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DESTES".

Campo da Técnica

A presente invenção refere-se aos derivados de pirazol úteis 5 como intermediários de produção para agro-químicos e medicamentos.

Antecedentes da Técnica

Como um processo para produzir um derivado de isoxazolina útil 10 como um herbicida, por exemplo, Patente Japonesa Aberta à Inspeção Pública nº 308857/2002 descreve os Exemplos de Produção de derivados de isoxazolina tendo um anel de pirazol onde o material de partida tendo um anel de isoxazolina é reagido com hidrato de hidrossulfeto de sódio, seguido 15 por uma reação com 4-bromometil-5-cloro-1-fenil-3-trifluorometil-1H-pirazol na presença de carbonato de potássio e Rongalit.

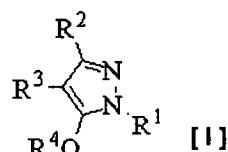
Um objetivo da invenção é fornecer intermediários de produção 15 úteis para os derivados de isoxazolina anteriormente mencionados e processos para a produção dos intermediários.

Descrição da Invenção

Como um resultado dos extensivos estudos para resolver os 20 problemas anteriormente mencionados, os presentes inventores têm constatado que os derivados de isoxazolina anteriormente mencionados podem ser produzidos mais eficaz e convenientemente empregando-se derivados de pirazol específicos capazes de ser produzidos a partir de materiais de partida facilmente disponíveis como intermediários de produção. Desta maneira, eles 25 têm percebido que os derivados de pirazol tornam-se intermediários de produção extremamente úteis na produção dos derivados de isoxazolina anteriormente mencionados e em consequência têm realizado a invenção.

Isto é, a presente invenção resolve os problemas anteriormente mencionados fornecendo-se as invenções do seguinte (1) a (15).

(1) Um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [I] ou 30 um sal deste:



onde R^1 representa um grupo de C1 a C6 alquila, R^2 representa um grupo de C1 a C3 haloalquila, R^3 representa um átomo de hidrogênio, um grupo de C1 a C3 alquila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte α , ou um grupo de formila, R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 haloalquila, contanto que R^4 represente um grupo de C1 a C3 haloalquila no caso em que R^3 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de formila e R^4 é um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 haloalquila no caso em que R^3 é um grupo de C1 a C3 alquila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte α ;

"Grupo substituinte α "

átomos de halogênio, grupo de -SH, grupo de -SC(=NH)NH₂

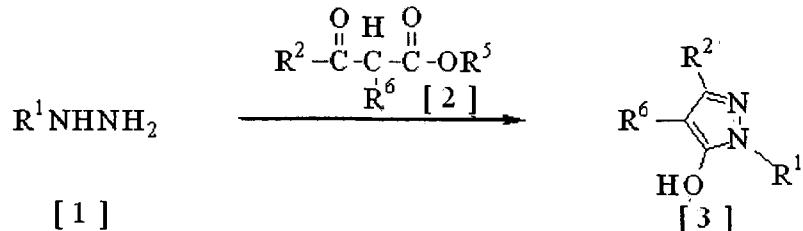
(2) O derivado de pirazol ou sal deste de acordo com (1), onde R^4 é um grupo de C1 a C3 haloalquila.

(3) O derivado de pirazol ou sal deste de acordo com (1), onde R^3 é um grupo de C1 a C3 alquila e R^4 é um átomo de hidrogênio.

(4) O derivado de pirazol ou sal deste de acordo com (1), onde R^3 é um grupo de metila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α .

(5) O derivado de pirazol ou sal deste de acordo com (1), onde R^3 é um grupo de metila.

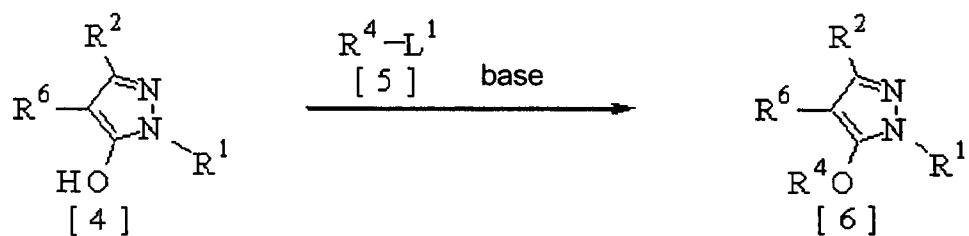
(6) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [3], compreendendo uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [1] com um composto representado pela fórmula geral [2]:



onde R^1 e R^2 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, R^5 representa um grupo de C1 a C3 alquila, um grupo de fenila

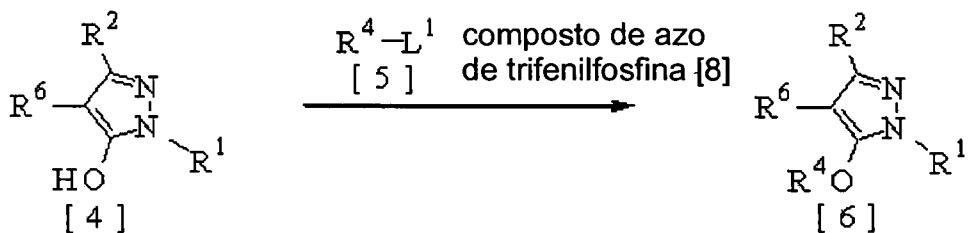
que pode ser substituído, ou um grupo de benzila que pode ser substituído, e R^6 é um grupo de C1 a C3 alquila.

(7) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [6], compreendendo uma etapa de reagir um 5 composto representado pela fórmula geral [4] com um composto representado pela fórmula geral [5] na presença de uma base:



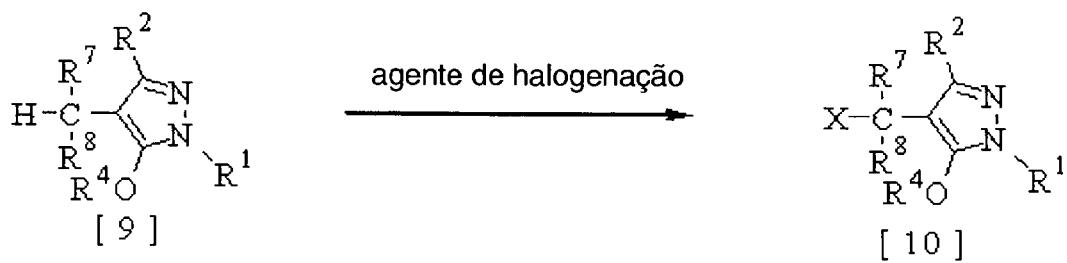
onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, e L^1 é um grupo de partida que é mais reativo do que 10 um átomo de halogênio restante após a haloalquilação e representa um átomo de halogênio, um grupo de C1 a C3 alquilsulfonilóxi, grupo de um C1 a C3 haloalquilsulfonilóxi, um grupo de fenilsulfonilóxi que pode ser substituído, ou um grupo de benzilsulfonilóxi que pode ser substituído, e similares.

(8) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [6], compreendendo uma etapa de reagir um 15 composto representado pela fórmula geral [4] com trifenilfosfina, um composto representado pela fórmula geral [7], e um composto de azo [8]:



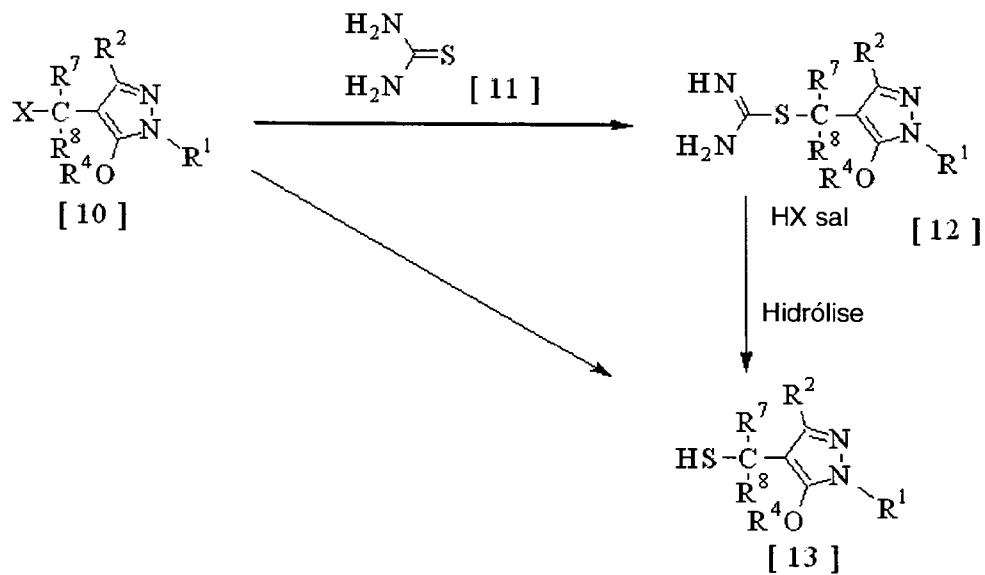
onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(9) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [10], compreendendo uma etapa de reagir um 20 composto representado pela fórmula geral [9] com um agente de halogenação:



onde R^1 , R^2 , e R^4 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, R^7 e R^8 , cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 alquila, e X é um átomo de halogênio.

5 (10) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [12], compreendendo uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [10] com um composto representado pela fórmula geral [11] :

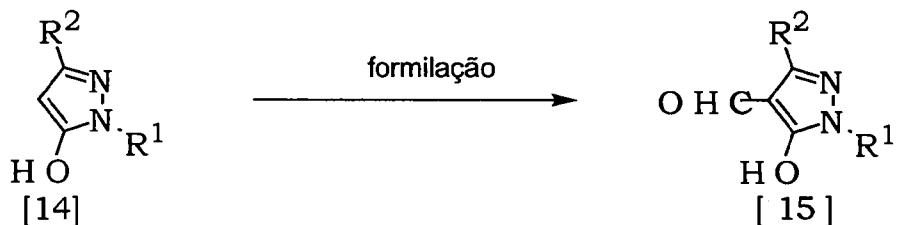


onde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , e X representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

10 (11) O processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [13], onde o composto representado pela fórmula geral [12] de acordo com o (10) anteriormente mencionado é hidrolisado.

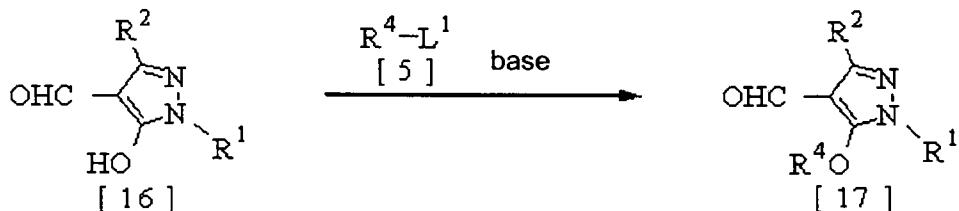
15 (12) O processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [13], onde o composto representado pela fórmula geral [10] de acordo com o (10) anteriormente mencionado é reagido com um sulfeto.

(13) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [15], compreendendo uma etapa de formilação de um composto representado pela fórmula geral [14]:



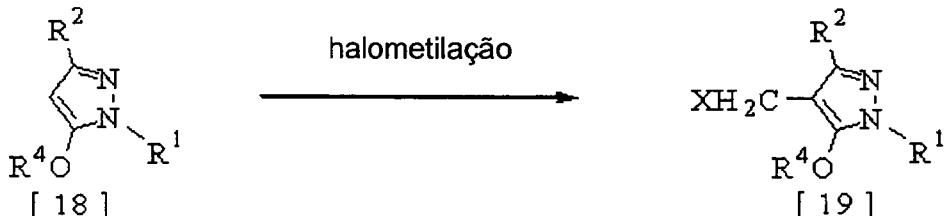
5 onde R¹ e R² representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(14) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [17], compreendendo uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [16] com um composto representado pela fórmula geral [5] na presença de uma base:



10 onde R¹, R², R⁴, e L¹ representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(15) Um processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [19], compreendendo uma etapa de halometilação de um composto representado pela fórmula geral [18]:



15 onde R¹, R², R⁴, e X representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

Incidentalmente, as definições dos termos usados no presente relatório são dadas abaixo.

A expressão de "C1 a C6" e similares indica que um substituinte aparecendo após a expressão tem 1 a 6 átomos de carbono no caso de "C1 a C6".

O átomo de halogênio se refere a um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo ou um átomo de iodo.

5 O grupo de C1 a C3 alquila se refere, a menos que de outra maneira especificado, a um grupo de alquila linear ou ramificada tendo 1 a 3 átomos de carbono, e exemplos destes incluem um grupo de metila, um grupo de etila, um grupo de n-propila, um grupo de iso-propila, e similares.

10 O grupo de C1 a C6 alquila se refere, a menos que de outra maneira especificado, a um grupo de alquila linear ou ramificada tendo 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos destes incluem um grupo de metila, um grupo de etila, um grupo de n-propila, um grupo de iso-propila, um grupo de n-butila, um grupo de isobutila, um grupo de sec-butila, um grupo de terc-butila, um grupo de n-pentila, um grupo de iso-pentila, um grupo de neopentila, um 15 grupo de n-hexila, um grupo de iso-hexila, um grupo de 3,3-dimetilbutila, e similares.

20 O grupo de C1 a C3 haloalquila se refere, a menos que de outra maneira especificado, a um grupo de alquila linear ou ramificada tendo 1 a 3 átomos de carbono, que é substituído com 1 a 7 átomos de halogênio que 25 são os mesmos ou diferentes um do outro, e exemplos destes incluem um grupo de fluorometila, um grupo de clorometila, um grupo de bromometila, um grupo de difluorometila, um grupo de trifluorometila, um grupo de diclorofluorometila, um grupo de clorodifluorometila, um grupo de 2,2-difluoroetila, um grupo de 2,2,2-trifluoroetila, um grupo de pentafluoroetila, um grupo de 1-fluoro-1-metiletila, um grupo de 1-trifluorometil-2,2,2-trifluoroetila, e similares.

O grupo de C1 a C4 alquilsulfonilóxi se refere a um grupo de (C1 a C4 alquil)-SO₂-O- onde a porção de alquila representa o mesmo significado como anteriormente mencionado, e exemplos desta incluem um grupo de metanossulfonilóxi, um grupo de etanossulfonilóxi, e similares.

30 O grupo de C1 a C3 haloalquilsulfonilóxi se refere a um grupo de (C1 a C3 haloalquil)-SO₂-O- onde a porção de haloalquila representa o mesmo significado como anteriormente mencionado, e exemplos destes in-

cluem um grupo de trifluorometanossulfonilóxi grupo, um grupo de triclorometanossulfonilóxi, e similares.

O "grupo que pode ser substituído" no grupo de fenila (que pode ser substituído), o grupo de fenilsulfonilóxi (que pode ser substituído), o grupo de benzila (que pode ser substituído), ou o grupo de benzilsulfonilóxi (que pode ser substituído) se refere a um grupo que pode ser substituído com, for exemplo, um átomo de halogênio, um grupo de C1 a C10 alquila, um grupo de C1 a C4 haloalquila, um grupo de C1 a C10 alcoxialquila, um grupo de C1 a C10 alcóxi, um grupo de C1 a C10 alquiltio, um grupo de C1 a C10 alquilsulfonila, um grupo de acila, um grupo de C1 a C10 alcoxicarbonila, um grupo de ciano, um grupo de carbamoíla (um átomo de nitrogênio destes podem ser substituídos com grupos de C1 a C10 alquila são os mesmos ou diferentes um do outro), um grupo de nitro, ou um grupo de amino (um átomo de nitrogênio destes pode ser substituído com grupos de C1 a C10 alquila, grupos de C1 a C6 acila, grupos de C1 a C4 haloalquilcarbonila, grupos de C1 a C10 alquilsulfonila, e grupos de C1 a C4 haloalquil-sulfonila, que são os mesmos ou diferentes um do outro).

O sal é um sal de um composto da fórmula geral [I] onde um grupo de hidroxila, um grupo de -SH, um grupo de -SC(=NH)NH₂, ou similares está presente na estrutura, com um metal ou uma base orgânica ou com um ácido mineral ou um ácido orgânico. O metal neste caso inclui metais de álcali tais como sódio e potássio e metais alcalino-terrosos tais como magnésio e cálcio. A base orgânica inclui trietilamina e diisopropilamina. O ácido mineral inclui ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, e similares. O ácido orgânico inclui ácido acético, ácido metanossulfônico, ácido p-toluenossulfônico, e similares.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

A seguir, os exemplos representativos do derivado de pirazóis representado pela fórmula geral [I] ou sal deste (os compostos da invenção) são mostrados nas Tabelas 1 a 11. Entretanto, os compostos da presente invenção não são restritos a estes exemplos.

As seguintes representações nas tabelas no presente relatório re-

presentam os respectivos grupos correspondentes como mostrado abaixo.

Me: grupo de metila
 Et: grupo de etila
 Pr-n: grupo de n-propila
 5 Pr-i: grupo de iso-propila
 Bu-n: grupo de n-butila
 Bu-i: grupo de iso-butila
 Bu-s: grupo de sec-butila
 Bu-t: grupo de terc-butila
 10 Pen-n: grupo de n-pentila
 Hex-n: grupo de n-hexila

Quando o composto da presente invenção contém um grupo de hidroxila como um substituinte, pode existir compostos tendo tautômeros de ceto-enol. Quaisquer dos tautômeros e quaisquer misturas destes são incluídos nos compostos da presente invenção.

15

Tabela 1

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
001	Me	CF ₃	H	CHF ₂
002	Me	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
003	Me	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
004	Me	CHF ₂	H	CHF ₂
005	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
006	Me	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
007	Me	CCIF ₂	H	CHF ₂
008	Me	CCIF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
009	Et	CF ₃	H	CHF ₂
010	Et	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
011	Et	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃

Tabela 2

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
012	Et	CHF ₂	H	CHF ₂
013	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CHF ₂
014	Et	CHF ₂	H	CH ₂ CF ₃
015	Pr-i	CF ₃	H	CHF ₂
016	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
017	Pr-i	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
018	Pr-n	CF ₃	H	CHF ₂
019	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
020	Pr-n	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
021	Bu-t	CF ₃	H	CHF ₂
022	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CHF ₂
023	Bu-t	CF ₃	H	CH ₂ CF ₃
024	Pen-n	CF ₃	H	CHF ₂
025	Hex-n	CF ₃	H	CHF ₂
026	Me	CF ₃	CHO	CHF ₂
027	Me	CHF ₂	CHO	CHF ₂
028	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
029	Me	CF ₃	CHO	CH ₂ CF ₃
030	Et	CF ₃	CHO	CHF ₂
031	Et	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
032	Pr-i	CF ₃	CHO	CHF ₂
033	Pr-i	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂
034	Bu-t	CF ₃	CHO	CHF ₂
035	Bu-t	CF ₃	CHO	CH ₂ CHF ₂

Tabela 3

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
036	Me	CF ₃	Me	H
037	Et	CF ₃	Me	H
038	Pr-i	CF ₃	Me	H
039	Pr-n	CF ₃	Me	H
040	Bu-n	CF ₃	Me	H
041	Bu-s	CF ₃	Me	H
042	Bu-i	CF ₃	Me	H
043	Bu-t	CF ₃	Me	H
044	Pen-n	CF ₃	Me	H
045	Hex-n	CF ₃	Me	H
046	Me	CHF ₂	Me	H
047	Et	CHF ₂	Me	H
048	Pr-i	CHF ₂	Me	H
049	Pr-n	CHF ₂	Me	H
050	Bu-n	CHF ₂	Me	H
051	Bu-s	CHF ₂	Me	H
052	Bu-i	CHF ₂	Me	H
053	Bu-t	CHF ₂	Me	H
054	Pen-n	CHF ₂	Me	H
055	Hex-n	CHF ₂	Me	H
056	Me	CF ₃	Et	H
057	Et	CF ₃	Et	H
058	Pr-i	CF ₃	Et	H
059	Pen-n	CF ₃	Et	H
060	Hex-n	CF ₃	Et	H
061	Me	CHF ₂	Et	H
062	Et	CHF ₂	Et	H
063	Pr-i	CHF ₂	Et	H
064	Me	CF ₃	Pr-n	H
065	Et	CF ₃	Pr-n	H
066	Pr-i	CF ₃	Pr-n	H

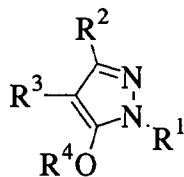


Tabela 4

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
067	Me	CHF ₂	Pr-n	H
068	Et	CHF ₂	Pr-n	H
069	Pr-i	CHF ₂	Pr-n	H
070	Me	CF ₃	Pr-i	H
071	Et	CF ₃	Pr-i	H
072	Pr-i	CF ₃	Pr-i	H
073	Me	CHF ₂	Pr-i	H
074	Et	CHF ₂	Pr-i	H
075	Pr-i	CHF ₂	Pr-i	H
076	Me	CF ₃	Me	CHF ₂
077	Me	CHF ₂	Me	CHF ₂
078	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
079	Me	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
080	Et	CF ₃	Me	CHF ₂
081	Et	CHF ₂	Me	CHF ₂
082	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
083	Et	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
084	Pr-i	CF ₃	Me	CHF ₂
085	Pr-i	CHF ₂	Me	CHF ₂
086	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
087	Pr-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
088	Pr-n	CF ₃	Me	CHF ₂
089	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
090	Pr-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
091	Bu-n	CF ₃	Me	CHF ₂
092	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
093	Bu-n	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
094	Bu-i	CF ₃	Me	CHF ₂
095	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
096	Bu-i	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
097	Bu-s	CF ₃	Me	CHF ₂
098	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂
099	Bu-s	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
100	Bu-t	CF ₃	Me	CHF ₂
101	Bu-t	CF ₃	Me	CH ₂ CHF ₂

Tabela 5

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
102	Bu-t	CF ₃	Me	CH ₂ CF ₃
103	Pen-n	CF ₃	Me	CHF ₂
104	Hex-n	CF ₃	Me	CHF ₂
105	Me	CF ₃	Et	CHF ₂
106	Me	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
107	Et	CF ₃	Et	CHF ₂
108	Et	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
109	Pr-i	CF ₃	Et	CHF ₂
110	Pr-i	CF ₃	Et	CH ₂ CHF ₂
111	Me	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
112	Me	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
113	Et	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
114	Et	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
115	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CHF ₂
116	Pr-i	CF ₃	Pr-n	CH ₂ CHF ₂
117	Me	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
118	Me	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
119	Et	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
120	Et	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
121	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CHF ₂
122	Pr-i	CF ₃	Pr-i	CH ₂ CHF ₂
123	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
124	Me	CHF ₂	CH ₂ Cl	CHF ₂
125	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
126	Me	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
127	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
128	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
129	Et	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
130	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
131	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
132	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
133	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
134	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
135	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
136	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂

Tabela 6

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
137	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
138	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
140	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CHF ₂
141	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CHF ₂
142	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Cl	CH ₂ CF ₃
143	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CHF ₂
144	Me	CHF ₂	CH(Me)Cl	CHF ₂
145	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CHF ₂
146	Me	CF ₃	CH(Me)Cl	CH ₂ CF ₃
147	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CHF ₂
148	Me	CHF ₂	CH(Et)Cl	CHF ₂
149	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CHF ₂
150	Me	CF ₃	CH(Et)Cl	CH ₂ CF ₃
151	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
152	Me	CHF ₂	CH ₂ Br	CHF ₂
153	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
154	Me	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
155	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
156	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
157	Et	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
158	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
159	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
160	Pr-i	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
161	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
162	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
163	Pr-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
164	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
165	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
166	Bu-n	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
167	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CHF ₂
168	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CHF ₂
169	Bu-t	CF ₃	CH ₂ Br	CH ₂ CF ₃
170	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CHF ₂
171	Me	CHF ₂	CH(Me)Br	CHF ₂
172	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CHF ₂

Tabela 7

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
173	Me	CF ₃	CH(Me)Br	CH ₂ CF ₃
174	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CHF ₂
175	Me	CHF ₂	CH(Et)Br	CHF ₂
176	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CH ₂ CHF ₂
177	Me	CF ₃	CH(Et)Br	CH ₂ CF ₃
178	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
179	Me	CHF ₂	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
180	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
181	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
182	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
183	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
184	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
185	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
186	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
187	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
188	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
189	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
190	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
191	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
192	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
193	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
194	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CHF ₂
195	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CHF ₂
196	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HCl sal	CH ₂ CF ₃
197	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CHF ₂
198	Me	CHF ₂	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CHF ₂
199	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CHF ₂
200	Me	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CF ₃
201	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CHF ₂
202	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CHF ₂
203	Et	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CF ₃
204	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CHF ₂
205	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CHF ₂
206	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CH ₂ CF ₃
207	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ HBr sal	CHF ₂

Tabela 8

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
208	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CHF ₂
209	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CF ₃
210	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CHF ₂
211	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CHF ₂
212	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CF ₃
213	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CHF ₂
214	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CHF ₂
215	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SC(=NH)NH ₂ .HBr sal	CH ₂ CF ₃
216	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
217	Me	CHF ₂	CH ₂ SH	CHF ₂
218	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
219	Me	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
220	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
221	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
222	Et	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
223	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
224	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
225	Pr-i	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
226	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
227	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
228	Pr-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
229	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
230	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
231	Bu-n	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
232	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CHF ₂
233	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CHF ₂
234	Bu-t	CF ₃	CH ₂ SH	CH ₂ CF ₃
235	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CHF ₂
236	Me	CHF ₂	CH(Me)SH	CHF ₂
237	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CHF ₂
238	Me	CF ₃	CH(Me)SH	CH ₂ CF ₃
239	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CHF ₂
240	Me	CHF ₂	CH(Et)SH	CHF ₂
241	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CHF ₂
242	Me	CF ₃	CH(Et)SH	CH ₂ CF ₃

Tabela 9

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
243	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
244	Me	CHF ₂	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
245	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
246	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
247	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
248	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
249	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
250	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
251	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
252	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
253	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
254	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
255	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
256	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
257	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
258	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
259	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CHF ₂
260	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
261	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ Na ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
262	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
263	Me	CHF ₂	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
264	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
265	Me	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
266	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
267	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
268	Et	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
269	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
270	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
271	Pr-i	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
272	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
273	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
274	Pr-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃
275	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
276	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
277	Bu-n	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃

Tabela 10

Composto Nº	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
278	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CHF ₂
279	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CHF ₂
280	Bu-t	CF ₃	CH ₂ S ⁻ K ⁺ sal	CH ₂ CF ₃

Tabela 11

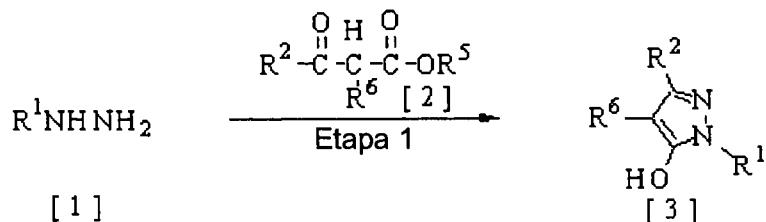
Composto Nº	R ¹	R ²	R ³
281	Me	CF ₃	CHO
282	Et	CF ₃	CHO
283	Pr-i	CF ₃	CHO
284	Pr-n	CF ₃	CHO
285	Bu-n	CF ₃	CHO
286	Bu-s	CF ₃	CHO
287	Bu-i	CF ₃	CHO
288	Bu-t	CF ₃	CHO
289	Pen-n	CF ₃	CHO
290	Hex-n	CF ₃	CHO
291	Me	CHF ₂	CHO
292	Et	CHF ₂	CHO
293	Pr-i	CHF ₂	CHO
294	Bu-t	CHF ₂	CHO
295	Pen-n	CHF ₂	CHO
296	Hex-n	CHF ₂	CHO

Os compostos da invenção representados pela fórmula geral [I] podem ser produzidos, por exemplo, pelos seguintes processos de produção, porém o processo para produzir o mesmo não está restrito a tais processos.

O seguinte descreverá cada qual dos processos de produção

em detalhes.

<Processo de Produção 1>



onde R^1 e R^2 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, R^5 representa um grupo de C1 a C3 alquila, um grupo de fenila que pode ser substituído, ou um grupo de benzila que pode ser substituído, e R^6 é um grupo de C1 a C3 alquila.

(Etapa 1)

Um composto representado pela fórmula geral [3] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [1] com o composto representado pela fórmula geral [2] em um solvente ou na ausência de um solvente (preferivelmente em um solvente adequado) na presença ou ausência de um catalisador de ácido.

Com respeito à temperatura de reação, todas as reações são conduzidas em qualquer temperatura de -50°C a uma temperatura de refluxo do sistema de reação, preferivelmente na faixa de temperatura de -20°C a 100°C e a reação pode ser concluída dentro de um período de 0,5 hora a 72 horas, embora o período varie dependendo dos compostos.

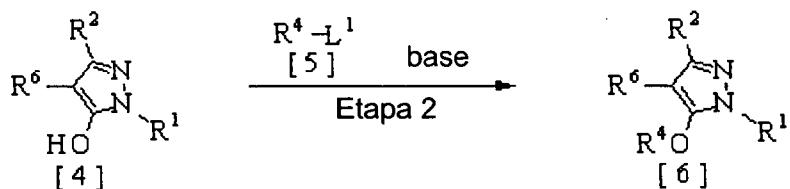
Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usadas na reação, a quantidade do composto representado pela fórmula geral [2] é 1 a 3 equivalentes e, quando um catalisador de ácido é usado, a quantidade do catalisador de ácido quando usado é 0,01 a 2 equivalentes, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [1].

Os exemplos do solvente incluem éteres tais como dioxano, tetraidrofurano, e dimetoxietano; hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; compostos de enxofre tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; álcoois tais

como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, e 2-metil-2-propanol; ácidos carboxílicos tais como ácido fórmico e ácido acético; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usado é em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente para 1 mol do composto representado pela fórmula geral [1].

5 Os exemplos do catalisador de ácido incluem ácido minerais tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, e ácido sulfúrico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido metanossulfônico, e ácido p-toluenossulfônico.

10 <Processo de Produção 2>



onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, e L^1 é um grupo de saída que é mais reativo do que um átomo de halogênio restante após a haloalquilação e representa um átomo de halogênio, um grupo de C1 a C3 alquilsulfonilóxi, um grupo de C1 a C3 haloalquilsulfonilóxi, um grupo de fenilsulfonilóxi que pode ser substituído, um grupo de benzilsulfonilóxi que pode ser substituído, ou similares e, por exemplo, representa um átomo de cloro ou um átomo de bromo quando R^4 for um grupo de CHF_2 e representam um átomo de cloro, um átomo de bromo, um átomo de iodo, um grupo de p-toluenossulfonilóxi, um grupo de trifluorometanossulfonilóxi, um grupo de metanossulfonilóxi, ou similares quando R^4 for um CH_2CF_3 grupo.

(Etapa 2)

25 Um composto representado pela fórmula geral [6] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [4] com o composto representado pela fórmula geral [5] em um solvente ou na ausência de um solvente (preferivelmente em um solvente adequado) na presença ou ausência de um catalisador na presença de uma base.

Com respeito à temperatura de reação, todas as reações são

conduzidas em qualquer temperatura de 0°C a uma temperatura de refluxo do sistema de reação, preferivelmente na faixa de temperatura de 0°C a 100°C e a reação pode ser concluída dentro de um período de 0,5 hora a 24 horas, embora o período varie dependendo dos compostos.

5 Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usados na reação, a quantidade do composto representado pela fórmula geral [5] é 1 a 5 equivalentes, preferivelmente 1 a 3 equivalentes, a quantidade da base é 1 a 20 equivalentes, preferivelmente 1 a 10 equivalentes, e a quantidade do catalisador é 0,01 a 2,0 equivalentes, preferivelmente 0,01 a 0,5 equivalente, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [4].

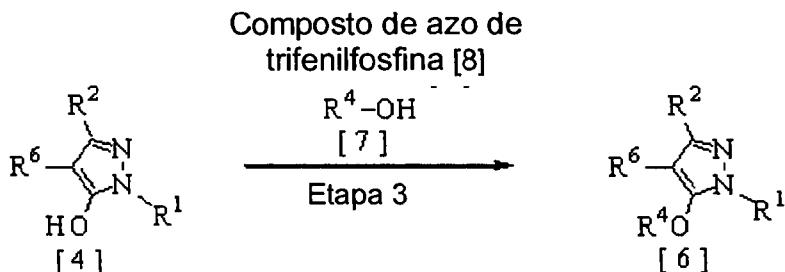
10 Os exemplos da base incluem carbonatos de metal de álcali tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio; bicarbonatos de metal de álcali tais como carbonato de hidrogênio de sódio e carbonato de hidrogênio de potássio; hidróxidos de metal de álcali tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali tais como hidreto de potássio e hidreto de sódio; alcoolatos de metal de álcali tais como etóxido de sódio e metóxido de sódio; e bases orgânicas tais como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, trietilamina, e piridina.

15 20 Os exemplos de solvente incluem éteres tais como dioxano, tetraidrofurano, e 1,2-dimetoxietano; hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; compostos de enxofre tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; álcoois tais como metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, e 2-metil-2-propanol; cetonas tais como acetona e cetona de metiletila; nitrilas tais como acetonitrila; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada é em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente para 1 mol do composto representado pela fórmula geral [4].

25 Os exemplos do catalisador incluem éteres de coroa tais como 18-coroa-6 e 15-coroa-5; sais de amônio quaternário tais como brometo de

tetra-n-butilamônio e brometo de benziltrimetilamônio; e sais de fosfônio quaternário tais como brometo de tetra-n-butilfosfônio.

<Processo de Produção 3>



onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 representam os mesmos significados como anterior-

5 mente mencionado.

(Etapa 3)

Um composto representado pela fórmula geral [6] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [4] com o composto representado pela fórmula geral [7] na presença de um composto de azo [8] e trifenilfosfina em um solvente, de acordo com o método descrito na Síntese, 1981, 1-28.

Esta reação é conduzida ordinariamente em uma temperatura de reação de -30 a 100°C durante 10 minutos a 24 horas.

Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usados na reação, é desejado que a quantidade do composto representado pela fórmula geral [7] é 1 a 1,5 equivalente, a quantidade do composto de azo [8] é 1 a 1,5 equivalente, e a quantidade de trifenilfosfina é 1 a 1,5 equivalente, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [4], porém estas quantidades podem ser opcionalmente variadas dependendo das condições de reação.

Os exemplos do solvente incluem éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; hidrocarbonetos halogenados tais como 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; compostos de súlfur tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; nitrilas tais como acetoni-trila; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma

relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente para 1 mol do composto representado pela fórmula geral [4].

Os exemplos do composto de azo [8] incluem azodicarboxilato de dietila, azodicarboxilato de diisopropila, e similares.

5 <Processo de Produção 4>



onde R¹, R², e R⁴ representam os mesmos significados como anteriormente mencionado, R⁷ e R⁸, cada qual representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 alquila, e X é um átomo de halogênio.

(Etapa 4)

10 O composto representado pela fórmula geral [10] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [9] com um agente de halogenação em um solvente na presença ou ausência de um catalisador. Nesta etapa, a reação pode ser conduzida sob irradiação de luz. Além disso, a fim de aprisionar um ácido produzido como um subproduto, a
15 reação pode ser conduzida na presença de uma base.

Esta reação é conduzida ordinariamente em uma temperatura de reação de 20 a 150°C durante 10 minutos a 48 horas.

20 Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usados, a quantidade do agente de halogenação é desejavelmente 1 a 10 equivalentes relativos a 1 equivalente do composto da fórmula geral [9] porém pode ser opcionalmente variada dependendo das condições da reação. A quantidade do catalisador é 0,01 a 3,0 equivalentes, preferivelmente 0,01 a 1,5 equivalentes.

Os exemplos do agente de halogenação incluem halogênios tais
25 como bromo e cloro; N-halossuccinimidas tais como N-bromossuccinimida e N-clorossuccinimida; piridina sais tais como perbrometo de piridínio; cloreto de sulfurila, 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoína, e similares.

Os exemplos do solvente incluem hidrocarbonetos halogenados

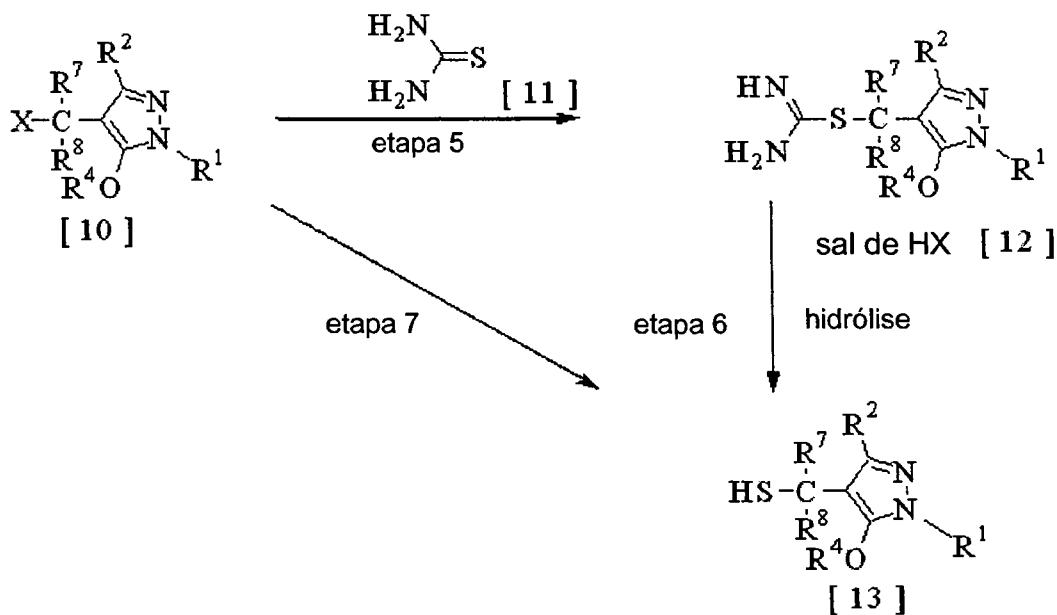
tais como 1,2-dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, fluorobenzeno e diclorobenzeno; benzeno; ácidos carboxílicos tais como ácido fórmico e ácido acético; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros

5 do solvente para 1 mol do composto representado pela fórmula geral [9].

Os exemplos do catalisador incluem peróxido de benzoíla, uma solução de peróxido de hidrogênio, α , α' -azobisisobutironitrila, e misturas destes.

10 Os exemplos da base incluem hidróxidos de metal de álcali tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; carbonatos de metal de álcali tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio; bicarbonatos de metal de álcali tais como carbonato de hidrogênio de sódio e carbonato de hidrogênio de potássio; e similares.

<Processo de Produção 5>



15 onde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , e X representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(Etapa 5)

O composto representado pela fórmula geral [12] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [10] com o

20 composto representado pela fórmula geral [11] (tiouréia) em um solvente.

Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usados, a quantidade de um composto representado pela fórmula geral [11] é desejavelmente 1 a 1,5 equivalente relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [10], porém podem ser opcionalmente variadas dependendo das 5 condições de reação.

Os exemplos do solvente incluem éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; álcoois tais como metanol, etanol, e 2-propanol; nitrilas tais como acetonitrila; cetonas tais como acetona e cetona de metiletila; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente para 1 mol do composto representado pela 10 fórmula geral [10].

(Etapa 6)

O composto representado pela fórmula geral [13] pode ser produzido hidrolisando-se um composto representado pela fórmula geral [12] em um solvente na presença ou ausência de uma base. Nesta etapa, o 20 composto pode ser produzido na presença ou ausência de um agente de redução ou sob um corrente de gás neutro. Além disso, o composto representado pela fórmula geral [13] pode ser usado na próxima reação sem isolamento e purificação.

Com respeito às quantidades dos reagentes a ser usado, a 25 quantidade da base é desejavelmente 1 a 10 equivalentes relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [12], porém podem ser opcionalmente variadas dependendo das condições de reação.

Os exemplos do solvente incluem éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; compostos de 30

enxofre tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; nitrilas tais como acetonitrila; álcoois tais como metanol, etanol, e 2-propanol; cetonas tais como acetona e cetona de metiletila; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente

5 0,1 a 5 litros do solvente to 1 mol do composto representado pela fórmula geral [12].

Os exemplos da base incluem carbonatos de metal de álcali tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metal de

álcali tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; bicarbonatos de

10 metal de álcali tais como carbonato de hidrogênio de sódio e carbonato de hidrogênio de potássio; alcoolatos de metal de álcali tais como etóxido de sódio e metóxido de sódio; e bases orgânicas tais como 1,8-diazabiciclo [5.4.0]-7-undeceno.

Os exemplos do agente de redução incluem boroidreto de sódio
15 e similares.

Os exemplos do gás neutro incluem nitrogênio, argônio, e similares.

(Etapa 7)

O composto representado pela fórmula geral [13] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [10] com um sulfeto em um solvente na presença ou ausência de uma base. Nesta etapa, o composto pode ser produzido na presença ou ausência de um agente de redução ou sob uma corrente de gás neutro. Além disso, o composto representado pela fórmula geral [13] pode ser usado na próxima reação sem isolamento e purificação.

Com respeito às quantidades do reagente a serem usadas, é desejável que a quantidade do sulfeto seja 1 a 5 equivalentes e a quantidade da base seja 1 a 10 equivalentes, tudo relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [10], porém estas podem ser opcionalmente variadas
30 dependendo das condições de reação.

Os exemplos do solvente incluem éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetra-

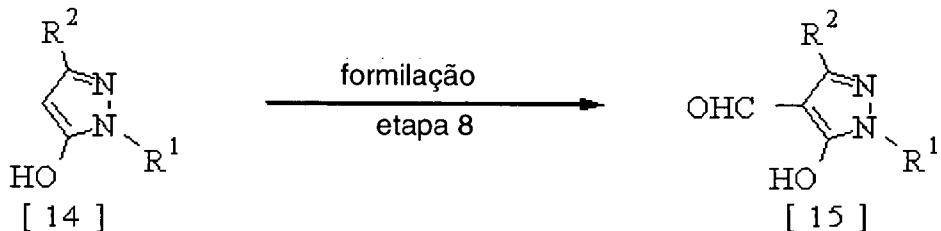
5 cloreto de carbono, clorobenzeno, e diclorobenzeno; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno, e xileno; amidas tais como N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, e N-metil-2-pirrolidinona; compostos de enxofre tais como sulfóxido de dimetila e sulfolano; nitrilas tais como acetoni-
trila; álcoois tais como metanol, etanol, e 2-propanol; cetonas tais como acetona e cetona de metiletila; água; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente para 1 mol do composto representado pela fórmula geral [10].

10 Os exemplos do sulfeto incluem sulfetos de metal de álcali tais como sulfeto de sódio e sulfeto de potássio; hidrossulfetos de metal de álcali tais como hidrossulfeto de sódio e hidrossulfeto de potássio; sulfeto de hidrogênio, sulfeto de amônio, tioacetato de sódio, tioacetato de potássio, e similares.

15 Os exemplos da base incluem carbonatos de metal de álcali tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio; hidróxidos de metal de álcali tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal de álcali tais como hidreto de potássio e hidreto de sódio; alcoolatos de metal de álcali tais como etóxido de sódio e metóxido de sódio; e base orgânica tais como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno.

20 Como o agente de redução e o gás neutro, esses mesmos como na Etapa 6 do Processo de Produção 5 podem ser mencionados.

<Processo de Produção 6>



onde R¹ e R² representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(Etapa 8)

25 O composto representado pela fórmula geral [15] pode ser produzido por reação do composto da fórmula geral [14] com N,N-dimetilformamida em um solvente ou na ausência de um solvente na presença de

cloreto de fosforila, fosgênio, ou cloreto de tionila de acordo com o método Vilsmeier descrito em Org. Sint., Vol. IV, 831 (1963), ou por reação do composto da fórmula geral [14] com um éter de dialogêniometila em um solvente na presença de um ácido Lewis, seguido por hidrólise, de acordo com o 5 método descrito em Chem. Ber., 93, 88 (1960).

Esta reação é conduzida ordinariamente at -40 a 150°C durante 10 minutos em 24 horas.

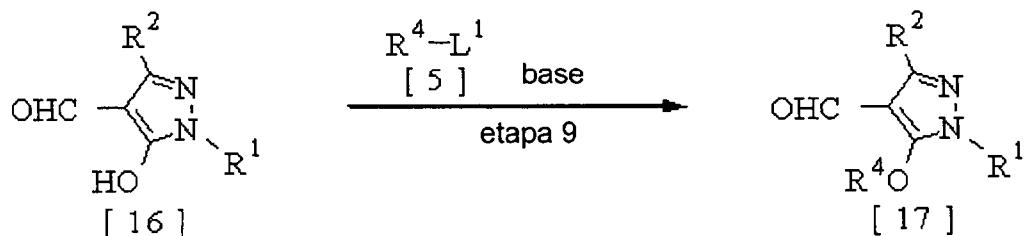
Com respeito às quantidades de reagentes a serem usado na reação, é desejado que a quantidade de cloreto de fosforila, fosgênio, cloreto de tionila, N,N-dimetilformamida, ácido Lewis, ou éter de dialogêniometila seja 1 a 1,5 equivalente, relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [14], porém a quantidade pode ser opcionalmente variada dependendo das condições de reação.

Os exemplos do ácido Lewis incluem tetracloreto de titânio, tetracloro de estanho, cloreto de zinco, cloreto de alumínio, cloreto de zinco, e similares.

Os exemplos do éter de dialogêniometila incluem éter metílico de diclorometila e similares.

Os exemplos do solvente incluem hidrocarbonetos halogenados 20 tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, e clorofórmio; hidrocarbonetos alifáticos tais como hexano e heptano; éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; ácidos carboxílicos tais como ácido acético; amidas tais como N,N-dimetilformamida; dissulfeto de carbono; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usada está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,2 a 5 litros do solvente em 1 mol do composto representado pela 25 fórmula geral [14].

<Processo de Produção 7>



onde R^1 , R^2 , R^4 , e L^1 representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(Etapa 9)

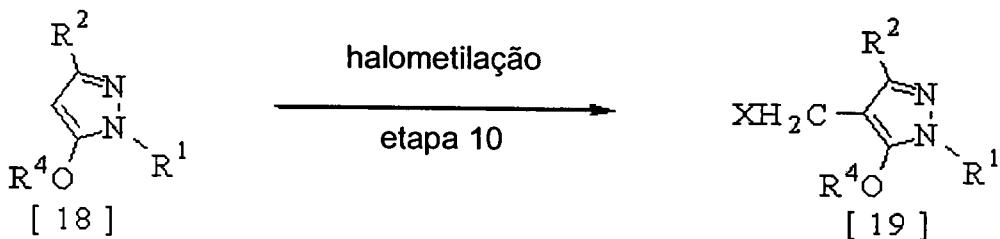
O composto representado pela fórmula geral [17] pode ser produzido por reação do composto representado pela fórmula geral [16] com o composto representado pela fórmula geral [5] em um solvente ou na ausência de um solvente (preferivelmente em um solvente adequado) na presença ou ausência de um catalisador na presença de uma base.

Com respeito à temperatura de reação, todas as reações são realizadas em qualquer temperatura de 0°C a uma temperatura de refluxo do sistema de reação, preferivelmente na faixa de temperatura de 0°C a 100°C e a reação pode ser conduzida durante 0,5 hora a 24 horas, embora o período varie dependendo dos compostos.

Com respeito às quantidades dos reagentes a serem usados na reação, a quantidade do composto representado pela fórmula geral [5] é 1 a 5 equivalentes, preferivelmente 1 a 3 equivalentes, a quantidade da base é 1 a 20 equivalentes, preferivelmente 1 a 10 equivalentes, e a quantidade do catalisador é 0,01 a 2,0 equivalentes, preferivelmente 0,01 a 0,5 equivalente, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [16].

Como o solvente, a base, e o catalisador, esses mesmos como na Etapa 2 de Processo de Produção 2 podem ser mencionados.

<Processo de Produção 8>



onde R^1 , R^2 , R^4 , e X representam os mesmos significados como anteriormente mencionado.

(Etapa 10)

O composto representado pela fórmula geral [19] pode ser pro-

duzido por reação do composto representado pela fórmula geral [18] com um haleto de hidrogênio e formaldeído ou paraformaldeído em um solvente na presença ou ausência de ácido Lewis, de acordo com o método descrito em Org. Sint., Vol. III, 557 (1955) ou J. Amer. Chem. Soc., 72, 2216 (1950), 5 ou por reação do composto representado pela fórmula geral [18] com um éter de halogenometila em um solvente ou sem solvente na presença de ácido Lewis, de acordo com o método descrito em J. Amer. Chem. Soc., 97, 6155 (1975).

10 Esta reação é conduzida ordinariamente em -40 a 150°C durante 10 minutos em 24 horas.

15 Com respeito às quantidades do reagente usado, é desejado que a quantidade do haleto de hidrogênio seja 1 a 2 equivalentes, a quantidade de formaldeído ou paraformaldeído seja 1 a 2 equivalentes, a quantidade do ácido Lewis seja 1 a 2 equivalentes, e a quantidade do éter de halogenometila é 1 a 2 equivalentes, tudo relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [18]. Entretanto, estas quantidades podem ser opcionalmente variadas dependendo das condições da reação.

20 Os exemplos do ácido Lewis incluem tetracloreto de titânio, cloreto de zinco, cloreto de alumínio, brometo de zinco, e similares.

25 Os exemplos do haleto de hidrogênio incluem cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, e iodeto de hidrogênio.

30 Os exemplos do éter de halogenometila incluem éter metílico de clorometila, éter metílico de bromometila e similares.

35 Os exemplos do solvente incluem hidrocarbonetos halogenados tais como dicloroetano, tetracloreto de carbono, e clorofórmio; hidrocarbonetos alifáticos tais como hexano e heptano; éteres tais como dioxano e tetraidrofurano; ácidos carboxílicos tais como ácido acético; dissulfeto de carbono; e misturas destes. A quantidade do solvente a ser usado está em uma relação de 0,1 a 20 litros, preferivelmente 0,1 a 5 litros do solvente em mol do composto representado pela fórmula geral [18].

40 Nesta conexão, o composto representado pela fórmula geral [18] pode ser produzido por conversão do átomo de hidrogênio do composto cor-

respondente onde R^4 é um átomo de hidrogênio no R^4 de acordo com Processo de Produção 2 ou 3.

O seguinte esclarecerá os processos para produzir os compostos da invenção especificamente. Da mesma forma, propriedades físicas dos 5 compostos da invenção produzidos nos Exemplos respectivos ou produzidos de acordo com os Exemplos respectivos são mostradas.

Exemplo 1

Produção de 1-terc-butil-5-difluorometóxi-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção Nº 021)

10 Em uma solução de 10,4 g (50,0 mmoles) de 1-terc-butil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 7,6 g (55,0 mmoles) de carbonato de potássio anidroso em temperatura ambiente. Enquanto a solução de reação foi agitada, uma quantidade em excesso de clorodifluorometano foi introduzida em uma solução 15 de reação em 80°C. Depois da confirmação do desaparecimento do material de partida, a introdução de clorodifluorometano foi interrompida e a solução de reação foi resfriada em temperatura ambiente. Em seguida, a solução de reação foi derramada em água e extraída com éter diisopropílico. A camada orgânica resultante foi lavada com água e secada em sulfato de 20 magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado sob pressão reduzida para obter 10,8 g (rendimento: 83,7%) de 1-terc-butil-5-difluorometóxi-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido amarelo.

25 Valor de 1H -RMN ($CDCl_3$ / TMS δ (ppm)): 6,53(1H, t, J = 71,9Hz), 6,14(1H, s), 1,63(9H, s)

Exemplo 2

Produção de 1-terc-butil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 022)

30 Em uma solução de 50,0 g (240,2 mmoles) de 1-terc-butil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol em 1000 ml de tetraidrofurano foram adicionados 75,6 g (288,2 mmoles) de trifenilfosfina e 23,7 g (288,8 mmoles) de 2,2-difluoroetanol em temperatura ambiente, seguido por agitação. Sob res-

riamento com gelo, 58,3 g (288,3 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropila foram adicionados na solução de reação, seguido por 5 horas de agitação. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com éter dietílico. A camada orgânica resultante foi lavada com água e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado sob pressão reduzida para obter 38,2 g (rendimento: 58,4%) de 1-terc-butil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol.

Ponto de ebulição: 98 to 100°C / 6 KPa (45 mmHg)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1.3921

Valor de ^1H -RMN (CDCl_3 / TMS δ (ppm)): 6,10(1H, tt, $J=3,8, 54,5\text{Hz}$), 5,84(1H, s), 4,25(2H, dt, $J=3,8, 13,0\text{Hz}$), 1,60(9H, s)

Exemplo 3

Produção de 1-terc-butil-4-clorometil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 141).

Em uma solução de 13,6 g (50,0 mmoles) de 1-terc-butil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de ácido acético foram adicionados 5,0 g (pureza: 90%, 150,0 mmoles) de paraformaldeído e 20,5 g (150,0 mmoles) de cloreto de zinco em temperatura ambiente, seguido por agitação. Além disso, uma quantidade em excesso de cloreto de hidrogênio foi introduzida na solução de reação sob resfriamento com gelo, seguido por 1 hora de agitação. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com éter de dietila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e uma análise cromatográfica de gás foi conduzida para confirmar que 1-terc-butil-4-clorometil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol foi formado em uma quantidade de 50,1%.

Exemplo 4

Produção de 5-hidróxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeído (Composto da invenção nº 281).

Em 16,6 g (100,0 mmoles) de 5-hidróxi-1-metil-3-trifluorometil-

1H-pirazol em 15,4 g de N,N-dimetilformamida foi adicionado 16,2 g (105,0 mmoles) de oxicloreto fosforoso a 0°C, seguido por 1 hora de agitação em temperatura ambiente. Além disso, o todo foi agitado a 100°C durante 1 hora. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação 5 foi derramada em água e o pH tornou-se 10 ou mais com uma solução de 25% de hidróxido de sódio e em seguida a camada aquosa foi lavada com acetato de etila. O pH da camada aquosa resultante tornou-se cerca de 4 com uma solução de ácido cítrico saturada e em seguida extraída com éter de dietila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução 10 salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 4,5 g (rendimento: 23.2%) de 5-hidróxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeído.

15 Exemplo 5

Produção de 5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeído (Composto da invenção nº 026).

Em 1,7 g (8,8 mmoles) de 5-hidróxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 20 ml de tetraidrofurano foram adicionados 2,5 g (43,8 mmoles) 20 de hidróxido de potássio pulverulento e 0,14 g (0,44 mmol) de brometo de tetrabutilâmônio em temperatura ambiente, seguido por agitação. Além disso, clorodifluorometano foi introduzido na solução de reação até que o sistema de reação tenha sido saturado com isto. Depois disso, o todo foi agitado em temperatura ambiente durante a noite. Depois que a conclusão da 25 reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com éter de dietila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e uma análise cromatográfica de gás foi conduzida para confirmar que 5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbaldeído foi formado em uma 30 quantidade de 8,8%.

Exemplo 6Produção de 1,4-dimetil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 036).

Em uma solução de 20,9 g (454,2 mmoles) de metilidrazina em 5 500 ml de etanol foram adicionados em gotas sob agitação 90,0 g (454,2 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato de etila sob resfriamento com gelo a fim de que a temperatura não exceda 10°C. Depois da conclusão da adição em gotas, o todo foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 10 ml de ácido clorídrico concentrado foram 10 adicionados na solução de reação, seguido por 2 dais de agitação sob refluxo. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada 15 em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com n-hexano para obter 61,0 g (rendimento: 74,6%) de 1,4-dimetil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristais brancos (ponto de fusão: 148 a 151°C).

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 3,70 (3H, d), 1,99 (3H, d)

20 Ponto de fusão: 148 a 151°C

Exemplo 7Produção de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 076).

Em 78,6 g (436,4 mmoles) de 1,4-dimetil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol em 500 ml de 2-propanol foram adicionados 153,1 g (2728,6 mmoles) de hidróxido de potássio pulverulento em temperatura ambiente, seguido por agitação. Além disso, uma quantidade em excesso de clorodifluorometano foi introduzida na solução de reação sob agitação. Depois disso, a temperatura de reação logo elevou-se para 70°C por aquecimento exotérmico e em seguida retornou a temperatura ambiente após 2 horas. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica

resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado para obter 88,9 g (rendimento: 88,5%) de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido transparente incolor.

5 ^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,52 (1H, t, $J = 71,5$ Hz), 3,78 (3H, s), 2,07 (3H, s)

Ponto de ebulação: 98 a 100°C/6 KPa (45 mmHg)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,3921

10 Exemplo 8

Produção de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 151).

Em uma solução de 11,5 g (50,0 mmoles) de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de tetracloreto de carbono 15 foram adicionados 9,8 g (55,0 mmoles) de N-bromossuccinimida e 0,41 (2,5 mmoles) de α,α' -azobisisobutironitrila, seguido por aquecimento e refluxo sob agitação. A solução de reação foi externamente irradiada com uma luz durante 1 hora. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida para obter 17,8 g (pureza: 72,0%, rendimento: 82,7%) de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol.

20 25 ^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,73 (1H, t, $J = 71,5$ Hz), 4,39 (2H, s), 3,82 (3H, d)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4401

Exemplo 9

Produção de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol

30 (Composto da invenção nº 151) .

Em uma solução de 0,50 g (2,17 mmoles) de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 5 ml de tetracloreto de carbono fo-

ram adicionados 0,90 g (5,64 mmoles) de bromo e uma quantidade minúscula de peróxido de benzoíla, seguido por aquecimento e refluxo sob agitação. A solução de reação foi externamente irradiada com uma luz durante 2 horas e 30 minutos. Depois da conclusão da reação, uma análise cromatográfica de gás foi conduzida para confirmar que 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol foi formado em uma quantidade de 80,2%.

Exemplo 10

Produção de hidrobrometo de 2-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotioréia (Composto da invenção nº 197)

Em uma solução de 19,1 g (pureza: 75,0%, 46,3 mmoles) de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 30 ml de etanol foram adicionados 3,5 g (46,3 mmoles) de tiouréia, seguido por 1 hora de aquecimento e refluxo sob agitação. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com um solvente misturado de acetato de etila e n-hexano para obter 13,8 g (rendimento: 77,5%) de hidrobrometo de 2-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotioréia como cristais brancos (ponto de fusão: 130 a 131°C).

²⁰ ¹H-RMN valor (CDCl₃ + DMSO-d6/TMS δ (ppm)): 9,21 (2H, br), 9,12 (2H, br), 6,92 (1H, t, J = 71,2 Hz), 4,40 (2H, s), 3,83 (3H, s)

Exemplo 11

Produção de (5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol (Composto da invenção nº 216)

²⁵ Em uma solução de 1,00 g (2,60 mmoles) de hidrobrometo de 2-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotioréia em 2 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 0,43 g (3,12 mmoles) de carbonato de potássio anidroso e 1 ml de água, seguido por 1 hora de agitação em temperatura ambiente. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com éter de dietila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e em seguida seca em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evapo-

ração sob pressão reduzida para obter 0,66 g (pureza: 84,9%, rendimento: 82,4%) de (5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol.

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 71,7 Hz), 3,81 (3H, s), 3,63 (2H, s), 3,20 (1H, br)

5 Exemplo 12

Produção de (5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol (Composto da invenção nº 216)

Em uma solução de 1,55 g (5,00 mmoles) de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 10 ml de etanol foi adici-

10 onado 0,48 g (pureza: 70,0%, 6,00 mmoles) de n hidrato de hidrossulfeto de sódio, seguido por 1 hora de agitação em temperatura ambiente. Depois da conclusão da reação, uma análise cromatográfica de gás foi conduzida para confirmar que (5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol foi formada em uma quantidade de 40,0%.

15 Exemplo 13

Produção de 4-clorometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 123)

Em uma solução de 11,5 g (50,0 mmoles) de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de tetracloreto de carbono

20 foram adicionados 10,1 g (75,0 mmoles) de cloreto de sulfurila e 0,8 (5,0 mmoles) de α,α'-azobisisobutironitrila, seguido por aquecimento e refluxo sob agitação. A solução de reação foi externamente irradiada com uma luz durante 11 horas. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com clorofórmio. A cam-

25 da orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 4,8 g (pureza: 83,4%, rendimento: 30,3%) de 4-clorometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido transparente incolor.

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,69(1H, t, J = 71,5 Hz), 4,51(2H, s), 3,82 (3H, s)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4157

Exemplo 14

Produção de 4-clorometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 123)

5 Em uma solução de 1,00 g (4,35 mmoles) de 5-difluorometóxi-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 10 ml de tetracloreto de carbono foi adicionado 0,55 g (6,52 mmoles) de carbonato de hidrogênio de sódio, seguido por aquecimento e refluxo sob agitação. A solução de reação foi externamente irradiada com uma luz e gás de cloro foi introduzido em um
 10 quantidade adequada ao mesmo tempo que a quantidade do composto apontado formada foi confirmada por cromatografia de gás. Depois da conclusão da reação, uma análise cromatográfica de gás foi conduzida para confirmar que 4-clorometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol foi formado em uma quantidade de 61,7%.

15 Exemplo 15

Produção de hidrocloreto de 2-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotouréia (Composto da invenção nº 178)

Em uma solução de 3,7 g (pureza: 83,4%, 11,7 mmoles) de 4-clorometil-5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 20 ml de etanol
 20 foi adicionado 0,8 g (11,1 mmoles) de tiouréia, seguido por agitação em temperatura ambiente durante a noite e também aquecimento e agitação a 50°C durante 1 hora. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com n-hexano para obter 3,8 g (rendimento: 96,4%) de hidrocloreto de 2-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pira-
 25 zol-4-ilmetil)-isotouréia como cristais brancos (ponto de fusão: 117 a 119°C).

Exemplo 16

Produção de 1-etil-5-hidróxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 037)

Em uma solução de 1,2 g (20,0 mmoles) de etilidrazina em 20
 30 ml de etanol foram adicionados em gotas sob agitação 4,4 g (20,0 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato de etila sob resfriamento com gelo a fim de que a temperatura no sistema de reação não exceda 10°C. Após a

adição em gotas, o todo foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 1 ml de ácido hidroclórico concentrado foi adicionado na solução de reação, seguido por 2 dias de agitação sob refluxo. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com n-hexano para obter 2,8 g (rendimento: 5 71,8%) de 1-etil-5-hidróxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristais brancos (ponto de fusão: 150 a 152°C).

10 ¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,78 (1H, br), 4,06 (2H, q), 1,98 (3H, d), 1,37 (3H, t)

Exemplo 17

15 Produção de 5-hidróxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 038)

Em uma solução de 7,4 g (100,0 mmoles) de iso-propilidrazina em 100 ml de etanol foram adicionados em gotas sob agitação 23,3 g (pureza: 85,0%, 100,0 mmoles) de 4,4,4-trifluoro-2-metil-3-oxobutanoato de etila 20 sob resfriamento com gelo a fim de que a temperatura no sistema de reação não exceda 10°C. Após a adição em gotas, o todo foi agitado em temperatura ambiente durante 30 minutos. Em seguida, 1 ml de ácido clorídrico concentrado foi adicionado na solução de reação, seguido por 2 dias de agitação sob refluxo. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, o solvente foi 25 removido por evaporação sob pressão reduzida. Água foi adicionada ao resíduo, seguido por extração com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com n-hexano para 30 obter 18,1 g (rendimento: 87,0%) de 5-hidróxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol como cristais brancos (ponto de fusão: 150 a 153°C).

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,58 (1H, m), 1,98 (3H, d), 1,44 (6H, d).

Exemplo 18Produção de 5-difluorometóxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 084)

Em 17,1 g (82,1 mmoles) de 5-hidróxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 100 ml de 2-propanol foram adicionados 23,0 g (410,7 mmoles) de hidróxido de potássio pulverulento em temperatura ambiente, seguido por agitação. Além disso, a agitação foi continuada ao mesmo tempo que uma quantidade em excesso de clorodifluorometano foi introduzida na solução de reação. Depois disso, a temperatura de reação logo elevou-se para 70°C por aquecimento exotérmico e em seguida retornou a temperatura ambiente após 2 horas. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi destilado para obter 15,9 g (rendimento: 75,0%) de 5-difluorometóxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido transparente incolor.

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,52 (1H, t, J = 71,5 Hz), 4,58 (1H, m), 1,98 (3H, d), 1,44 (6H, d).

Ponto de ebulição: 84 a 86°C/3,33 KPa (25 mmHg)

Índice refrativo (n_D²⁰): 1,3974

Exemplo 19Produção de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 158)

Em uma solução de 10,3 g (40,0 mmoles) de 5-difluorometóxi-4-metil-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol em 40 ml de tetracloreto de carbono foram adicionados 7,8 g (44,0 mmoles) de N-bromossuccinimida e 0,3 (2,0 mmoles) de α,α'-azobisisobutironitrila, seguido por aquecimento e refluxo sob agitação. A solução de reação foi externamente irradiada com uma luz durante 1 hora. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com clorofórmio. A ca-

mada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 5,5 g (rendimento: 40,7%)

5 de 4-bromometil-5-difluorometóxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol.

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,72 (1H, t, $J = 71,9$ Hz), 4,62 (1H, m), 4,40 (2H, s), 1,47 (6H, d, $J = 6,8$ Hz).

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4383

Exemplo 20

10 Produção de 1,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 079)

Em uma solução de 4,4 g (24,4 mmoles) de 1,4-dimetil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 5,1 g (36,6 mmoles) de carbonato de potássio anidroso e 6,3 (26,8 15 mmoles) de trifluorometanossulfonato de 2,2,2-trifluoroetila, seguido por 3 horas de agitação em temperatura ambiente. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida para obter 6,1 g (rendimento: 95,3%) de 1,4-dimetil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido amarelo pálido.

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 4,41(2H, q), 3,74 (3H, d), 2,08 (3H, d)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,3872

25 Exemplo 21

Produção de 5-(2,2-difluoroetóxi)-1,4-dimetil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 078)

Em uma solução de 9,0 g (50,0 mmoles) de 1,4-dimetil-5-hidróxi-3-trifluorometil-1H-pirazol em 50 ml de tetraidrofurano foram adicionados 30 14,4 g (55,0 mmoles) de trifenilfosfina e 4,5 g (55,0 mmoles) de 2,2-difluoroetanol em temperatura ambiente, seguido por agitação. Além disso, 12,3 g (60,0 mmoles) de azodicarboxilato de diisopropila foram adicionados a isto

sob resfriamento com gelo, seguido por agitação em temperatura ambiente durante a noite. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina, sucessivamente, e

5 em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 6,8 g (rendimento: 55,7%) de 1,4-dimetil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol como um líquido amarelo pálido.

10 ^1H -RMN valor (CDCl_3/TMS δ (ppm)): 6,05 (1H, tt, J = 3,8, 54,3 Hz), 4,27 (2H, dt, J = 3,8,13,5 Hz), 3,73 (3H, s), 2,08 (3H, d)
Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4070

Exemplo 22

5-Hidróxi-4-metil-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da inven-

15 ção nº 039)
 ^1H -RMN valor (CDCl_3/TMS δ (ppm)): 8,75 (1H,br), 3,94 (2H, t), 1,96 (3H,d), 1,77 (2H, m), 0,88 (3H, t)
Ponto de fusão: 133 a 134°C

Exemplo 23

20 1-n-Butil-5-hidróxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção
nº 040)
 ^1H -RMN valor (CDCl_3/TMS δ (ppm)): 7,73 (1H, br), 3,98 (2H, t), 1,97 (3H, d), 1,74 (2H, m), 1,29 (2H, m), 0,91 (3H, t)
Ponto de fusão: 132 a 133°C

25 Exemplo 24

1-terc-Butil-5-hidróxi-4-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da inven-
ção nº 043)
 ^1H -RMN valor (CDCl_3/TMS δ (ppm)): 5,45 (1H, br), 1,97 (3H, d), 1,60 (9H, s)
Ponto de fusão: 159 a 160°C

Exemplo 25

5-Difluorometóxi-4-metil-1-etyl-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 080) .

5 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,49 (1H, t, J = 71,9 Hz), 4,10 (2H, q), 2,07 (3H, d), 1,42 (3H, t)

Ponto de ebulação: 88 a 91°C/3,73 KPa (28 mmHg)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,3971

Exemplo 26

1-Etil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 083)

10 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,42 (2H, q), 4,07 (2H, q), 2,09 (3H, d), 1,41 (3H, t)

Exemplo 27

4-Metil-1-iso-propil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 087)

15 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,55 (1H, m), 4,41 (2H, q), 2,08 (3H, d), 1,45 (6H, d) .

Exemplo 28

4-Metil-1-n-propil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 090)

20 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,41(2H, q), 3,97 (2H, t), 2,09 (3H, d), 1,84 (2H, m), 0,91(3H,t)

Exemplo 29

1-n-Butil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 093) .

25 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,41(2H, q), 4,00 (2H, t), 2,09 (3H, d), 1,80 (2H, m), 1,30 (2H, m), 0,93 (3H, t) .

Exemplo 30

1-terc-Butil-4-metil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 102)

30 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,43 (2H, q), 2,09 (3H, d), 1,59 (9H, s)

Exemplo 31

4-Etil-1-metil-5-difluorometóxi-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 105) .

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,50 (1H, t, $J = 71,7$ Hz), 3,78 (3H, s),

5 2,51 (2H, q), 1,15 (3H, t)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4021

Exemplo 32

4-Bromometil-1-metil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da invenção nº 153)

10 $^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,11 (1H, tt, $J = 3,5, 54,2$ Hz), 4,52 (2H, dt, $J = 3,5, 13,5$ Hz), 4,43 (2H, s), 3,76 (3H, s)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4490

Exemplo 33

4-Bromometil-1-metil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol (Com-

15 posto da invenção nº 154)

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,41 (2H, s), 3,77 (3H, s)

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,3872

Exemplo 34

4-Bromometil-5-difluorometóxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol (Composto da

20 invenção nº 155)

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,73 (1H, t, $J = 71,7$ Hz), 4,40 (2H, s), 4,13 (2H, q), 1,46 (3H, t)

Exemplo 35

4-Bromometil-1-terc-butil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol

25 (Composto da invenção nº 168).

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,15 (1H, tt, $J = 3,7, 54,1$ Hz), 4,56 (2H, dt, $J = 3,7, 13,4$ Hz), 4,45 (2H, s), 1,60 (9H, s)

Exemplo 36

Hidrobrometo de 2-(5-(2,2-difluoroetóxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-

30 ilmetil)-isotioturéia (Composto da invenção nº 199)

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS} \delta$ (ppm)): 6,26 (1H, tt, $J = 3,4, 53,9$ Hz), 4,51 (2H, dt, $J = 3,2, 14,1$ Hz), 4,41 (2H, s), 3,78 (3H, s)

Exemplo 37

Bromidrato de 2-(5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotiouréia (Composto da invenção nº 200)

Ponto de fusão: 128 a 131°C

5 Exemplo 38

Hidrobrometo de 2-(5-difluorometóxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotiouréia (Composto da invenção nº 201)

Ponto de fusão: 139 a 141°C

Exemplo 3910 Hidrobrometo de 2-(5-difluorometóxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotiouréia (Composto da invenção nº 204)

Ponto de fusão: 146 a 148°C.

Exemplo 40

(5-Difluorometóxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-metanotiol

15 (Composto da invenção nº 223)

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,72 (1H, t, $J = 72,2$ Hz), 4,60 (1H, m), 3,62 (2H, s), 1,46 (6H, d).

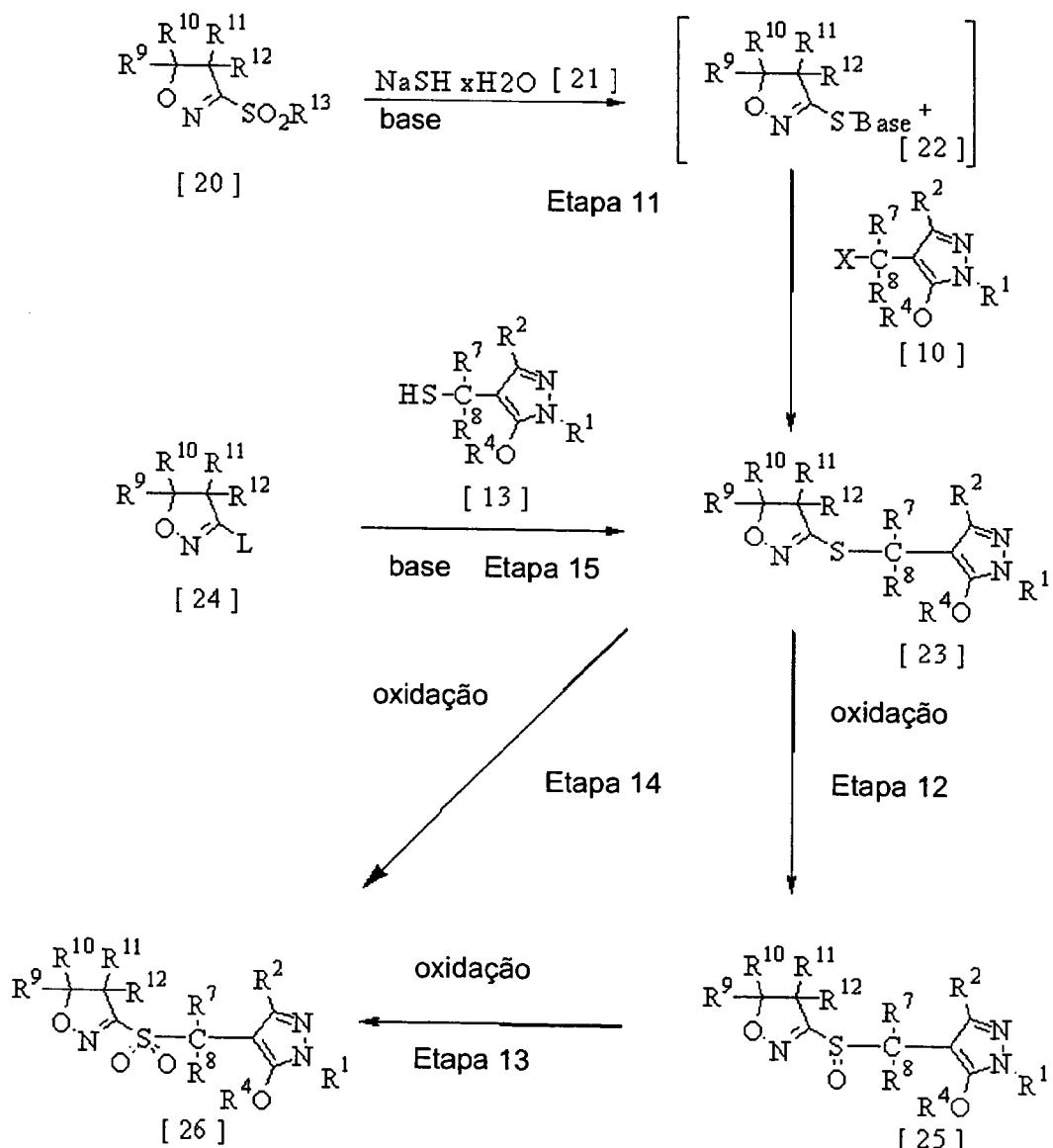
Além dos compostos anteriormente mencionados, com respeito aos compostos mostrados pelos Compostos N°s na seguinte tabela, os valores de propriedades físicas e dados de análise instrumental foram confirmados.

Tabela 12

Composto N°	Valor de propriedade física ou dados de RMN
037	ponto de fusão:150 a 152°C
038	ponto de fusão:150 a 153°C
151	valor de $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,73(1H, t, $J=71.5$ Hz), 4,39(2H, s), 3,82(3H, d) Índice refrativo (n_{20}^D):1,4401
178	ponto de fusão:117 a 119°C
197	ponto de fusão:130 a 131°C

O seguinte explicará a produção de derivados de isoxazolina (descrito na Patente Japonesa Depositada Aberta à inspeção pública Nº 308857/2002) empregando-se os compostos da invenção representados pela fórmula geral [I] como intermediários, e ação herbicida dos derivados de isoxazolina.

Primeiro, será explicada a produção dos derivados de isoxazolina (descrito na Patente Japonesa Depositada Aberta à inspeção pública Nº 308857/2002) empregando-se os compostos da invenção representados pela fórmula geral [I].



10 onde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , e X representam os mesmos significados como ante-

riamente mencionado, R⁹ e R¹⁰ são os mesmos ou diferentes um do outro e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo de alquila, um grupo de cicloalquila, ou um grupo de cicloalquilalquila ou R⁹ e R¹⁰ são combinados juntamente com o átomo de carbono ligado a este para formar um

5 anel de C3 a C7 espiro, R¹¹ e R¹² são os mesmos ou diferentes um do outro e cada qual representa um átomo de hidrogênio, um grupo de alquila, ou um grupo de cicloalquila ou R¹¹ e R¹² são combinados juntamente com o átomo de carbono ligado a este para formar um anel de C3 a C7 espiro, e também R⁹, R¹⁰, R¹¹, e R¹² podem formar um anel de 5 a 8 membros juntamente com

10 o átomo de carbono ligado a este. R¹³ representa um grupo de C1 a C4 alquila, um grupo de fenila que pode ser substituído, ou um grupo de benzila que pode ser substituído e L representa um grupo de partida tal como um átomo de halogênio, um grupo de C1 a C4 alquilsulfonila, um grupo de fenilsulfonila que pode ser substituído, ou um grupo de benzilsulfonila que

15 pode ser substituído.

O seguinte explicará cada etapa dos processos anteriormente mencionados para produzir derivados de isoxazolina.

(Etapa 11)

Um derivado de sulfeto representado pela fórmula geral [23]

20 pode ser produzido por reação de um composto representado pela fórmula geral [20] com hidrato de hidrossulfeto de sódio representado pela fórmula geral [21] em um solvente ou na ausência de solvente (preferivelmente em um solvente adequado) na presença de uma base para produzir um sal de um mercaptano representado pela fórmula geral [22] no sistema de reação e

25 em seguida reagindo o sal de mercaptano [22], que não foi isolado, com o derivado de halogênio representado pela fórmula geral [10] que é um composto da invenção (opcionalmente, a reação é conduzida sob uma atmosfera de gás neutro ou um agente de redução pode ser adicionado).

(Etapa 12)

30 Um derivado de sulfóxido representado pela fórmula geral [25] pode ser produzido por reação de um derivado de sulfeto representado pela fórmula geral [23] com um agente de oxidação em um solvente adequado.

(Etapa 13)

Um derivado de sulfona representado pela fórmula geral [26] pode ser produzido por reação de um derivado de sulfóxido representado pela fórmula geral [25] com um agente de oxidação em um solvente adequado.

5

(Etapa 14)

O derivado de sulfona representado pela fórmula geral [26] pode ser produzido por reação do derivado de sulfeto representado pela fórmula geral [23] com uma quantidade adequada de um agente de oxidação em um solvente adequado sem isolamento do derivado de sulfóxido representado pela fórmula geral [25].

10

(Etapa 15)

O derivado de sulfeto representado pela fórmula geral [23] pode ser produzido por reação de um composto representado pela fórmula geral [24] com o derivado de mercaptano representado pela fórmula geral [13] que é um composto da invenção em um solvente ou na ausência de solvente (preferivelmente em um solvente adequado) na presença de uma base (opcionalmente, a reação é conduzida sob uma atmosfera de gás neutro ou um agente de redução pode ser adicionado). O derivado de mercaptano representado pela fórmula geral [13] que é um composto da invenção pode ser da mesma forma produzido no sistema de reação pelo método descrito na Etapa 6 ou 7 do Processo de Produção 5 e em seguida empregado.

15

O seguinte especificamente explicará a produção do derivados de isoxazolina (descrito na Patente Japonesa Depositada Aberta à inspeção pública Nº 308857/2002) empregando-se os compostos da invenção representados pela fórmula geral [1] com referência aos Exemplos de Referência.

<Exemplo de Referência 1>

Produção de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

20

1) Em uma solução de 6,7 g (35,0 mmoles) de 3-etanossulfonil-5,5-dimetil-2-isoxazolina em 50 ml de N,N-dimetilformamida foram adicionados 5,6 g (pureza: 70%, 70,0 mmoles) de hidrossulfeto de sódio, seguido

por 1 hora de agitação em temperatura ambiente. Depois disso, 4,8 g (35,0 mmoles) de carbonato de potássio e 10,8 g (35,0 mmoles) de 4-bromometil-5-difluorometíxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol foram adicionados a isto, seguido por agitação em temperatura ambiente durante a noite. Depois que

5 a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e solução salina e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para

10 obter 7,3 g (rendimento: 57,9%) de 3-(5-difluorometíxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como cristais brancos (ponto de fusão: 39 a 40°C).

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,72 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,19 (2H, s), 3,81 (3H, s), 2,78 (2H, s), 1,42 (6H, s)

15 2) Em uma solução de 1,93 g (5,00 mmoles) de hidrocarboneto de 2-(5-difluorometíxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotioréia em 10 ml de etanol foram adicionados 0,48 g (12,00 mmoles) de hidróxido de sódio e 10 ml de água, seguido por 30 minutos de agitação em temperatura ambiente. Nisto foi adicionado 0,67 g (5,00 mmoles) de 3-cloro-5,5-

20 dimetil-2-isoxazolina em temperatura ambiente, seguido por também 12 horas de agitação sob refluxo. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi derramado em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e em seguida secada em sulfato de

25 magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 1,02 g (rendimento: 56,7%) de 3-(5-difluorometíxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

3) Em uma solução de 1,93 g (5,00 mmoles) de hidrobrometo de

30 2-(5-difluorometíxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetil)-isotioréia em 10 ml de etanol foram adicionados 0,83 g (6,00 mmoles) de carbonato de potássio anidroso e 5 ml de água, seguido por 30 minutos de agitação em

temperatura ambiente. Nisto foi adicionada uma solução de 0,95 g (5,00 mmoles) de 3-etanossulfonil-5,5-dimetil-2-isoxazolina em 5 ml de N,N-dimetilformamida e 0,83 g (6,00 mmoles) de carbonato de potássio anidroso em temperatura ambiente, seguido por também 3 horas de agitação a 50°C.

5 Depois que a conclusão da reação foi confirmada, o solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi derramado em água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica resultante foi lavada com água e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para obter 1,55 g (rendimento: 86,1%) de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltílio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

10

<Exemplo de Referência 2>

Produção de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmet-

15 nossulfinil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Em uma solução de 6,2 g (17,3 mmoles) de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltílio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina em 40 ml de clorofórmio foram adicionados 3,4 g (pureza: 70%, 13,8 mmoles) de ácido m-cloroperbenzóico sob resfriamento com gelo, seguido por 1 hora de agitação. Depois disso, o todo foi também agitado em temperatura ambiente durante 3 horas. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução de sulfito de hidrogênio de sódio aquoso, um carbonato de hidrogênio de sódio aquoso, água, e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado com n-hexano para obter 4,1 g (rendimento: 63,2%) de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetanossulfinil)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como um pó branco (ponto de fusão: 112 a 114°C).

¹H-RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,95 (1H, q, J = 69,5, 74,4 Hz), 4,16 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,11 (2H, q, J = 17,2 Hz), 1,52 (6H, d, J = 5,5 Hz)

<Exemplo de Referência 3>

Produção de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina.

Em uma solução de 7,3 g (20,3 mmoles) de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilmetiltio)-5,5-dimetil-2-isoxazolina em 50 ml de clorofórmio foram adicionados 12,5 g (pureza: 70%, 50,8 mmoles) de ácido m-cloroperbenzóico sob resfriamento com gelo, seguido por 1 hora de agitação. Depois disso, o todo foi também agitado em temperatura ambiente durante a noite. Depois que a conclusão da reação foi confirmada, a solução de reação foi derramada em água e extraída com clorofórmio. A camada orgânica resultante foi lavada com uma solução de sulfito de hidrogênio de sódio aquoso, um carbonato de hidrogênio de sódio aquoso, água, e solução salina, sucessivamente, e em seguida secada em sulfato de magnésio anidroso. O solvente foi removido por evaporação sob pressão reduzida e o sólido resultante foi lavado com n-hexano para obter 6,4 g (rendimento: 80,6%) de 3-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina como um pó branco (ponto de fusão: 129 a 130°C). $^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,9$ Hz), 4,60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s).

20 **<Exemplo de Referência 4>**

3-(5-Difluorometóxi-1-etil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 98 a 100°C

$^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 72,0$ Hz), 4,60 (2H, s),

25 4,19 (2H, q), 3,11 (2H, s), 1,51 (6H, s), 1,49 (3H, s)

<Exemplo de Referência 5>

3-(5-Difluorometóxi-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4621

30 $^1\text{H-RMN}$ valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 72,1$ Hz), 4,70 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,49 (6H, s).

<Exemplo de Referência 6>

3-(5-Difluorometóxi-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4629

5 ^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,82 (1H, t, $J = 71,7\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 4,09 (2H, t), 3,10 (2H, s), 1,92 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,94 (3H, t)

<Exemplo de Referência 7>

3-(1-iso-Butil-5-difluorometóxi-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5,5-dimetil-2-isoxazolina

10 Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4601

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,81 (1H, t, $J = 71,7\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 3,94 (2H, d), 3,10 (2H, s), 2,30 (1H, m), 1,51 (6H, m), 0,92 (6H, d)

<Exemplo de Referência 8>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5-

15 etil-5-metil-2-isoxazolina.

Ponto de fusão: 77 a 78°C

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,9\text{Hz}$), 4,60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,09 (2H, ABq, $J = 17,4\text{Hz}$, $\Delta\nu = 46,7\text{Hz}$), 1,78 (2H, q), 1,47 (3H, s), 0,98 (3H, t).

20 <Exemplo de Referência 9>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5-metil-5-ciclopropil-2-isoxazolina.

Ponto de fusão: 96 a 98°C

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,9\text{Hz}$), 4,59 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,13 (2H, ABq, $J = 17,3\text{Hz}$, $\Delta\nu = 53,4\text{Hz}$), 1,48 (3H, s), 1,14 (1H, m), 0,36 a 0,58 (4H, m)

<Exemplo de Referência 10>

7-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônico)-5-oxa-6-azaspiro[3,4]-6-octeno.

30 Ponto de fusão: 149 a 151°C

^1H -RMN valor ($\text{CDCl}_3/\text{TMS } \delta$ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,9\text{Hz}$), 4,58 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,40 (2H, s), 2,62 (2H, m), 2,27 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,67 (1H, m).

<Exemplo de Referência 11>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-2-isoxazolina.

Ponto de fusão: 115 a 117°C

5 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,7\text{Hz}$), 4,66 (2H, t), 4,61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,37 (2H, t).

<Exemplo de Referência 12>

6-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-4-oxa-5-azaspiro[2.4]-5-hepteno

10 Ponto de fusão: 125 a 126°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J = 71,9\text{Hz}$), 4,61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,42 (2H, s), 1,31 (2H, t), 0,91 (2H, t).

<Exemplo de Referência 13>

3-[1-(5-difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-etanossulfônio]-

15 5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4657

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,92 (1H, m), 4,83 (1H, q), 3,88 (3H, s), 3,07 (2H, d), 1,83 (3H, d), 1,50 (6H, d)

<Exemplo de Referência 14>

20 3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-benzo[d]isoxazol

Ponto de fusão: 97 a 98°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,84 (1H, t, $J = 72,0\text{Hz}$), 4,69 (1H, m), 4,61 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,48 (1H, m), 1,26 a 2,17 (9H, m)

25 <Exemplo de Referência 15>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-5-metil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 106 a 107°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, $J=71,9\text{Hz}$), 5,05 (1H, m), 4,60 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,44 (1H, dd), 2,96 (1H, dd), 1,48 (3H, d)

30

<Exemplo de Referência 16>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-5-iso-propil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 85 a 86°C

5 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71,7Hz), 4,67 (1H, m), 4,59 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,30 (1H, dd), 3,08 (1H, dd), 1,97 (1H, m), 0,98 (6H, dd)

<Exemplo de Referência 17>

3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-4,5,5-trimetil-2-isoxazolina

10 Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4646
 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,84 (1H, t, J = 71,9Hz), 4,61 (2H, q), 3,88 (3H, s), 3,36 (1H, q), 1,44 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,30 (3H, d).

<Exemplo de Referência 18>

15 3-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio)-4-metil-2-isoxazolina
Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4673
 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,83 (1H, t, J = 71,8Hz), 4,71 (1H, t), 4,62 (2H, q), 4,25 (1H, t), 3,88 (3H, s), 3,81 (1H, m), 1,44 (3H, d).

20 <Exemplo de Referência 19>

3-[1-(5-Difluorometóxi-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il)-propano-1-sulfônio]-5,5-dimetil-2-isoxazolina
Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4669
 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,91 (1H, t, J = 72,9Hz), 4,60 (1H, q), 3,89 (3H, s), 3,05 (2H, d), 2,30 (2H, m), 1,49 (6H, d), 0,94 (3H, t)

<Exemplo de Referência 20>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetóxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfônio]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 93 a 95°C

30 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,59 (2H, s), 3,84 (3H, s), 3,12 (2H, s), 1,53 (6H, s).

<Exemplo de Referência 21>

3-[5-(2,2-Difluoroetóxi)-1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 89 a 91°C

5 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J=3,5, 54,4Hz), 4,58 (2H, s), 4,48 (2H, dt, J=3,7, 15,3Hz), 3,88 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s).

<Exemplo de Referência 22>

3-[1-terc-Butil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

10 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,14 (1H, tt, J=3,9, 54,4Hz), 4,61 (2H, s), 4,54 (2H, dt, J=3,6, 13,4Hz), 3,08 (2H, s), 1,63 (9H, s), 1,51 (6H, s)

<Exemplo de Referência 23>

3-[5-(2,2-Difluoroetóxi)-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

15 Ponto de fusão: 88 a 89°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J=3,4, 54,6Hz), 4,58 a 4,65 (3H, m), 4,47 (2H, dt, J=3,7, 13,4Hz), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,46 (6H, d).

<Exemplo de Referência 24>

3-[1-Etil-5-(2,2-difluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-

20 5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4687

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J=3,7, 54,5Hz), 4,58 (2H, s), 4,48 (2H, dt, J=3,7, 13,4Hz), 4,16 (2H, q), 3,10 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,47 (3H,t).

25 **<Exemplo de Referência 25>**

3-[5-(2,2-Difluoroetóxi)-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Índice refrativo (n_{20}^D): 1,4658

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 6,11 (1H, tt, J=3,7, 54,3Hz), 4,59 (2H,

30 s), 4,47 (2H, dt, J=3,7, 13,5Hz), 4,04 (2H, t), 3,09 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,94 (3H, t).

<Exemplo de Referência 26>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetóxi)-1-iso-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 109 a 110°C

5 ^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,55 a 4,70 (5H, m), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,49 (6H, d).

<Exemplo de Referência 27>

3-[5-(2,2,2-Trifluoroetóxi)-1-n-propil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

10 Ponto de fusão: 49 a 51°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,59 (2H, s), 4,04 (2H, t), 3,11(2H, s), 1,88 (2H, m), 1,52 (6H, s), 0,94 (3H, t).

<Exemplo de Referência 28>

3-[1-n-Butil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

15 Índice refrativo (n_{D₂₀}): 1,4533

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,67 (2H, q), 4,59 (2H, s), 4,07 (2H, t), 3,10 (2H, s), 1,84 (2H, m), 1,52 (6H, s), 1,35 (2H,m), 0,95 (3H, t)

<Exemplo de Referência 29>

20 3-[1-Etil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanossulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 84 a 86°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,68 (2H, q), 4,59 (2H, s), 4,14 (2H, q), 3,11 (2H, s), 1,52 (6H, s), 1,47 (3H, t).

25 <Exemplo de Referência 30>

3-[1-terc-Butil-5-(2,2,2-trifluoroetóxi)-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-il-metanosulfonil]-5,5-dimetil-2-isoxazolina

Ponto de fusão: 91 a 92°C

^1H -RMN valor (CDCl₃/TMS δ (ppm)): 4,77 (2H, q), 4,60 (2H, s), 3,11 (2H, s),

30 1,63 (9H, s), 1,52 (6H, s)

O seguinte explicará a ação herbicida pelo composto representado pela fórmula geral [26] (o derivado de isoxazolina descrito na Patente

Japonesa depositada aberta à Inspeção pública Nº 308857/2002), que é produzível empregando-se o derivado de pirazol representado pela fórmula geral [I] ou sal deste (composto da invenção).

Empregando-se o composto representado pela fórmula geral [26] (o derivado de isoxazolina descrito na Patente Japonesa depositada Aberta à Inspeção pública Nº 308857/2002) como um herbicida, o composto pode ser usado por si mesmo, porém podem ser da mesma forma empregado como formulado na forma de um pó, um pó umectável, um concentrado emulsificável, um fluível, um microgrânulo, um grânulo, ou similares misturando-se com um portador, um tensoativo, um agente de dispersão, um agente auxiliar, ou similares que são comumente usados para formulação.

Os exemplos do veículo a ser usado para a formulação incluem portadores sólidos tais como talco, bentonita, argila, caulim, terra diatomácea, carbono branco, vermiculita, carbonato de cálcio, cal extinta, areia de sílica, sulfato de amônio, e uréia; veículos líquidos tais como álcool isopropílico, xileno, cicloexano, e metilnaftaleno; e similares.

Os exemplos do tensoativo e o agente de dispersão incluem sais de ácidos alquilbenzenossulfônicos, sais de metal de ácido dinaftilmethanodissulfônico, sais de ésteres de sulfato de álcool, sais de ácido alquila-20 rilsulfônico, sais de ácido poliinsulfônico, éter de polioxietileno glicol, ésteres de alquil arila de oxietileno, monoalquilatos de sorbitano de polioxietileno, e similares. Os exemplos dos agentes auxiliares incluem carboximetil celulose, polietileno glicol, goma arábica, e similares. No uso, é diluído em uma concentração apropriada e em seguida vaporizado ou aplicado diretamente.

25 O composto representado pela fórmula geral [26] pode ser usado por vaporização foliar, aplicação no solo, aplicação em superfície de água, ou similares. A quantidade do ingrediente ativo a ser misturada é adequadamente determinada de acordo com a necessidade. Quando um pó ou um grânulo é preparado, a quantidade pode ser adequadamente determinada na faixa de 0,01 a 10% em peso, preferivelmente 0,05 a 5% em peso. Quando um concentrado emulsificável ou um pó umectável é preparado, a quantidade pode ser adequadamente determinada na faixa de 1 a 50% em

peso, preferivelmente 5 a 30% em peso. Quando um fluível é preparado, a quantidade pode ser adequadamente determinada na faixa de 1 a 40% em peso, preferivelmente 5 a 30% em peso.

A quantidade do composto representado pela fórmula geral [26]

5 como um herbicida a ser aplicado varia dependendo do tipo do composto usado, a erva daninha alvo, a tendência da emergência da erva daninha, as condições ambientais, a forma ser usada, e similares. Quando o composto é usado por si mesmo como no caso de um pó ou um grânulo, a quantidade é adequadamente determinada na faixa de 1 g a 50 kg, preferivelmente 10 g a

10 10 kg por 1 hectare em termos do ingrediente ativo. Quando o composto é empregado em uma forma líquida como no caso de um concentrado emulsificável, um pó umectável, ou um fluível, a quantidade é adequadamente determinada na faixa de 0,1 a 50,000 ppm, preferivelmente 10 a 10,000 ppm.

O composto representado pela fórmula geral [26] pode ser misturado quando necessário com um inseticida, um fungicida, outro herbicida, um agente de regulamento do crescimento da planta, um fertilizador, e similares.

O seguinte explicará o método de formulação com referência aos Exemplos de Formulação típicos. Os tipos de compostos e aditivos e suas relações de mistura não estão restritos a isso e podem ser variados em um ampla faixa. Na seguinte descrição, "partes" se referem às partes em peso.

<Exemplo de Formulação de Referência 1> Pó umectável

Em 10 partes do composto representado pela fórmula geral [26]

25 foram misturados e vaporizados 0,5 parte de éter de fenila de polioxietileno-octila, 0,5 parte de um sal de sódio de condensado de formalina de ácido β-naftalenossulfônico, 20 partes de terra diatomácea, e 69 partes de argila, pela qual o pó umectável foi obtido.

<Exemplo de Formulação de Referência 2> Fluível

30 Em 69 partes de água foram dispersas 20 partes de um composto grosseiramente pulverizado representado pela fórmula geral [26]. Quatro partes de um sulfato de um éter de fenila polioxietilenoestirenado, 7

partes de etileno glicol foram adicionadas a isso, e 200 ppm de Silicone AF-118N (fabricado por Asahi Kasei Corporation) foram adicionados relativo ao produto formulado. A mistura resultante foi agitada durante 30 minutos em um agitador de alta pressão e em seguida pulverizada em um pulverizador

5 úmido para obter um fluível.

<Exemplo de Formulação de Referência 3> Concentrado emulsificável

Em 30 partes do composto representado pela fórmula geral [26] foram adicionadas 60 partes de uma mistura de volume igual de xileno e isoforona e 10 partes de um mistura de tensoativos, um alquilado de sorbitano de polioxietileno, um polímero de arila de polioxietilenoalquila, e um arilsulfonato de alquila. O mistura resultante foi cuidadosamente agitada para obter um concentrado emulsificável.

10

<Exemplo de Formulação de Referência 4> Grânulo

Dez partes de água foram adicionadas em 10 partes do composto representado pela fórmula geral [26], 80 partes de um extensor onde talco e bentonita foram misturados em uma relação de 1 : 3, 5 partes de carbono branco, e 5 partes de um mistura de tensoativos, um alquilado de sorbitano de polioxietileno, um polímero de alquilarila de polioxietileno, um arilssulfonato de alquila. A mistura resultante foi cuidadosamente amassada para formar uma pasta. A pasta foi extrusada através dos buracos da peneira tendo um diâmetro de 0,7 mm. O extrusado foi secado e em seguida cortado em um comprimento de 0,5 a 1 mm para obter um grânulo.

15

20

O seguinte explicará os efeitos do composto representado pela fórmula geral [26] com referência aos Exemplos de Teste.

25 **<Exemplo de Teste de Referência 1> Teste para o efeito herbicida por tratamento de solo em campo de arroz**

Uma terra de campo de arroz foi colocada em um pote plástico de 100 cm² e submetido à mistura. Em seguida, as sementes *Echinochloa orizicola* Vasing e *Monochoria vaginalis* var. *plantaginea* foram semeadas e

30 água foi enchido com água em uma profundidade de 3 cm. No dia seguinte, cada pó umectável produzido de acordo com o Exemplo de Formulação 1 foi diluído com água e gotejado na superfície de água. A quantidade de aplica-

ção do pó umectável foi 250 g ou 1.000 g por 1 hectare em termos do ingrediente ativo. Em seguida, a reprodução foi feita em uma estufa, e o efeito herbicida do pó umectável foi examinado no 21º dia após o tratamento de acordo com os padrões mostrados na Tabela 13. Os resultados são mostrados na Tabela 14.

Tabela 13

Índice	Efeito herbicida (extensão da inibição do crescimento) e fitotoxicidade
5	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 90% ou mais
4	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 70% a menos do que 90
3	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 50% a menos do que 70%
2	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 30% a menos do que 50%
1	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 10% a menos do que 30%
0	Um efeito herbicida ou fitotoxicidade de 0% a menos do que 10%

Tabela 14

Nº do Exemplo de Referência	Quantidade do ingrediente ativo	<i>Echinochloa oryzicola</i> Vasing	<i>Monochoria vaginalis</i> var. <i>plantasinea</i>
5	1000	5	5
8	1000	5	5
10	250	5	5
11	250	5	5
15	1000	5	5
18	250	5	5
20	1000	5	5
21	1000	5	5

<Exemplo de Teste de Referência 2> Teste para o efeito herbicida por tratamento de solo de campo

Uma terra de campo foi colocada em um pote plástico de 80 cm². As sementes de *Echinochloa crus-galli* var. *crus-galli* e *Setaria viridis* foram semeadas, seguido cobrindo-se com a mesma terra. Cada pó umectável produzido de acordo com o Exemplo de Formulação 1 foi diluído com água e vaporizado uniformemente sobre a superfície usando um vaporizador pequeno, em uma quantidade de 1.000 litros por 1 hectare a fim de que

a quantidade de cada ingrediente ativo torne-se 250 g ou 1.000 g por 1 hectare. Em seguida, a reprodução foi feita em uma estufa, e o efeito herbicida foi investigado no 21º dia do tratamento de acordo com os padrões mostrados na Tabela 13. Os resultados são mostrados na Tabela 15.

5 Tabela 15

Nº do Exemplo de Referência	Quantidade do ingrediente ativo	<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>crus-galli</i>	<i>Setaria viridis</i>
3	1000	5	5
4	1000	5	5
5	1000	5	5
8	1000	5	5
15	1000	5	5
17	1000	5	5
20	250	5	5
24	250	5	5

<Exemplo de Referência de Teste> Teste para o efeito herbicida por tratamento de folhagem em campo

Areia foi colocada em um pote plástico de 80 cm². As sementes de *Echinocloa crus-galli* var. *crus-galli* e *Setaria viridis* foram semeadas. A 10 reprodução foi feita em uma estufa durante 2 semanas. Cada pó umectável produzido de acordo com o Exemplo de Formulação 1 foi diluído com água e vaporizado sobre toda a folhagem das plantas das plantas anteriormente mencionadas empregando um vaporizador pequeno em uma quantidade de 1.000 litros por 1 hectare a fim de que a quantidade do ingrediente ativo torne-se 250 g ou 1.000 g por 1 hectare. Em seguida, a reprodução foi feita na estufa, e o efeito herbicida foi investigado no 14º dia do tratamento de acordo com os padrões mostrados na Tabela 13. Os resultados são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16

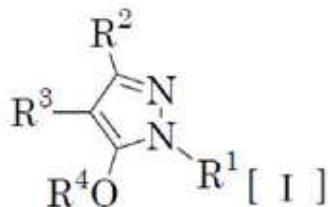
Nº do Exemplo de Referência	Quantidade do ingrediente ativo	<i>Echinochloa crus-galli</i> var. <i>crus-galli</i>	<i>Setaria viridis</i>
3	1000	5	5
6	250	5	4
7	250	5	4
9	250	5	4
13	1000	5	4
14	1000	5	4
23	250	5	4
24	250	5	4

Aplicabilidade Industrial

De acordo com a presente invenção, são fornecidos derivados de pirazol representados pela fórmula geral [I] ou sais destes, que são úteis como intermediários de produção para derivados de isoxazolina tendo uma excelente ação herbicida (descrito na Patente Japonesa depositada Aberta à Inspeção pública Nº 308857/2002). O uso dos compostos da invenção como intermediários de produção permite uma produção conveniente dos derivados de isoxazolina tendo uma excelente ação herbicida e descrita na Patente Japonesa Aberta à Inspeção Pública Nº 308857/2002 com etapas mais curtas (número menor de etapas) em bons rendimentos totais. Portanto, os compostos da invenção são altamente valiosos.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de pirazol caracterizado pelo fato de ser representado pela fórmula geral [I] ou um sal deste:



onde R^1 representa um grupo de C1 a C6 alquila, R^2 representa um grupo de C1 a C3 haloalquila, R^3 representa um grupo de C1 a C3 alquila que podem ser substituídos com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte α , R^4 representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 haloalquila;

"Grupo substituinte α "

10 átomos de halogênio, grupo -SH, grupo -SC(=NH)NH₂.

2. Derivado de pirazol ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^4 é um grupo de C1 a C3 haloalquila.

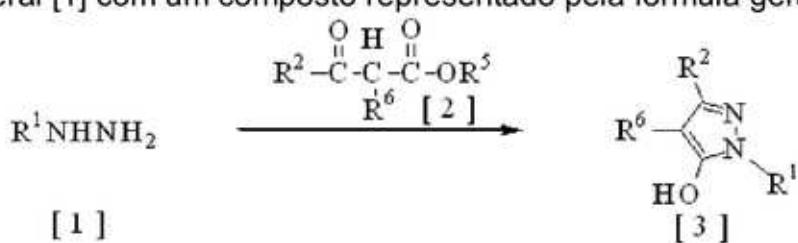
3. Derivado de pirazol ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo de C1 a C3 alquila e R^4

15 é um átomo de hidrogênio.

4. Derivado de pirazol ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo de metila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do grupo substituinte α .

5. Derivado de pirazol ou sal deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é um grupo de metila.

6. Processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [3], como definido na reivindicação 3, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [1] com um composto representado pela fórmula geral [2]:

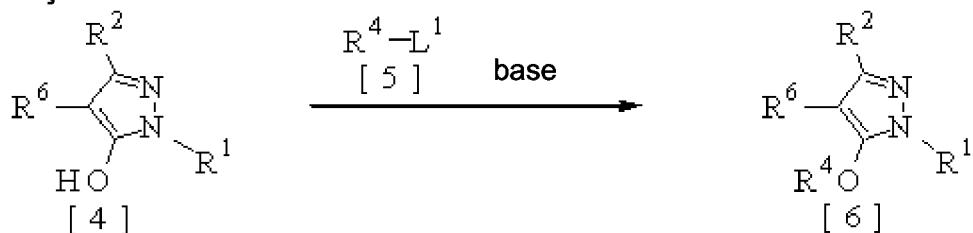


onde R^1 e R^2 são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 5, R^5 representa um grupo de C1 a C3 alquila, um grupo de fenila, ou um grupo de benzila, e R^6 representa um grupo de C1 a C3 alquila,

em que a reação é conduzida em qualquer temperatura de -50°C

5 a uma temperatura de refluxo do sistema de reação, a reação sendo concluída dentro de um período de 0,5 hora a 72 horas, e a quantidade do composto representado pela fórmula geral [2] é de 1 a 3 equivalentes, relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [1].

7. Processo para produzir um derivado de pirazol representado 10 pela fórmula geral [6], como definido na reivindicação 2, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [4] com um composto representado pela fórmula geral [5] na presença de uma base:



onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 são como definidos em qualquer uma das 15 reivindicações 1 a 6, e L^1 é um grupo de partida e representa um átomo de halogênio, um grupo de C1 a C3 alquilsulfonilóxi, um grupo de C1 a C3 haloalquilsulfonilóxi, um grupo de fenilsulfonilóxi, ou um grupo de benzilsulfonióxi,

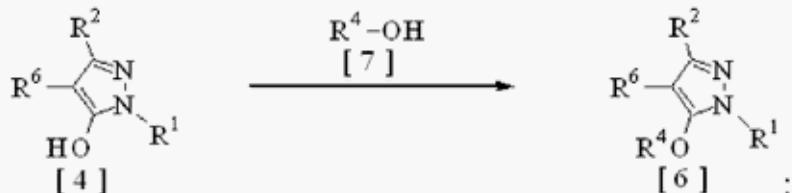
em que a base é selecionada do grupo que consiste em carbonatos de metal alcalino tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio; bicarbonatos de metal alcalino tais como carbonato de hidrogênio de sódio e carbonato de hidrogênio de potássio; hidróxidos de metal alcalino tais como hidróxido de sódio e hidróxido de potássio; hidretos de metal alcalino tais como hidreto de potássio e hidreto de sódio; alcoolatos de metal 20 alcalino tais como etóxido de sódio e metóxido de sódio; e bases orgânicas tais como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-7-undeceno, trietilamina, e piridina, e

em que a reação é conduzida em qualquer temperatura de 0°C a uma temperatura de refluxo do sistema de reação, a reação concluída dentro

de um período de 0,5 hora a 24 horas, e a quantidade do composto representado pela fórmula geral [5] é de 1 a 5 equivalentes, a quantidade da base é de 1 a 20 equivalentes, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [4].

5 8. Processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [6], como definido na reivindicação 2, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [4] com trifenilfosfina, um composto representado pela fórmula geral [7], e um composto de azo [8]:

trifenilfosfina
composto de azo [8]

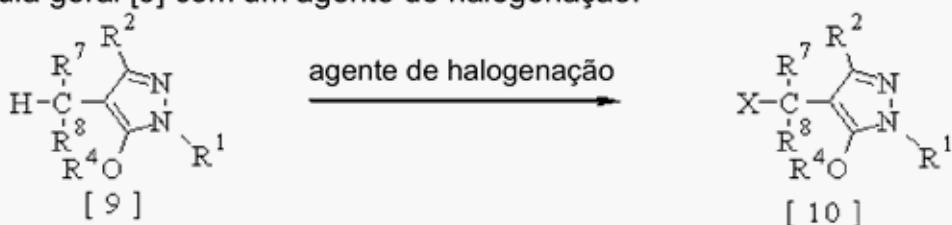


10 onde R^1 , R^2 , R^4 , e R^6 são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 7,

em que composto de azo [8] é selecionado de grupo que consiste em azodicarboxilato de dietila e azodicarboxilato de diisopropila, e

15 em que reação é conduzida ordinariamente em uma temperatura de reação de -30 a 100°C durante 10 minutos a 24 horas, e a quantidade do composto representado pela fórmula geral [7] é de 1 a 1,5 equivalente, a quantidade do composto de azo [8] é 1 a 1,5 equivalente, e a quantidade de trifenilfosfina é de 1 a 1,5 equivalente, tudo relativo a 1 equivalente do composto representado pela fórmula geral [4].

20 9. Processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [10], como definido na reivindicação 4, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa de reagir um composto representado pela fórmula geral [9] com um agente de halogenação:



onde R^1 , R^2 , e R^4 são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, R^7 e R^8 cada representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 alquila, e X é um átomo de halogênio,

em que o agente de halogenação é selecionado do grupo que

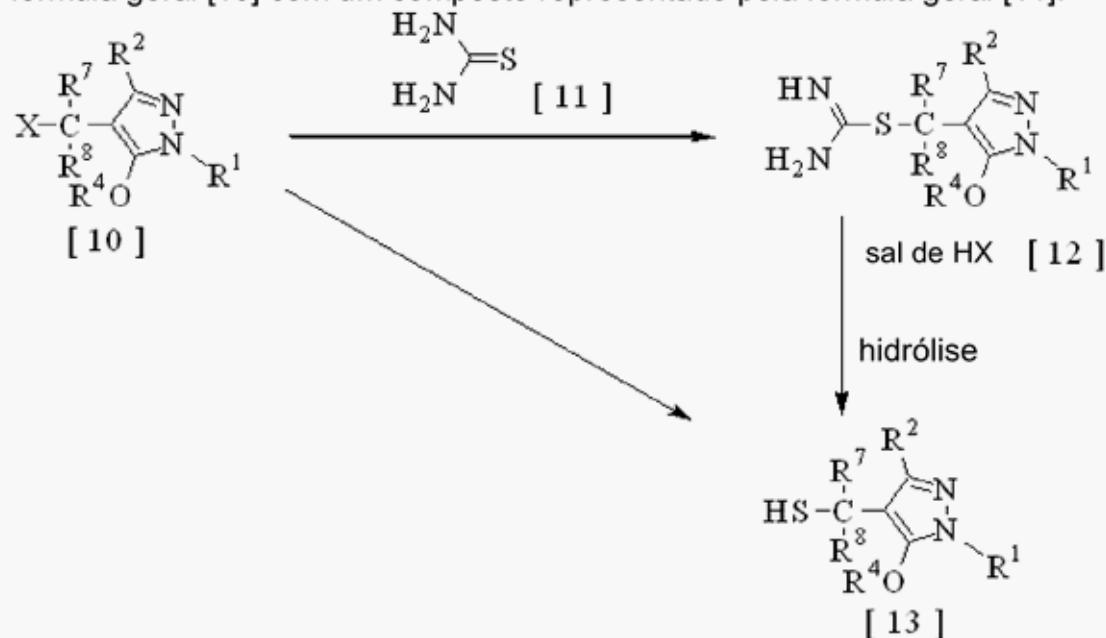
5 consiste em halogênios tais como bromo e cloro; N-halossuccinimidas tais como N-bromossuccinimida e N-clorossuccinimida; piridina sais tais como perbrometo de piridínio; cloreto de sulfurila, 1,3-dibromo-5,5-dimetilidantoína, e

em que reação é conduzida ordinariamente em uma temperatura de reação de 20 a 150°C durante 10 minutos a 48 horas, e a quantidade do

10 agente de halogenação é de 1 a 10 equivalentes relativos a 1 equivalente do composto da fórmula geral [9].

10. Processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [12], como definido na reivindicação 4, caracterizado pelo fato de compreender uma etapa de reagir um composto representado pela

15 fórmula geral [10] com um composto representado pela fórmula geral [11]:



onde R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^8 , e X são como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e

em que a quantidade do um composto representado pela fórmula geral [11] é de 1 a 1,5 equivalente relativo a 1 equivalente do composto da

20 fórmula geral [10].

11. Processo para produzir um derivado de pirazol representado

pela fórmula geral [13] de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula geral [12] tal como definida na reivindicação 10 é hidrolisado, e em que a quantidade da base é de 1 a 10 equivalentes relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [12].

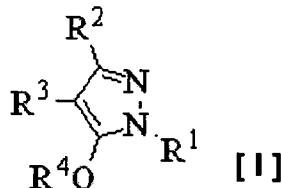
5 12. Processo para produzir um derivado de pirazol representado pela fórmula geral [13] de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o composto representado pela fórmula geral [10] tal como definida na reivindicação 10 é reagido com um sulfeto, e em que a quantidade do sulfeto seja 1 a 5 equivalentes relativo a 1 equivalente do composto da fórmula geral [10].

RESUMO

Patente de Invenção: "DERIVADOS DE PIRAZOL E PROCESSO PARA A PRODUÇÃO DESTES".

A presente invenção refere-se a derivados de pirazol úteis como intermediários de produção para derivados de isoxazolina tendo um excelente efeito herbicida e seletividade entre colheitas e ervas daninhas como processos para produzir os mesmos.

Os derivados de pirazol ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes que são compostos da invenção são representados pela fórmula geral [I] ou um sal deste:



onde R¹ representa um grupo de C1 a C6 alquila, R² representa um grupo de C1 a C3 haloalquila, R³ representa um átomo de hidrogênio, um grupo de C1 a C3 alquila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte α , ou um grupo de formila, R⁴ representa um átomo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 haloalquila, contanto que R⁴ represente um grupo de C1 a C3 haloalquila no caso em que R³ é um hidrogênio ou um grupo de formila, e R⁴ é um grupo de hidrogênio ou um grupo de C1 a C3 haloalquila no caso em que R³ é um grupo de C1 a C3 alquila que pode ser substituído com um ou mais substituintes selecionados do seguinte grupo substituinte α .