

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

(21) **PI 0712065-6 A2**

(22) Data de Depósito: 06/06/2007
(43) Data da Publicação: 27/12/2011
(RPI 2138)



(51) *Int.Cl.:*

C07D 207/34
C07D 231/14
C07D 249/04
C07D 277/32
A01N 43/78
A01N 43/647
A01N 43/56

(54) **Título:** DERIVADOS DE N-(L-ALQUIL-2-FENILETIL)-CARBOXAMIDA E USO DESTES COMO FUNGICIDAS

(57) **Resumo:** DERIVADOS DE N-(L-ALQUIL-2-FENILETIL) CARBOXAMIDA E USO DESTES COMO FUNGICIDAS. Compostos da fórmula (1), nos quais os substituintes são como definidos na reivindicação 1, são adequados para uso como microbicidas.

(30) **Prioridade Unionista:** 08/06/2006 EP 06011812.2

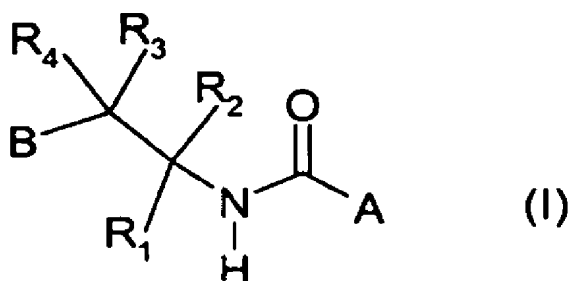
(73) **Titular(es):** Syngenta Limited, Syngenta Participations Ag

(72) **Inventor(es):** Daniel Stierli, Harald Walter, John J. Taylor, Paul Anthony Worthington, Ramya Rajan

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

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007005020 de 06/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/141009de 13/12/2007



Cópia

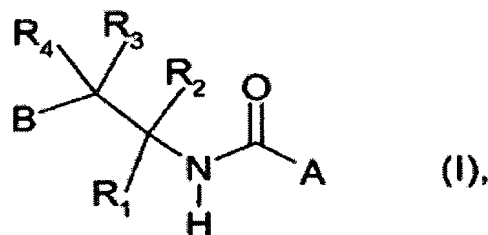
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS DE N-(L-ALQUIL-2-FENILETIL)-CARBOXAMIDA E USO DESTES COMO FUNGICIDAS**".

A presente invenção refere-se a novas etil amidas microbicida-
mente ativas, em particular fungicidamente ativas. Refere-se ainda a inter-
mediários usados na preparação destes compostos, a composições que
compreendem estes compostos e ao seu uso em agricultura ou horticultura
para controlar ou prevenir infestação de plantas por microorganismos pato-
gênicos, preferivelmente fungos.

Derivados de N-[2-(piridinil)etil]-carboxamida e seu uso como
fungicidas são descritos em WO 04/074280, WO 05/085238, WO 06/008193
e WO 06/008194. Derivados de amida de ácido tiazol-5-carboxílico e seu
uso como microbicidas ou agentes controladores de praga estão descritos
em EP-0-279-239 e JP-2001-342183. Derivados de amida de ácido pirazol-
4-carboxílico e seu uso como agentes controladores de praga estão descri-
tos em JP-2001-342179. Compostos similares são também conhecidos em
outros campos de tecnologia, por exemplo, o uso de derivados de amida de
ácido tiazol-5-carboxílico como antagonistas de herbicida está descrito em
EP-0-335-831 e o uso de pirazol-amidas e sulfonamidas como produtos te-
rapêuticos para dor está descrito em WO 03/037274.

Foi constatado que novas etil amidas têm atividade microbicida.

A presente invenção proporciona assim compostos de fórmula I



em que

R₁, R₂, R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, hidrogênio,
halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou
mais substituintes R₅, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído
por um ou mais substituintes R₅, C₂-C₆alquenila, que é não substituído ou

substituído por um ou mais substituintes R_5 , ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 ;

ou R_1 e R_2 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

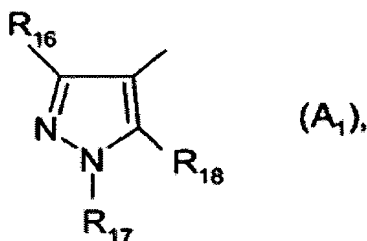
ou R_3 e R_4 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

cada R_5 , independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio ou $-C(R^a)=N(OR^b)$;

R^a é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^b é C_1 - C_6 alquila;

A é A_1



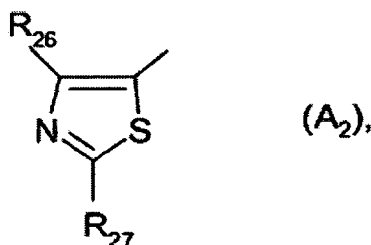
na qual

R_{16} é halogenometila;

R_{17} é C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 halogenoalquila, C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 halogenoalcóxi- C_1 - C_4 alquila; e

R_{18} é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 halogenoalquila, C_1 - C_4 halogenoalcóxi, C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila ou C_1 - C_4 halogenoalcóxi- C_1 - C_4 alquila;

ou A é A_2

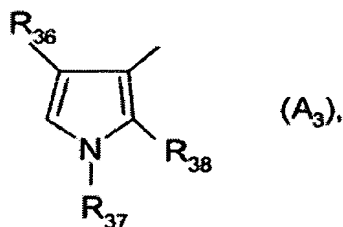


na qual

R_{26} é halogenometila; e

R₂₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₃



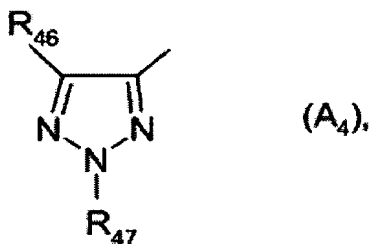
na qual

R₃₆ é halogenometila;

R₃₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila; e

R₃₈ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄halogenoalcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₄



na qual

R₄₆ é halogenometila; e

R₄₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

B é um grupo fenila, naftila ou quinolinila, que é substituído por um ou mais substituintes R₈;

cada substituinte R₈ representa, independentemente um do outro, halogênio, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆haloalquiltio, ciano, nitro, -C(R^c)=N(OR^d), C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₆-C₁₄bicicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₂-C₆alquenila que é não substituído ou substituído

por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquinila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , fenóxi, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou piridinilóxi, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ;

cada R^c é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

cada R^d é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila;

cada R_9 é, independentemente um do outro, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquilnilóxi ou $-C(R^e)=N(OR^f)$;

cada R^e é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

cada R^f é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila;

e tautômeros/isômeros/enantiômeros destes compostos.

Os grupos alquila que ocorrem nas definições dos substituintes podem ser de cadeia linear ou ramificada e são, por exemplo, metila, etila, n-propila, n-butila, n-pentila, n-hexila, iso-propila, n-butila, s-butila, iso-butila ou terc-butila. Os radicais alcóxi, alquenila e alquinila são derivados dos radicais alquila mencionados. Os grupos alquenila e alquinila podem ser mono- ou diinsaturados.

Os grupos cicloalquila que ocorrem nas definições dos substituintes são, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou cicloexila.

Os grupos bicicloalquila que ocorrem nas definições dos substituintes são, dependendo do tamanho do anel, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.1]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[4.2.2]decano, biciclo[4.3.2]undecano, adamantano e similares.

Halogênio é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo, preferivelmente flúor, bromo ou cloro. Isso também se aplica, correspondentemente, ao halogênio em combinação com outros significados, tal como halogenoalquila ou halogenoalcóxi.

Os grupos halogenoalquila têm preferivelmente um comprimento de cadeia de 1 a 4 átomos de carbono. O halogenoalquila é, por exemplo,

fluormetila, difluormetila, trifluormetila, clorometila, diclorometila, triclorometila, 2,2,2-trifluormetila, 2-fluoretila, 2-cloroetila, pentafluoretila, 1,1-difluor-2,2,2-tricloroetila, 2,2,3,3-tetrafluoretila e 2,2,2-tricloroetila; preferivelmente triclorometila, difluorclorometila, difluormetila, trifluormetila e diclorofluormetila.

Grupos halogenoalquenila adequados são grupos alquenila que são mono ou polissubstituídos por halogênio, em que o halogênio é flúor, cloro, bromo e iodo e, em particular, flúor e cloro, por exemplo, 2,2-difluor-1-metilvinila, 3-fluorpropenila, 3-cloropropenila, 3-bromopropenila, 2,3,3-trifluorpropenila, 2,3,3-tricloropropenila e 4,4,4-trifluorbut-2-en-1-ila.

Grupos halogenoalquila são, por exemplo, grupos alquinila que são mono ou polissubstituídos por halogênio, em que o halogênio é bromo, iodo e, em particular, flúor e cloro, por exemplo, 3-fluorpropinila, 3-cloropropinila, 3-bromopropinila, 3,3,3-trifluor-propinila e 4,4,4-trifluorbut-2-in-1-ila.

Alcóxi é, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, i-propóxi, n-butóxi, isobutóxi, s-butóxi e terc-butóxi; preferivelmente metóxi e etóxi. Halogenoalcóxi é, por exemplo, fluormetóxi, difluormetóxi, trifluormetóxi, 2,2,2-trifluoretóxi, 1,1,2,2-tetrafluoretóxi, 2-fluoretóxi, 2-cloroetóxi, 2,2-difluoretóxi, e 2,2,2-tricloroetóxi; preferivelmente, difluormetóxi, 2-cloroetóxi e trifluormetóxi. Alquiltio é, por exemplo, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, s-butiltio ou terc-butiltio, preferivelmente, metiltio e etiltio.

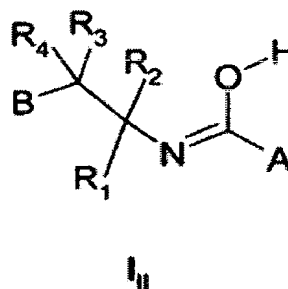
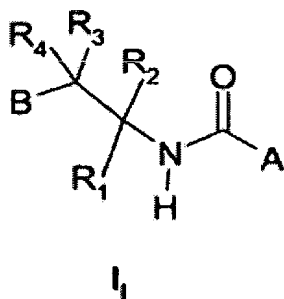
Alcoxialquila é, por exemplo, metoximetila, metoxietila, etoximetila, etoxietila, n-propoximetila, n-propoxietila, isopropoximetila ou isopropoxietila.

No contexto da presente invenção "substituído por um ou mais substituintes" na definição dos substituintes R_1 , R_2 , R_3 e R_8 significa tipicamente, dependendo da estrutura química dos substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 e R_8 , monossubstituído até nove vezes substituído, preferivelmente, monossubstituído até cinco vezes substituído, mais preferivelmente mono, di ou trissubstituído.

No contexto da presente invenção "substituído por um ou mais

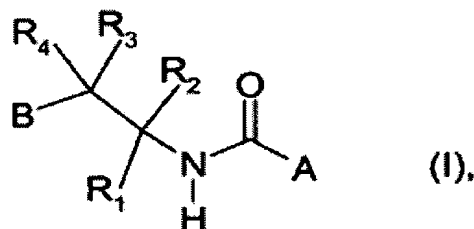
substituintes" na definição do substituinte B significa tipicamente, dependendo da estrutura química do substituinte B, monossustituído ou até sete vezes substituído, preferivelmente monossustituído a cinco vezes substituído, mas preferivelmente mono, di ou trissustituído.

Os compostos da fórmula I podem ocorrer em diferentes formas tautoméricas. Por exemplo, os compostos da fórmula I existem nas formas tautoméricas I_I e I_{II}:



A invenção engloba todas as formas tautoméricas e misturas destas.

A presente invenção proporciona preferivelmente compostos da fórmula I



em que

R₁, R₂, R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, C₂-C₆alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, ou C₂-C₆alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅;

ou R₁ e R₂ juntos são um grupo C₂-C₅alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C₁-C₆alquila;

ou R₃ e R₄ juntos são um grupo C₂-C₅alquileno, que é não substituído ou

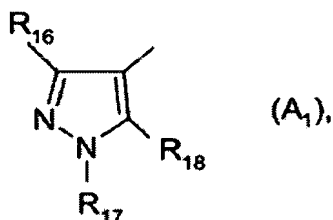
substituído por um ou mais grupos C₁-C₆ alquila;

cada R₅, independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆halogenoalcóxi, C₃-C₆cicloalquila, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆halogenoalquiltio ou -C(R^a)=N(OR^b);

R^a é hidrogênio ou C₁-C₆alquila;

R^b é C₁-C₆alquila;

A é A₁



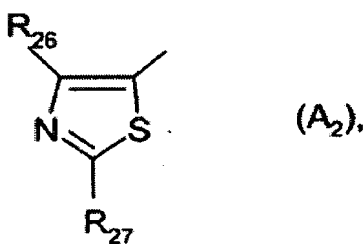
na qual

R₁₆ é halogenometila;

R₁₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila; e

R₁₈ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄halogenoalcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₂

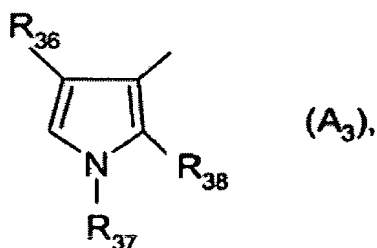


na qual

R₂₆ é halogenometila; e

R₂₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₃



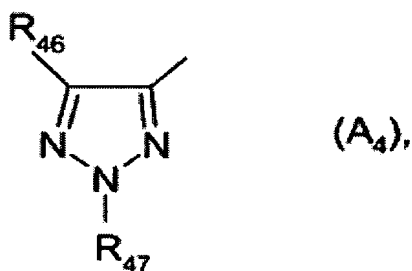
na qual

R₃₆ é halogenometila;

R₃₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila; e

R₃₈ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄halogenoalcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₄



na qual

R₄₆ é halogenometila; e

R₄₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

B é um grupo fenila, naftila ou quinolinila, que é substituído por um ou mais substituintes R₈;

cada substituinte R₈ representa, independentemente um do outro, halogênio, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆haloalquiltio, ciano, nitro, -C(R^c)=N(OR^d), C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₆-C₁₄bicicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₂-C₆alquenila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₂-C₆alquinila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, fenila, que é não substituído ou

substituído por um ou mais substituintes R_9 ;
 cada R^c é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;
 cada R^d é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila;
 cada R_9 é, independentemente um do outro, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquilnilóxi ou $-C(R^e)=N(OR^f)$;
 cada R^e é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;
 cada R^f é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila;
 e tautômeros/isômeros/enantiômeros destes compostos.

Em um grupo preferido dos compostos, R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_3 - C_6 cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 ; ou R_1 e R_2 juntos são um grupo C_2 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila; ou R_3 e R_4 juntos são um grupo C_2 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila.

Em um grupo preferido de compostos, R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, ciano, C_1 - C_6 alcóxi e C_1 - C_6 halogenoalcóxi: mais preferivelmente R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C_1 - C_6 alcóxi; mais preferivelmente R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, ou C_1 - C_6 alquila.

Em um grupo preferido de compostos R_1 é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 halogenoalquila ou C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alquila; R_2 é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 halogenoalquila ou C_1 - C_6 alcóxi- C_1 - C_6 alquila; R_3 é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 halogenoalquila ou

C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila; e R₄ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆halogenoalquila ou C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila. Dentro da dita modalidade, preferivelmente, R¹ é hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆alquila; e R₂, R₃ e R₄ são, cada um, independentemente selecionado de hidrogênio e C₁-C₆alquila. Dentro da dita modalidade, R₂ e R₄ são, mais preferivelmente, hidrogênio. Em uma modalidade, R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio. Em uma outra modalidade, R₁, R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio.

Em um outro grupo preferido de compostos, R₃ é halogênio; preferivelmente flúor.

Em um outro grupo preferido de compostos, R₁ e R₂ juntos são um grupo C₂-C₅alquilenos.

Em um grupo preferido de compostos R₁ é C₁-C₆alquila ou C₁-C₆haloalquila. Em outro grupo preferido de compostos, R₁ é C₁-C₆alquila. Em outros compostos preferidos, R₁ é C₁-C₃alquila, CF₃ ou CF₂H, ainda mais preferido é metila.

Em outros compostos preferidos, R₁ é CF₃.

Em outros compostos preferidos, R₁ é CH₂H.

Em outros compostos preferidos, R₁ é CFH₂.

Em um grupo preferido de compostos, R₁ representa halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais R₅, C₂-C₆alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅ ou C₂-C₆alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅; e R₂, R₃ e R₄, independentes um do outro, representam hidrogênio, halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅, C₂-C₆alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅ ou C₂-C₆alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₅; ou R₃ e R₄ juntos são um grupo C₂alquilenos, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C₁-C₆alquila.

Em um outro grupo preferido destes compostos, R₁ representa

halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, ciano, C₁-C₆alcóxi e C₁-C₆halogenoalcóxi; mais preferivelmente R₁ representa halogênio ou C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; mais preferivelmente R₁ representa halogênio, ou C₁-C₆alquila; e

R₂, R₃ e R₄, independentemente um do outro, representam hidrogênio, halogênio, nitro, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, ciano, C₁-C₆alcóxi e C₁-C₆halogenoalcóxi; mais preferivelmente, R₂, R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; mais preferivelmente, R₂, R₃ e R₄ representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, ou C₁-C₆alquila.

Em ainda um outro grupo preferido desses compostos, R₁ é halogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆halogenoalquila ou C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila; R₂ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆halogenoalquila ou C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila; R₃ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆halogenoalquila ou C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila; e R₄ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆alquila, C₁-C₆halogenoalquila ou C₁-C₆alcóxi-C₁-C₅alquila.

Dentro da dita modalidade, preferivelmente, R₁ é halogênio ou C₁-C₆alquila (ainda mais preferido C₁-C₆alquila); e R₂, R₃ e R₄ são, independentemente, selecionados de hidrogênio e C₁-C₆alquila. Dentro da dita modalidade, mais preferivelmente R₂ e R₄ são hidrogênio. Em uma modalidade, R₂, R₃ e R₃ são hidrogênio. Em uma outra modalidade preferida, R₁ é C₁-C₆alquila, preferivelmente metila, e R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio.

Em um outro grupo preferido de compostos, R₃ é halogênio.

Em um grupo preferido de compostos, A é A₁.

Em um outro grupo preferido de compostos, A é A₂.

Em um outro grupo preferido de compostos, A é A₃.

Em um outro grupo preferido de compostos, A é A₄.

Em um outro grupo preferido, particular, de compostos A é A₁,

em que R_{18} é hidrogênio. Em um outro grupo preferido, particular, de compostos A é A_1 , em que R_{16} é halometila, preferivelmente, R_{16} é selecionado de CF_3 , CF_2H e CFH_2 ; R_{17} é C_1 - C_4 alquila; e R_{18} é hidrogênio ou halogênio, preferivelmente hidrogênio.

Ainda preferidos são compostos em que A é A_1 , e R_1 é C_1 - C_6 alquila.

Em um outro grupo preferido, particular, de compostos A é A_2 , em que R_{26} é halometila, preferivelmente R_{26} é selecionado de CF_3 , CF_2 e CFH_2 ; e R_{27} é C_1 - C_4 alquila.

Em ainda um outro grupo preferido, particular, de compostos, A é A_3 , em que R_{36} é halometila, preferivelmente R_{36} é selecionado de CF_3 , CF_2H e CFH_2 ; R_{37} é C_1 - C_4 alquila; e R_{38} é hidrogênio ou halogênio.

Em ainda um outro grupo preferido particular de compostos, A é A_4 , em que R_{46} é halometila, preferivelmente R_{46} é selecionado de CF_3 , CF_2H e CFH_2 ; e R_{47} é C_1 - C_4 alquila.

Uma modalidade da invenção é representada por compostos, em que B é um grupo fenila, que é substituído por um ou mais substituintes R_8 .

Dentro da dita modalidade, preferivelmente B é um grupo fenila, que é substituído por um, dois ou três substituintes R_8 ; mais preferivelmente B é um grupo fenila, que é substituído por um ou dois substituintes R_8 .

Também preferivelmente, B é um grupo fenila, que é substituído por pelo menos um substituinte R_8 na posição *para*.

Em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R_8 , independentemente um do outro, representa halogênio, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquiltio, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 .

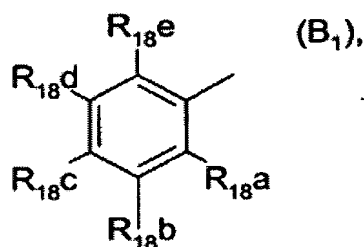
Em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R_8 , independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituin-

tes R_9 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 .

Em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R_8 , independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 .

Em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R_8 , independentemente um do outro, representa halogênio, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C_1 - C_6 alcóxi ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C_1 - C_6 alcóxi.

Em um grupo preferido de compostos, B é B_1



na qual

R_{18a} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18b} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18c} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18d} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18e} é hidrogênio, halogênio, ciano,

C₁-C₆alquila, C₂-C₆alquinila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆halogenoalquila, C₁-C₆halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; com a condição que pelo menos um de R_{18a}, R_{18b}, R_{18c}, R_{18d} e R_{18e} não seja hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R_{18b} e R_{18d} é hidrogênio; e R_{18a}, R_{18c} e R_{18e} são, independentemente um do outro, selecionados de hidrogênio, halogênio, ciano, C₂-C₆alquinila, C₁-C₆halogenoalquila, C₁-C₆halogenoalcóxi ou fenila, que é halogênio substituído; com a condição que pelo menos um de R_{18a}, R_{18c} e R_{18e} não seja hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R_{18b} e R_{18d} é hidrogênio; e R_{18a}, R_{18c} e R_{18e} são, independentemente um do outro, selecionados de hidrogênio, halogênio, C₂-C₆alquinila ou C₁-C₆halogenoalquila; com a condição que pelo menos um de R_{18a}, R_{18c} e R_{18e} não seja hidrogênio.

Em uma modalidade da invenção, R_{18b} e R_{18d} é hidrogênio; R_{18a} e R_{18c} são, independentemente um do outro, selecionados de halogênio, C₂-C₆alquinila ou C₁-C₆halogenoalquila, preferivelmente de halogênio, mais preferivelmente cloro; e R_{18e} é selecionado de hidrogênio, halogênio, C₂-C₆alquinila ou C₁-C₆halogenoalquila, preferivelmente de hidrogênio ou halogênio, mais preferivelmente hidrogênio ou cloro.

Ainda preferidos são os compostos, em que A é A₁ e R₁ é C₁-C₆alquila e B é B₁.

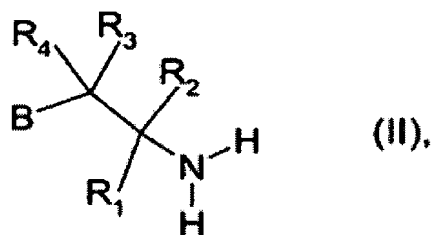
Uma outra modalidade da invenção é representada por compostos, em que B é um grupo naftila ou quinolinila, que é substituído por um ou mais substituintes R₈.

Uma outra modalidade da invenção é representada por compostos em que B é um grupo naftila, que é substituído por um ou mais substituintes R₈. Dentro da dita modalidade, B é, preferivelmente, um grupo naftila, que é substituído por um ou dois substituintes R₈. Dentro da dita modalidade, em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R₈ representa, independentemente, halogênio, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; C₂-C₆alquinila, que é não substituído ou substituído

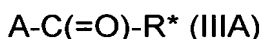
por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios.

Uma outra modalidade da invenção é representada por compostos em que B é um grupo quinolinila, que é substituído por um ou dois substituintes R₈. Dentro da dita modalidade, em um grupo preferido de compostos, cada substituinte R₈ representa, independentemente um do outro, halogênio, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; C₂-C₆alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C₁-C₆alcóxi; ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios.

Os compostos de fórmula I podem ser preparados reagindo-se um composto de fórmula II



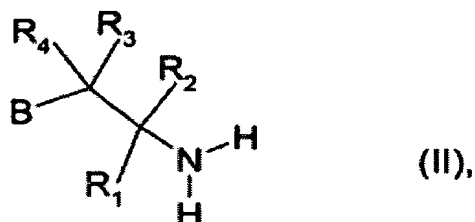
na qual, B, R₁, R₂, R₃ e R₄ são conforme definidos para a fórmula I; com um composto de fórmula IIA



na qual A é como definido para a fórmula I, e R* é halogênio, hidróxi ou C₁₋₆alcóxi, preferivelmente cloro, em presença de uma base, tal como trietilamina, base de Hunig, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, piridina ou quinolina, porém preferivelmente trietilamina, e em um solvente, tal como éter dietílico, TBME, THF, diclorometano, clorofórmio, DMF ou NMP, por entre 10 minutos e 48 horas, preferivelmente 12 a 24 horas, e entre 0°C e refluxo, preferivelmente de 20 a 25°C.

Quando R* é hidróxi, um agente de acoplamento, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfônio, cloreto de ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), N,N'-dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou 1,1'-carbonil-diimidazol (CDI), pode ser usado.

Alguns dos intermediários da fórmula II

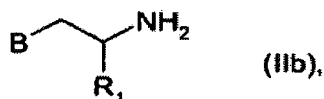


na qual B, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I, são novos e foram desenvolvidos especificamente para a preparação dos compostos da fórmula I. Por conseguinte, esses intermediários da fórmula II formam também parte da matéria da presente invenção. Em um grupo preferido dos compostos da fórmula II, R₃ é halogênio e B, R₁, R₂ e R₄ são como definidos para a fórmula I.

Em um outro grupo preferido da fórmula II, R₁ e R₂ juntos são um grupo C₂-C₅alqueno e B, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I.

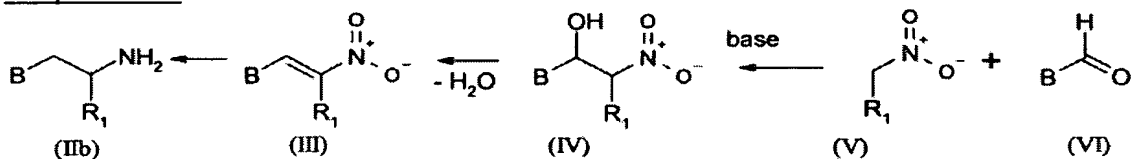
Intermediários da fórmula II, na qual B, R₁, R₂, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I, podem ser preparados de acordo com os seguintes esquemas de reação.

Intermediários da fórmula IIb



na qual B é como definido para a fórmula I e R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅ (intermediários da fórmula II, na qual R₂, R₃ e R₄ são hidrogênio) podem ser preparados pelo esquema de reação 1.

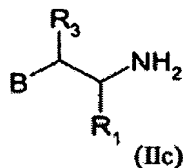
Esquema 1:



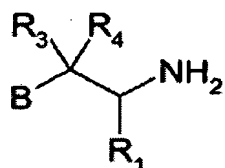
Nitroalquenos da fórmula III, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula IIb, podem ser preparados pela reação de Henry (reação de nitroaldol) de um nitroalcano de fórmula V, na qual R₁ é como definido para a

fórmula IIb, com um composto de carbonila de fórmula (VI), na qual B é como definido para a fórmula IIB, de acordo com (a) Baer, H. H., Urbas, L. *The chemistry of the nitro and nitroso groups*; Feuer, H., Ed.; Interscience: New York, **1970**; Vol.2, pp. 75-20 ; (b) Schickh, G.; Apel, H. G. *Methoden der Organischen Chemie* (Houben-Weyl Stuttgart, **1971**; Vol. 10/1, pp. 9-462; (c) Kabalka, G. W.; Varma, R.s. *Org. Prep. Proc. Int.* **1987**, 283-328; ou (d) Luzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915-945; seguido por uma etapa de desidratação dos intermediários de 2-nitro álcool da fórmula IV, resultantes, em que B e R₁ são como definidos para a fórmula IIb. Tal etapa de desidratação, por exemplo, está descrita em *Org. Synthesis Coll Vol. I*, 413 (**1941**). As reações mencionadas são conduzidas em temperaturas de entre 0 e 80°C em solventes próticos e apróticos adequados, mas também sob condições isentas de solventes. Bases adequadas descritas na literatura incluem hidróxidos de metal alcalino, óxidos de metal alcalino terroso, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos e sais de amônio quaternário. Redução dos nitroalquenos III pode ser efetuada usando hidreto de lítio alumínio em um solvente de éter tal como éter dietílico, éter dimetílico de etileno glicol, éter dimetílico de dietileno glicol, tetraidrofurano ou dioxano, ou por redução catalítica em Raney níquel ou um catalisador de metal nobre. A redução é efetuada em temperaturas entre 20 e 80°C.

Intermediários de fórmula IIc



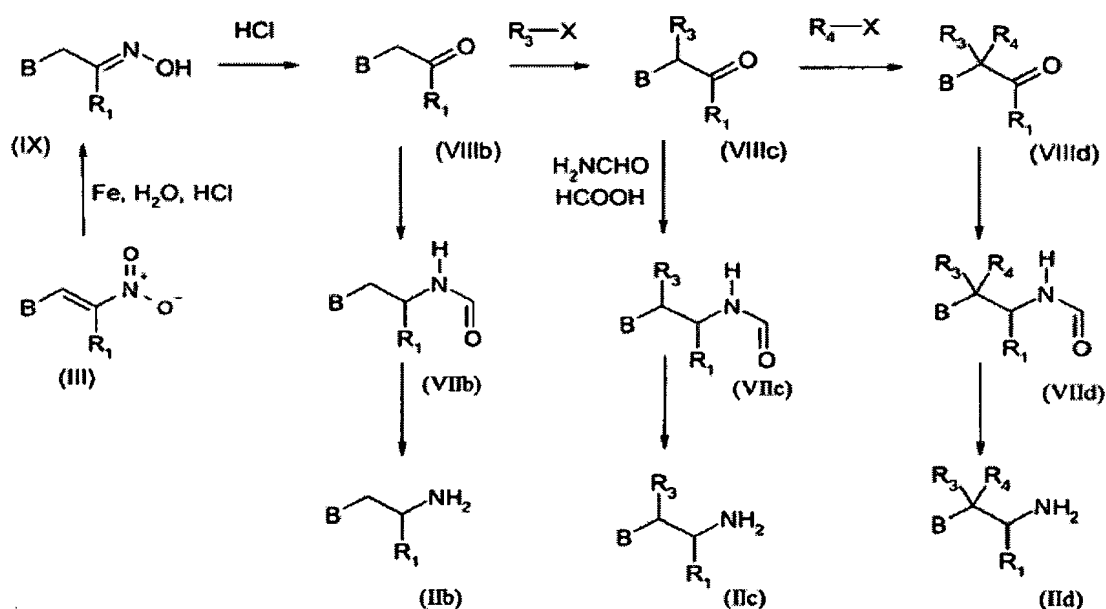
na qual B é como definido para a fórmula I, R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅ e R₃ é C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅ e intermediários da fórmula IIb



(IIId)

na qual B é como definido para a fórmula I, R₁ é hidrogênio ou C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅ e R₃ e R₄ são, independentemente um do outro, C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅, podem ser preparados pelo esquema de reação 2.

Esquema 2:



Os nitroalquenos de fórmula III, em que B e R₁ são como definidos para a fórmula IIb, que podem ser preparados de acordo com o esquema 1, podem ser reduzidos com ferro e ácido clorídrico para dar oximas de fórmula IX, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula IIb. As ditas oximas podem ser hidrolisadas para cetonas da fórmula VIIIb, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula IIb, conforme a descrição de, por exemplo, M. Kulka e H. Hibbert *J. Am. Chem. Soc.* 65, 1180 (1943) e de Prasun K. Pradhan et al. *Synthetic Commun.*, 35, 913-922, 2005. A reação é efetuada

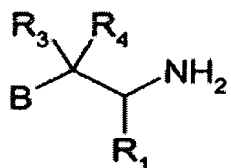
em temperaturas de entre 40 e 100°C em um solvente orgânico adequado tal como metanol, etanol, t-butanol, trifluoretanol ou dioxano.

A alquilação da cetona da fórmula VIIIb com um composto R_3-X , em que R_3 é como definido para a fórmula IIc e X é um grupo de saída, tal como halogênio, mesilato ou tosilato, em presença de uma base, rende uma cetona α -alquilada da fórmula VIIIc, em que B, R_1 e R_3 são como definidos para a fórmula IIc. As ditas cetonas de fórmula VIIIc podem ser ainda alquiladas com R_4-X , na qual R_4 é como definido para a fórmula IId e X é um grupo de saída, tal como halogênio, mesilato ou tosilato para dar cetonas α,α -bis alquiladas de fórmula VIId, em que B, R_1 , R_3 e R_4 são como definidos para a fórmula IIc. As reações são vantajosamente efetuadas em solventes orgânicos inertes, apróticos. Tais solventes são hidrocarbonetos tais como benzeno, tolueno, xileno ou cicloexano, éteres tal como éter dietílico, éter dimetílico de etileno glicol, éter dimetílico de dietileno glicol, tetraidrofurano ou dioxano, amidas, tal como N,N-dimetilformamida, dietilformamida ou N-metilpirrolidinona. As temperaturas de reação estão entre -20°C e +120°C. Bases adequadas são bases inorgânicas tais como hidretos, por exemplo, hidreto de sódio ou hidreto de cálcio, hidróxidos, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos, tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio, ou bicarbonatos tais como bicarbonato de potássio e bicarbonato de sódio podem ser também usados como bases. As bases podem ser usadas como tais ou ainda com quantidades catalíticas de um catalisador de transferência de fase, por exemplo, um éter coroa, em particular 18-coroa-6, ou um sal de tetraalquilamônio. A reação de aminação redutiva de Leuckart das cetonas de fórmulas VIIIb, VIIIc e VIId com formamida na presença de ácido fórmico produz N-formil-2-ariletilaminas de fórmulas VIIb, VIIc e VIId, em que B, R_1 , R_3 e R_4 são como definidos para a fórmula IId. As temperaturas de reação estão vantajosamente entre 120°C e 220°C. Catalisadores de complexo $Cp^*Rh(III)$ como $[RhCp^*Cl_2]_2$ catalisa a aminação redutiva de cetonas usando formamida a 50-70°C. Vide Masato Kitamura et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8685-8687.

As ditas N-formil-2-ariletilaminas de fórmulas VIIb, VIIc e VIId

podem ser hidrolisadas para as aminas de fórmulas IIb, IIc e IId sob condições ácidas (HCl concentrado) ou básicas (Na a 10%, aquoso), em temperaturas de refluxo.

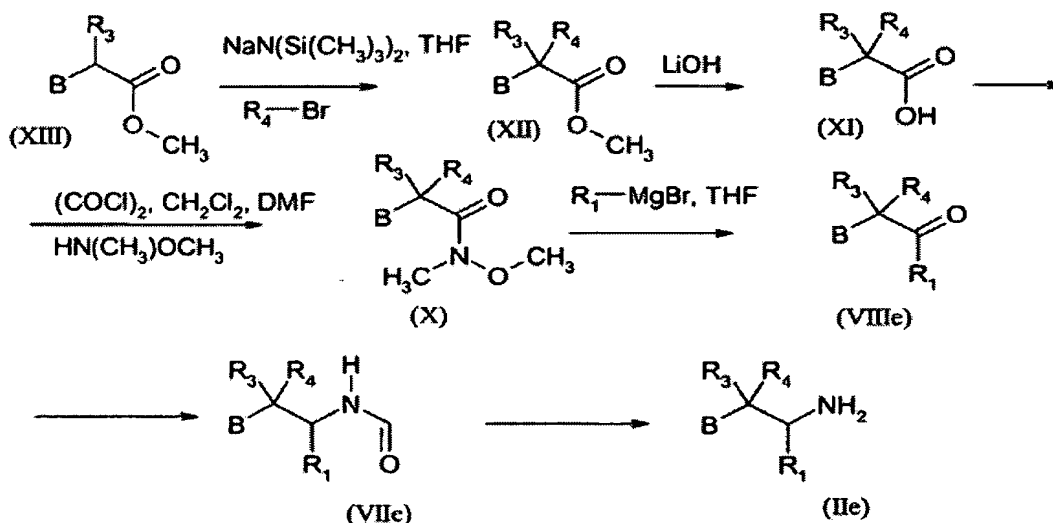
Intermediários de fórmula IIe



(IIe)

na qual B é como definido para a fórmula I, R₁ é C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅, R₄ é C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅, e R₃ é hidrogênio, halogênio, C₁-C₆alquila, C₃-C₆cicloalquila, C₂-C₆alquenila ou C₂-C₆alquinila, todos os quais são não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes R₅, podem ser preparados pelo esquema de reação 3.

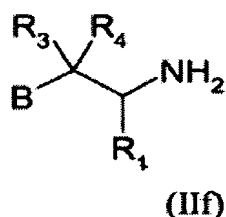
Esquema 3:



Cetonas da fórmula VIIIe, em que B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula IIe, podem ser sintetizados pela alquilação de um derivado de acetato de arila de fórmula XIII, em que B e R₃ são como definidos para a fórmula IIe, com um halogeneto, tal como R₄-Br, em que R₄ é como definido para a fórmula IIe, para produzir acetatos de arila α,α -bis alquilados

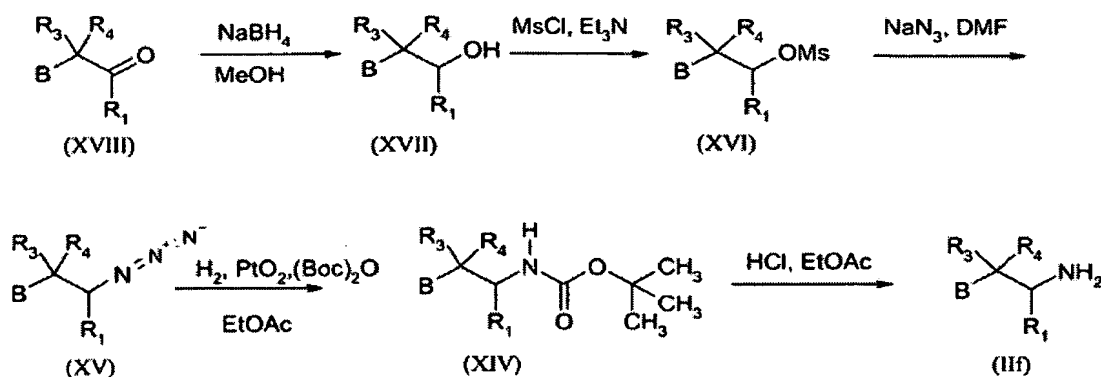
de fórmula XII, em que B, R₃ e R₄ são como definidos como para a fórmula IIe. O composto de fórmula XII é hidrolisado por um hidróxido, tal como Li-OH. O ácido resultante da fórmula XI, em que B, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula IIe, pode ser então convertido no cloreto de acila correspondente e este cloreto de acila pode ser então reagido *in situ* com N,O-dimetilhidroxilamina para produzir uma amida de Weinreb de fórmula X, em que B, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula IIe. Uma reação subsequente com reagente de Grignard da fórmula R₁-MgBr, em que R₁ é como definido para a fórmula IIe, rende a cetona de fórmula VIII, que pode ser convertida em um composto de fórmula IIe por reações conforme descritas no esquema 2.

Intermediários de fórmula IIf



na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I, podem ser preparados pelos esquemas de reação 4, 5 ou 6.

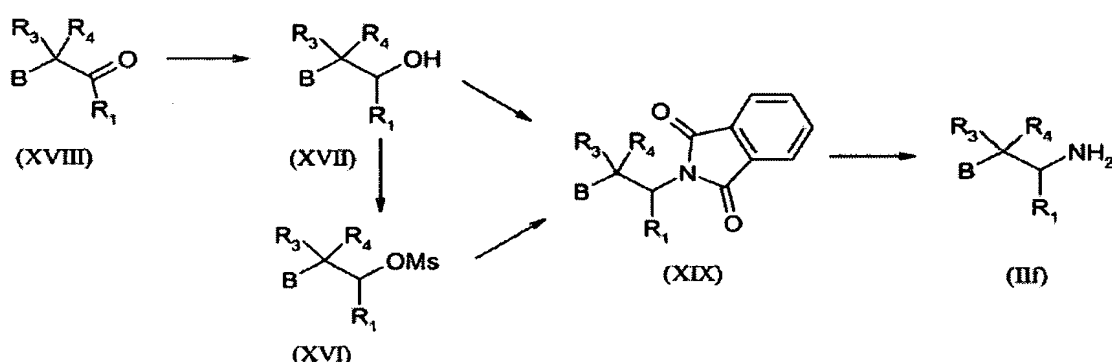
Esquema 4:



As cetonas da fórmula XVIII, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidas para a fórmula I, podem ser reduzidas com boroidreto para render álcoois de fórmula XVII, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I. A reação desses álcoois com cloreto de metanossulfonila produz os mesilatos de fórmula XVI, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para

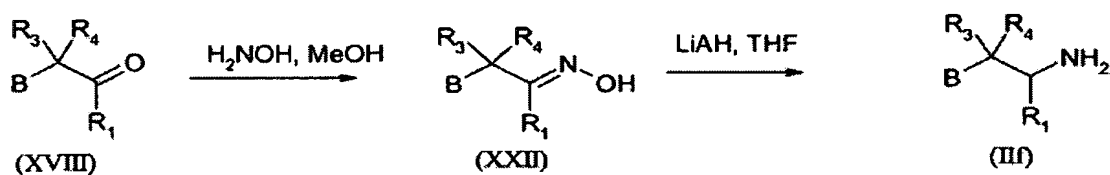
a fórmula I, que são reagidos com azida sódica para formar azidas de fórmula XV, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I. Redução dessas azidas na presença de hidrogênio, um catalisador de metal, e Boc-anidrido produz as aminas aciladas de fórmula XIV, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I. Os grupos Boc podem ser adequadamente removidos em presença de um ácido forte, tal como HCl, para produzir as aminas de fórmula II f.

Esquema 5:



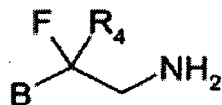
As ftalimidas de fórmula XIX, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I, podem ser sintetizadas diretamente de um álcool da fórmula XVII, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidas na fórmula I, sob condições de Mitsunobu, ou via um mesilato de fórmula XVI, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidas na fórmula I. As ftalimidas de fórmula XIX podem ser então clivadas para as aminas correspondentes da fórmula II f. Os álcoois de fórmula XVII podem ser preparados a partir de cetonas de fórmula VIII conforme descrição no esquema 4.

Esquema 6:



As cetonas de fórmula XVIII podem ser reagidas com hidroxilamina para formar as oximas da fórmula XXII, na qual B, R₁, R₃ e R₄ são como definidas na fórmula I, que podem ser então reduzidas com hidreto de lítio alumínio para produzir as aminas de fórmula II f.

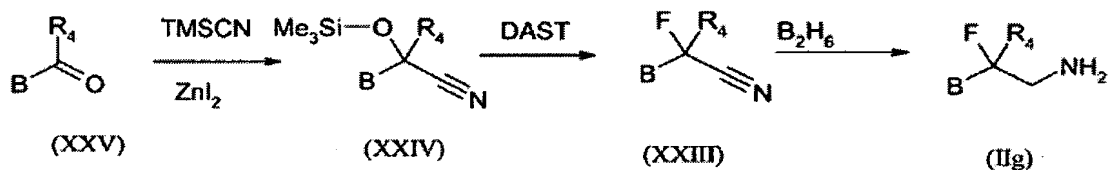
Intermediários de fórmula IIg



(IIg)

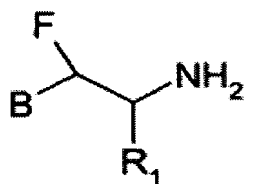
na qual B e R₄ são como definidas para a fórmula I, podem ser preparados pelo esquema de reação 7.

Esquema 7:



2-Fluorfenilacetônitrilas de fórmula XXIII, na qual B e R₄ são como definidos para a fórmula I, podem ser convertidas para as 2-flúor-2-fenetilaminas correspondentes de fórmula IIg. Os intermediários de fórmula XXIII podem ser preparados a partir de compostos de carbonila de fórmula XXV, na qual B e R₄ são como definidos para a fórmula I, por meio dos éteres trimetilsilílicos de cianoidrina de fórmula XXIV, na qual B e R₄ são como definidos para a fórmula I, por tratamento dos éteres trimetilsilílicos de cianoidrina de fórmula XXIV com trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST) em diclorometano como é descrito, por exemplo, em *Tetrahedron Letters*, Vol. 25, N° 46, pp. 5227-5230, 1984.

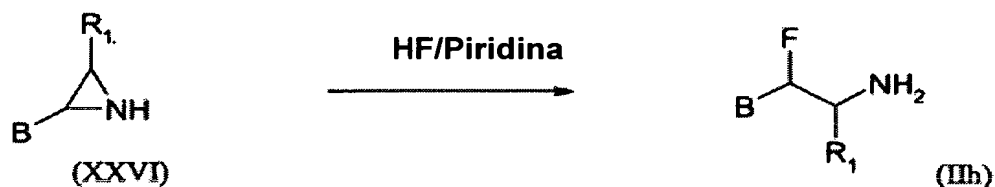
Intermediários de fórmula IIh



(IIh)

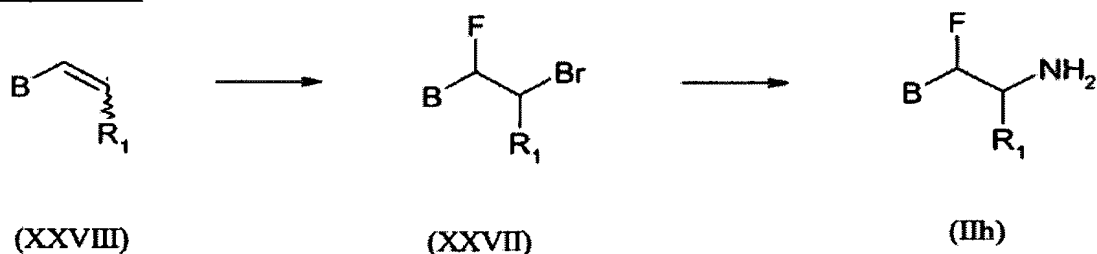
na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I, podem ser preparados de acordo com os esquemas de reação 8, 9 ou 10.

Esquema 8:



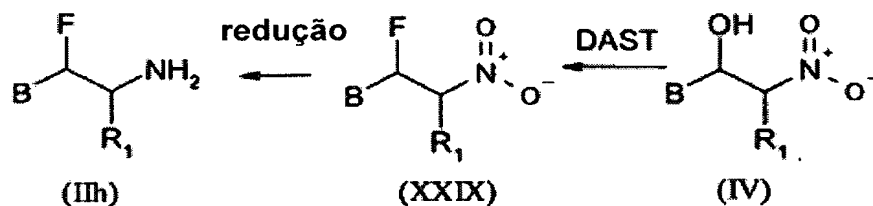
Aziridinas de fórmula XXVI, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I, sofrem a abertura de anel com reagente de Olah para dar as aminas de fórmula IIIh; a condições reacionais são descritas, por exemplo, em *Tetrahedron Letters*, N° 35, pp. 3247-3250, 1978.

Esquema 9:



Halofluorinação de alquenos da fórmula XXVIII, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I, na presença de tris-trifluoreto de trietilamina rende os intermediários correspondentes de fórmula XXVII, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I. Os ditos intermediários de fórmula XXVII podem ser usados como precursores de aminas da fórmula IIIh usando-se métodos de síntese conhecidos daqueles versados na técnica.

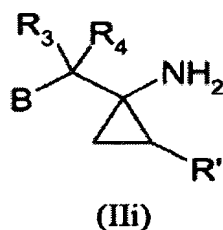
Esquema 10:



2-Nitro álcoois de fórmula IV, conforme descrita no Esquema 1, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I, podem ser tratados com DAST em diclorometano, à temperatura ambiente, para preparar o composto de flúor-nitro de fórmula XXIX, na qual B e R₁ são como definidos para a fórmula I, que podem ser reduzidos sob condições reacionais padrão para os

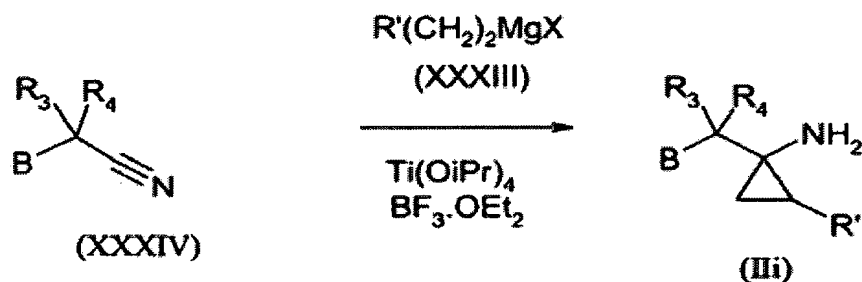
compostos de fórmula IIh.

Intermediários de fórmula Ili



na qual B, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I e R' é hidrogênio ou C₁-C₆alquila, podem ser preparados de acordo com o esquema de reação 11.

Esquema 11:



Nitrila de fórmula XXXIV, na qual B, R₃ e R₄ são como definidos para a fórmula I, sofrem um acoplamento mediado por Ti(II) com reagentes de Grignard de fórmula XXXIII, na qual R' é hidrogênio ou C₁-C₆alquila, para produzir as ciclopropilaminas de fórmula Ili. As condições reacionais para essa reação são descritas, por exemplo, por P. Bertus, J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3965-3968 e em EP-1 -595-873.

Para preparar todos os outros compostos de fórmula I funcionalizados de acordo com as definições de A, B, R₁, R₂, R₃ e R₄, há uma grande variedade de métodos padrão conhecidos, tais como alquilação, halogenação, acilação, amidação, oximação, oxidação e redução. A seleção dos métodos de preparação que são adequados é dependente das propriedades (reatividade) dos substituintes nos intermediários.

Os compostos da fórmula IIIA são conhecidos e alguns deles estão comercialmente disponíveis. Eles podem ser preparados de modo análogo à descrição, por exemplo, em WO 00/09482, WO 02/38542, WO 04/018438, EP-0-589-301, WO 93/11117 e *Arch. Pharm. Res.* 2000, 23(4),

315-323.

Alguns dos compostos de fórmula II são conhecidos e estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com as referências mencionadas acima ou de acordo com métodos conhecidos da técnica.

Os compostos de fórmulas V, VI, R_3-X , R_4-X , XIII, R_1-MgBr , R_4-Br , XVIII, XXV, XXVI, XXVIII, XXXI, XXXII, XXXIII e XXXIV são conhecidos e estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados de acordo com as referências mencionadas acima ou de acordo com os métodos conhecidos da técnica.

As reações que levam aos compostos da fórmula I são vantajosamente efetuadas em solventes orgânicos inertes apróticos. Tais solventes são hidrocarbonetos tal como benzeno, tolueno, xileno ou cicloexano, hidrocarbonetos clorados, tal como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano ou clorobenzeno, éteres tal como éter dietílico, éter dimetílico de etileno glicol, éter dimetílico de dietileno glicol, tetraidrofurano ou dioxano, nitrilas tal como acetonitrila ou propionitrila, amidas tal como N,N-dimetilformamida, dietilformamida ou N-metilpirrolidionona, amidas tal como N,N-dimetilformamida, dietilformamida ou N-metilpirrolidionona. As temperaturas de reação estão vantajosamente entre $-20^{\circ}C$ e $+120^{\circ}C$. Em geral, as reações são levemente exotérmicas, e, geralmente, elas podem ser efetuadas à temperatura ambiente. Para encurtar o tempo de reação, ou ainda iniciar a reação, a mistura pode ser aquecida brevemente para o ponto de ebulição da mistura reacional. Os tempos de reação podem também ser diminuídos por adição de algumas gotas de base como catalisador de reação. Bases adequadas são, em particular, aminas terciárias tal como trimetilamina, trietilamina, quinuclidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nono-5-eno ou 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Contudo, bases inorgânicas, tais como hidretos, por exemplo, hidreto de sódio ou hidreto de cálcio, hidróxidos, por exemplo, hidróxido de sódio ou hidróxido de potássio, carbonatos tais como carbonato de sódio e carbonato de potássio, ou bicarbonatos tais como bicarbonato de potássio e bicarbonato de sódio, podem ser também

usados como bases. As bases podem ser usadas como tais ou ainda com quantidades catalíticas de um catalisador de transferência de fase, por exemplo, éter coroa, em particular 18-coroa-6, ou um sal de tetraalquilamônio.

Os compostos de fórmula I podem ser isolados no modo usual por concentração e/ou por evaporação do solvente, e purificados por recristalização ou trituração do resíduo sólido em solventes nos quais eles não são prontamente solúveis, tais como éteres, hidrocarbonetos aromáticos ou hidrocarbonetos clorados.

Os compostos I e, quando apropriado, os tautômeros destes, podem estar presentes na forma de um dos isômeros que são possíveis ou como uma mistura destes, por exemplo, na forma de isômeros puros, tais como antípodos e/ou diastereômeros, ou como misturas de isômeros, tais como misturas de enantiômeros, por exemplo, racematos, misturas de diastereômeros ou misturas de racematos, dependendo do número, configuração absoluta e relativa de átomos de carbono assimétricos que ocorrem na molécula; a invenção refere-se aos isômeros puros e também a todas as misturas de isômeros que são possíveis, e é para ser entendido, em cada caso, neste sentido acima e abaixo, mesmo quando detalhes estereoquímicos não são mencionados especificamente em cada caso.

Misturas diastereoisoméricas ou misturas de racematos de compostos I, que podem ser obtidos dependendo de quais materiais de partida e procedimentos foram escolhidos, podem ser separadas de um modo conhecido nos diastereômeros puros ou racematos com base nas diferenças físico-químicas dos componentes, por exemplo, por cristalização fracionária, destilação e/ou cromatografia.

Misturas enantioméricas, tais como racematos, que podem ser obtidos de um modo similar, podem ser resolvidas nos antípodos ópticos por métodos conhecidos, por exemplo, por recristalização de um solvente opticamente ativo, por cromatografia em adsorventes quirais, por exemplo, cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) em acetil celulose, com o auxílio de microorganismos aceitáveis, por clivagem com enzimas imobilizadas específicas, via a formação de compostos de inclusão, por exemplo, u-

sando éteres coroa quirais, onde somente um enantiômero é complexado, ou por conversão em sais diastereoméricos, por exemplo, reagindo-se o racemato de produto final com um ácido opticamente ativo, tais como ácido carboxílico, por exemplo, canfórico, ácido tartárico ou málico, ou ácido sulfônico, por exemplo, ácido canforsulfônico, e separar a mistura diastereomérica que pode ser obtida deste modo, por exemplo, por cristalização fracionária com base em solubilidades diferentes, para dar os diastereômeros, dos quais o enantiômero desejado pode ser liberado pela ação de agentes adequados, por exemplo, agentes básicos.

Diastereômeros puros ou enantiômeros podem ser obtidos de acordo com a invenção não somente por separação das misturas de isômeros puros, mas também por métodos geralmente conhecidos de síntese seletiva diastereosseletiva ou enantioseletiva, por exemplo, conduzindo o processo de acordo com a invenção com materiais de partida de estereoquímica adequada.

É vantajoso isolar ou sintetizar, em caso caso, o isômero mais eficaz biologicamente, por exemplo, enantiômero ou diastereômero, ou mistura de isômeros, por exemplo, mistura de enantiômeros ou mistura de diastereômeros, se os componentes individuais tiverem atividade biológica diferente.

Os compostos I e, quando adequado os tautômeros destes podem, se apropriados, ser também obtidos na forma de hidratos e/ou incluir outros solventes, por exemplo, aqueles que podem ter sido usados para a cristalização de compostos que estão presentes na formula sólida.

Foi agora constatado que os compostos de fórmula I, de acordo com a invenção, têm, para fins práticos, um espectro muito vantajoso de atividades para proteger plantas úteis de doenças que são causadas por micro-organismos fitopatogênicos, tais como fungos, bactérias ou vírus.

A invenção refere-se a um método para controlar ou prevenir infestação de plantas úteis por micro-organismos fitopatogênicos, em que um composto de fórmula I é aplicado como ingrediente ativo às plantas, as partes destas ou ao local destas. Os compostos de fórmula I, de acordo com

a invenção, são distinguidos por atividade excelente em baixas taxas de aplicação, por serem bem tolerados por plantas e por serem ambientalmente seguros. Eles têm propriedades úteis curativas, preventivas e sistêmicas e são usados para proteger numerosas plantas úteis. Os compostos de fórmula I podem ser usados para inibir ou exterminar doenças que ocorrem nas plantas ou em partes delas (fruta, florações, caules, tubérculos, raízes) de diferentes colheitas de plantas úteis, enquanto ao mesmo tempo protegem aquelas partes das plantas que crescem mais tarde, por exemplo, de micro-organismos fitopatogênicos.

É também possível usar compostos de fórmula I como agentes de adubação para o tratamento de material de propagação de planta, em particular sementes (fruta, tubérculos, grãos) e estaquias de planta (por exemplo, arroz), para a proteção contra infecções por fungos bem como contra fungos fitopatogênicos que ocorrem no solo.

Além disso, os compostos de fórmula I, de acordo com a invenção, podem ser usados para controlar fungos em áreas relacionadas, por exemplo, na proteção de materiais técnicos, incluindo madeira e produtos técnicos relacionados à madeira, na armazenagem de alimentos ou no controle da higiene.

Os compostos de fórmula I são, por exemplo, eficazes contra os fungos fitopatogênicos das seguintes classes: Fungos imperfeitos (por exemplo, *Botrytis*, *Pyricularia*, *Helminthosporium*, *Fusarium*, *Septoria*, *Cercospora* e *Alternaria*) e Basidiomicetos (por exemplo, *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, eles são eficazes contra as classes de Ascomicetos (por exemplo, *Venturia* e *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) e das classes de Omicetos (por exemplo, *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Uma excelente atividade foi observada contra doenças de bolor em pó (*Uncinula necator*). Além disso, os novos compostos de fórmula I são eficazes contra bactérias fitopatogênicas e vírus (por exemplo, contra *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora*, bem como contra o vírus do mosaico do tabaco). Atividade boa foi também observada contra ferrugem da soja asiática (*Phakopsora pachyrhizi*).

Dentro do escopo da invenção, plantas úteis a serem protegidas compreendem tipicamente as seguintes espécies de plantas: cereal (trigo, cevada, aveia, arroz, milho, sorgo e espécies relacionadas); beterraba (beterraba para açúcar e beterraba para forragem); romãs, drupas e frutas macias (maçãs, peras, ameixas, pêssegos, nozes, cerejas, morangos, framboesas, e amoras pretas); plantas leguminosas (feijões, lentilhas, ervilhas, soja); plantas oleosas (colza, mostarda, papoula, azeitonas, girassóis, coco, plantas de mamonas, fruta do cacau, plantas leguminosas-papilionáceas); pepineiros (abóboras, pepinos, melões); plantas de fibra (algodão, linhaça, cânhamo, juta); fruta cítrica (laranjas, limões, pomelo, bergamotas); vegetais (espinafre, alface, aspargo, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, páprica); lauráceas (abacate, canela, cânfora) ou plantas tais como tabaco, amêndoas, berinjelas, cana-de-açúcar, chá, pimenta, uvas, lúpulos, bananas e seringueiras, bem como plantas ornamentais.

O termo "plantas úteis" é para ser entendido como incluindo também plantas úteis que tenham se convertido em tolerantes a herbicidas como bromoxinil ou classes de herbicidas (tais como, por exemplo, inibidores de HPPD, inibidores de ALS, por exemplo, primissulfuron, prossulfuron e trifloxissulfuron, EPSPS (5-enol-pirovil-shiquimato-3-fosfato-sintase), inibidor de GS (glutamina sintetase) ou inibidores de PPO (protoporfirino-oxidase)) como resultado de métodos convencionais de reprodução ou engenharia genética. Um exemplo de uma colheita que foi convertida em tolerante em imidazolinonas, por exemplo, imazamox, por métodos convencionais de reprodução (mutagênese) é colza de verão (Canola) Clearfield®. Exemplos de colheitas que foram convertidas em tolerantes a herbicidas ou a classes de herbicidas por métodos de engenharia genética incluem variedades de milho (*maize*) resistentes aos glifosato e glufosinato comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais RoundupReady®, Herculex I® e LibertyLink®.

O termo "plantas úteis" é para ser entendido como incluindo também plantas úteis que foram assim transformadas pelo uso de técnicas de DNA recombinante que são capazes de sintetizar uma ou mais toxinas que agem seletivamente, tais como são conhecidas de bactérias produtoras

de toxina, especialmente aquelas do gênero de bacilos.

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

O termo "local" de uma planta útil como usado aqui tem o objetivo de englobar o local, no qual as plantas úteis estão crescendo, onde os materiais de propagação das plantas úteis são semeados ou onde os materiais de propagação de planta das plantas úteis serão colocados no solo. Um exemplo de tal local é um campo, no qual as plantas de colheita estão crescendo.

O termo "material de propagação de planta" é entendido como denotando partes geradoras da planta, tais como sementes, que podem ser usadas para a multiplicação da última, e material vegetativo, tais como estacas ou tubérculos, por exemplo, batatas. Podem ser mencionadas, por exemplo, sementes (no sentido estrito), raízes, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas e partes de plantas.

Plantas germinadas e plantas jovens que devem ser transplantadas depois da germinação ou depois da emergência do solo podem ser também mencionadas. As plantas jovens podem ser protegidas antes do transplante por um tratamento de imersão total ou parcial. Preferivelmente, "material de propagação de planta" é entendido com o significado de sementes.

Os compostos de fórmula I podem ser usados na forma não-modificada ou, preferivelmente, juntos com veículos e adjuvantes convencionalmente empregados na técnica de formulação.

Portanto, a invenção refere-se também a composições para controlar e proteger contra micro-organismos fitopatogênicos, as quais compreendem um composto de fórmula I e um veículo inerte, e a um método para controlar ou prevenir infestação de plantas úteis por micro-organismos fitopatogênicos, em que uma composição que compreende um composto de fórmula I como ingrediente ativo e um veículo inerte é aplicada às plantas, às partes destas ou ao local destas.

Com esta finalidade, os compostos de fórmula I e veículos inertes são convenientemente formulados de modo conhecido para concentrados emulsificáveis, pastas revestíveis, soluções diretamente pulverizáveis ou diluíveis, emulsões diluídas, pós molháveis, pós solúveis, poeiras, granulados, e também encapsulações, por exemplo, em substâncias poliméricas. Conforme o tipo das composições, os métodos de aplicação, tais como pulverização, atomização, espalhamento, revestimento ou jorrimento são escolhidos de acordo com os objetivos pretendidos e circunstâncias prevalentes. As composições podem conter também outros adjuvantes tais como estabilizantes, antiespumantes, reguladores de viscosidade, ligantes ou agentes formadores de pegajosidade bem como fertilizantes, doadores de micronutrientes ou outras formulações para obter efeitos especiais.

Veículos e adjuvantes adequados podem ser sólidos ou líquidos e são substâncias úteis na tecnologia de formulação, por exemplo, substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersantes, agentes molhantes, agentes formadores de pegajosidade, espessantes, ligantes ou fertilizantes. Tais veículos estão descritos, por exemplo, em WO 97/33890.

Os compostos de fórmula I ou composições compreendendo um composto de fórmula I como ingrediente ativo e um veículo inerte podem ser aplicados ao local da planta ou à planta a ser tratada, simultaneamente ou em sucessão com outros compostos. Esses outros compostos podem ser, por exemplo, fertilizantes ou doadores de micronutrientes ou outras preparações que influenciam o crescimento de plantas. Eles podem ser também herbicidas seletivos bem como inseticidas, fungicidas, bactericidas, nematocidas, moluscocidas ou misturas de várias destas preparações, se desejado,

juntamente com outros veículos, tensoativos ou adjuvantes promotores de aplicação comumente empregados na técnica de formulação.

Um método preferido para aplicar um composto de fórmula I, ou uma composição compreendendo um composto de fórmula I como ingrediente ativo e um veículo inerte é aplicação foliar. A frequência de aplicação e a taxa de aplicação dependerão do risco de infestação pelo patógeno correspondente. Contudo, os compostos de fórmula I podem penetrar também na planta através das raízes via solo (ação sistêmica) ao se encharcar o local da planta com uma formulação líquida, ou por aplicação dos compostos na forma sólida ao solo, por exemplo, na forma granular (aplicação ao solo). Em colheitas de arroz em água tais granulados podem ser aplicados ao campo de arroz inundado. Os compostos de fórmula I podem ser também aplicados às sementes (revestimento) por impregnação das sementes ou tubérculos com uma formulação líquida do fungicida ou por revestimento destes com uma formulação sólida.

Uma formulação, isto é, uma composição que compreende o composto de fórmula I e, se desejado, um adjuvante sólido ou líquido, é preparada de um modo conhecido, tipicamente por misturamento íntimo e/ou trituração dos compostos com diluentes, por exemplo, solventes, veículos sólidos, e, opcionalmente, compostos tensoativos (tensoativos).

As formulações agroquímicas conterão usualmente de 0,1 a 99% em peso, preferivelmente de 0,1 a 95% em peso, do composto de fórmula I, 99,9% a 1% em peso, preferivelmente 99,8 a 5% em peso, de um adjuvante sólido ou líquido, e de 0 a 25% em peso, preferivelmente de 0,1 a 25% em peso, de um tensoativo.

Embora seja preferido formular produtos comerciais como concentrados, o usuário final usará normalmente as formulações diluídas.

Taxas de aplicação vantajosas são normalmente de 5g a 2 kg do ingrediente ativo por 10.000 m² (5 g a 2 kg de ingrediente ativo por hectare (ha)), preferivelmente de 10 g a 1 kg de ingrediente ativo por 10.000 m² (10 g a 1 kg de a.i./ha), mais preferivelmente de 20 g a 600 g de ingrediente ativo por 10.000 m² (20 g a 600 g de a.i./ha). Quando usadas como agente de

encharcamento de semente, taxas convenientes de aplicação são de 10 mg a 1 g da substância ativa por kg de sementes. A taxa de aplicação para a ação desejada pode ser determinada por experimentos. Ela depende, por exemplo, do tipo de ação, do estágio de desenvolvimento da planta, e da aplicação (localização, distribuição do tempo, método de aplicação) e pode, devido a estes parâmetros, variar dentro de amplos limites.

Surpreendentemente, foi aqui verificado que os compostos de fórmula I podem ser também usados em métodos para proteger colheitas de plantas úteis do ataque por organismos patogênicos bem como para o tratamento de colheitas de plantas úteis infestadas por organismos fitopatogênicos, que compreende administrar uma combinação de glifosato e pelo menos um composto de fórmula I à planta ou ao local desta, em que a planta é resistente ou sensível ao glifosato.

Os ditos métodos podem proporcionar controle inesperadamente aperfeiçoado de doenças em comparação com o uso dos compostos de fórmula na ausência de glifosato. Os ditos métodos podem ser eficazes na intensificação do controle da doença por compostos de fórmula I. Embora, a mistura de glifosato e pelo menos um composto de fórmula I possa aumentar o espectro de doença controlado, pelo menos em parte, pelo composto de fórmula I, um aumento da atividade do composto de fórmula I na espécie de doença já conhecida a ser controlada em alguma extensão pelo composto de fórmula I pode ser também o efeito observado.

Os ditos métodos são particularmente eficazes contra os organismos fitopatogênicos do reino dos Fungos, sub-reino *Basidiomycot*, classe *Uredinomycetes*, subclasse *Uredinomycetidae* e a ordem *Uredinales* (usualmente referido como ferrugens). Espécies de ferrugem tendo um grande impacto na agricultura incluem aqueles da família *Phakopsoraceae*, particularmente aqueles do gênero *Phakopsora*, por exemplo, *Phakopsora pachyrhizi*, que é também referido com ferrugem da soja asiática, e aqueles da família *Pucciniaceae*, particularmente aqueles do gênero *Puccinia* tal como *Puccinia graminis*, também conhecido como ferrugem de caule ou ferrugem preta, que é uma doença problemática em colheitas de cereais e *Puccinia* re-

côndita, também conhecida como ferrugem marrom.

Uma modalidade do dito método é um método para proteger colheitas de plantas úteis do ataque por organismo fitopatogênico e/ou o tratamento de colheitas de plantas úteis infestadas de organismo fitopatogênico, em que o dito método compreende aplicar simultaneamente glifosato, inclusive sais ou ésteres destes, e pelo menos um composto de fórmula I, que tem atividade contra o organismo fitopatogênico para pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste na planta, uma parte da planta e o local da planta.

Surpreendentemente, foi agora constatado que os compostos de fórmula I, ou um sal farmacêutico deste, descrito acima, tem também um espectro de atividade vantajoso para o tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em um animal.

"Animal" pode ser qualquer animal, por exemplo, inseto, mamífero, réptil, peixe, anfíbio, preferivelmente mamífero, mais preferivelmente ser humano. "Tratamento" significa o uso em um animal que está com infecção microbiana de modo a reduzir ou retardar ou interromper o aumento ou disseminação da infecção, ou para reduzir a infecção ou para curar a infecção. "Prevenção" significa o uso em um animal que não apresenta sinais aparentes de infecção microbiana de modo a prevenir qualquer infecção futura ou para reduzir ou retardar o aumento ou disseminação de qualquer infecção futura.

De acordo com a presente invenção, é proporcionado o uso de um composto de fórmula I na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em animal. É também proporcionado o uso de um composto de fórmula I como um agente farmacêutico. É também proporcionado o uso de um composto de fórmula I como um agente antimicrobiano no tratamento de um animal. De acordo com a presente invenção é também proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente ativo um composto de fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Essa composição pode ser usada para o tratamento e/ou prevenção de infecção antimicrobiana em um animal

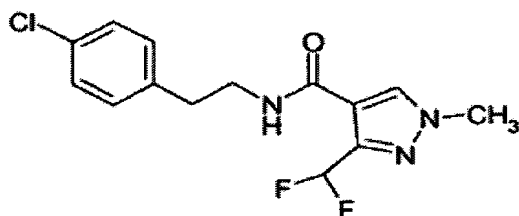
Essa composição farmacêutica pode estar na forma adequada para administração oral, tais como comprimidos, pastilhas, cápsulas duras, suspensões aquosas, suspensões oleosas, emulsões, pós dispersáveis, grânulos dispersáveis, xaropes e elixires. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para aplicação tópica, tal como spray, creme ou loção. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para administração parenteral, por exemplo, injeção. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar em uma forma para inalação, tal como um spray aerossol.

Os compostos de fórmula I são eficazes contra várias espécies microbianas capazes de causar infecção microbiana em um animal. Exemplos de tais espécies microbianas são aqueles que causam Aspergilose tais como, *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* e *A. niger*, aquelas que causam Blastomicose tal como *Blastomyces dermatitidis*; aquelas que causam Candidíase tais como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. lusitanae*; aquelas que causam Coccidioidomicose tal como *Coccidioides immitis*; aquelas que causam Criptococose tal como *Cryptococcus neoformans*; aquelas que causam Histoplasmoze tal como *Histoplasma capsulatum* e aquelas que causam Zigomicose tais como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus arrhizus*. Outros exemplos são da espécie Fusário, tais como *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani* e da espécie Scedosporium tais como *Scedosporium apiospermum* e *Scedosporium prolificans*. Ainda outros exemplos são da espécie Microsporo, espécie Tricofiton, espécie Epidermofiton, espécie Mucor, espécie Eporotorix, espécie Fialofora, espécie Cladospório, espécie Petrielióidio, espécie Paracocidióide e espécie Histoplasma.

Os seguintes Exemplos não limitativos ilustram a invenção descrita acima em maiores detalhes sem limitá-la.

Exemplos de Preparação:

Exemplo P1: Preparação de [2-(4-clorofenil)etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.001):

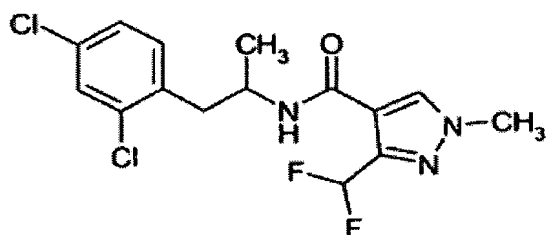


A uma solução de 2-(4-clorofenil)-etilamina (0,39 g, 2,5 mmols) e trietilamina (0,50 g, 5,0 mmols) em diclorometano (10 mL) foi adicionada, a 0°C, uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonila (0,49 g, 2,5 mmols) em diclorometano (5 mL) e agitados por uma hora. Diclorometano (40 mL) e água (20 mL) foram adicionados e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi extraída com diclorometano (20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH 1N (15 mL), HCl 1N (15 mL). (solução a 10% de cloreto de sódio (15 mL), secadas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo para dar um material bruto que foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1) para produzir 0,71 g (90% teóricos) de [2-(4-clorofenil)-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.001) na forma de um óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,86(t,2H,CH₂), 3,64(q,2H,CH₂), 3,84(s,3H, NCH₃), 6,40(t,1H,NH), 6,79(t,1H,CHF₂, J=54 Hz), 7,14 (d,2H,Ar-H), 7,23(d,2H,Ar-H), 7.85(s,1 H,pirazol-H).

MS [M+H]⁺ 314/316).

Exemplo P2: Preparação de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.197):

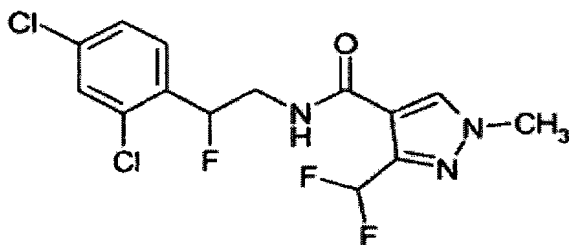


Uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonila (1,95 g; 10 mmols) em diclorometano (10 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 2,04 g (10 mmols) de 2-(2,4-dicloro-fenil)-1-etilamina (composto Z1.197), que foi preparação conforme descrito no e-

xemplo P9, e trietilamina (0,152 g; 15 mmols) em diclorometano (30 mL). A mistura reacional foi agitada por 1 hora, na temperatura ambiente e então deixada em repouso por 3 horas. A mistura reacional foi lavada com NaOH (20 mL) e com HCl 1M (20 mL) e então secada sobre Na₂SO₄. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1) para produzir 2,21 g (61% teóricos) da [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.197), que foi obtida na forma de um sólido (p.f. 157°C).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ (FAVOR COPIAR RESSONÂNCIA DA PÁGINA 34)

Exemplo P3: Preparação de [2-(2,4-diclorofenil-2-flúor-etil)-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.206):

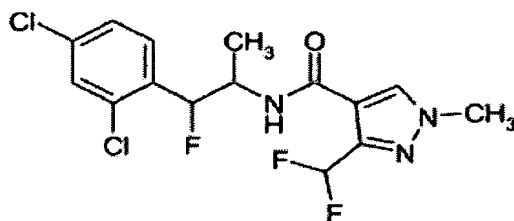


Uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonila (0,148 g; 0,758 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 0,150 g (0,721 mmol) de cloridrato de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-propilamina (composto Z1.206), que foi preparado conforme descrito no exemplo P10, e trietilamina (301 µL; 2,16 mmols) em diclorometano (12 mL). A mistura reacional foi agitada por 2 horas, na temperatura ambiente, então lavada com NaOH 1M (10 mL), HCl 1M (10 mL), água (10 mL) e então secada sobre Na₂SO₄. 190 mg (72% teóricos) de [2-(2,4-diclorofenil-2-flúor-etil)-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.206) foram obtidos na forma de uma resina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,62-3,75 e 3,92-4,15 (m, 2H, CH₂), 3,87 (s, 3H, NCH₃), 5,86-5,89 e 5,98-6,01 (m, 1H, CH), 6,67 (t, 1H, NH), 6,82 (t, 1H, CHF₂), 7,29 (d, 1H, Ar-H), 7,37 (d, 1H, Ar-H), 7,41 (d, 1H, Ar-H), 7,91 (s, 1H, Pirazol-H).

MS $[M+H]^+$ 366/368/370.

Exemplo P4: Preparação de [2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.216):

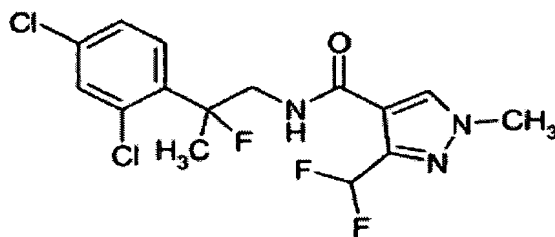


Uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonila (0,098 g, 0,50 mmol) em diclorometano (1 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 0,129 g (0,050 mmol) de cloridrato de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-1-metil-etilamina (composto Z1.216), que foi preparado conforme descrito no exemplo P11 e trietilamina (0,202; 2,0 mmols) em diclorometano (3 mL). A mistura reacional foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: cicloexano/acetato de etila 1:1). 0,15 g (78,9% teóricos) de [2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.216) foi obtido na forma de uma resina.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (d, 3H, CH_3), 3,87 (s, 3H, NCH_3), 4,69-4,80 (m, 1H, CH), 5,73 e 5,84 (d, 1H, CH), 6,51 (t, 1H, NH), 6,79 (t, 1H, CHF_2), 7,19 (d, 1H, Ar-H), 7,35-7,37 (m, 2H, Ar-H), 7,79 (s, 1H, pirazol-H).

MS $[M+H]^+$ 380/382/384.

Exemplo P5: Preparação de [2-(2,4-diclorofenil-2-flúor-propil)-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.221):



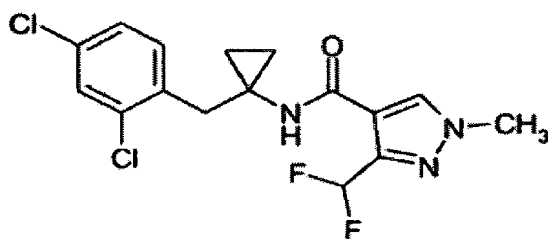
Uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonila (0,158 g; 0,813 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada de 0,2 g (0,774 mmol) de cloridrato de 2-

(2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-propilamina (composto Z1.221), que foi preparada conforme descrição no exemplo P12, e trietilamina (323 μ L; 2,32 mmols) em diclorometano (12 mL). A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas, então lavada com NaOH (10 mL), HCl 1M (10 mL), água (10 mL) e então secada sobre Na₂SO₄. 190 mg (65% teóricos) de [2-(2,4-diclorofenil-2-flúor-propil)-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.221) foram obtidos na forma de uma resina.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,77 e 1,87 (s, 3H, CH₃), 3,95 (s, 3H, NCH₃), 4,12-4,14 e 4,20-4,22 (q, 2H, CH₂), 6,52 (t, 1H, NH), 6,73 (t, 1H, CHF₂), 7,28 (m, 1H, Ar-H), 7,39 (d, 1H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, Ar-H), 7,86 (s, 1H, pirazol-H).

MS [M+H]⁺ 380/382/384.

Exemplo P6: Preparação de [1-(2,4-diclorobenzil)-ciclopropil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.231):

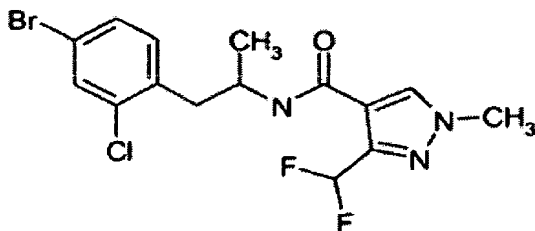


Uma solução de cloreto de 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxila (0,90 g; 0,98 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução agitada de 0,2 g (0,93 mmol) de 1-(2,4-dicloro-benzil)-ciclopropilamina (composto Z1.231), que foi preparado conforme descrito no exemplo P13, e trietilamina (0,22 mL; 1,50 mmol) em diclorometano (7 mL). A mistura reacional foi agitada por 2 horas à temperatura ambiente, então lavada com NaOH 1M (5 mL), HCl 1M (5 mL), salmoura (10 mL) e então secada sobre Na₂SO₄. O material bruto foi então purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 1:1). 145 mg (40% teóricos) do [1-(2,4-diclorobenzil)-ciclopropil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.231) foram obtidos na forma de um sólido (p.f. 165-168°C)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,88-0,99 (m, 4H, 2xCH₂), 3,18 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, NCH₃), 6,45 (t, 1H, NH), 6,76 (t, 1H, CHF₂), 7,13 (m, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, Ar-H), 7,86 (s, 1H, pirazol-H).

MS $[M+H]^+$ 374/376/378.

Exemplo P7: Preparação de [2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.451):

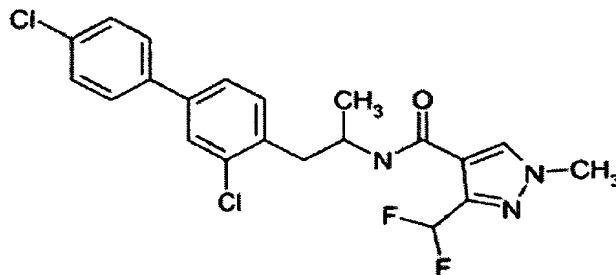


Uma mistura de 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-metil-etilamina (composto Z1.451), que foi preparado conforme descrito no exemplo P14 (3,36 g, 13 mmols), ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (2,16 g, 12 mmols) e 10 mL de piridina foi resfriada sob atmosfera de nitrogênio, a 0°C. Oxidocloreto de fósforo (2,08 g, 13 mmols) foi lentamente adicionado. A mistura foi agitada a 80°C, por 12 horas, diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase de acetato de etila foi lavada com HCl 1,5N, NaOH a 10%, água e salmoura e secada sobre sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi lavado com hexano. 3,25 g (59% teóricos) de [2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.451) foram obtidos na forma de um sólido marrom claro (pureza: 97%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,25 δ (d, 3H), 2,95 δ (ddd, 2H, CH_2), 3,9 δ (s, 3H, NCH_3), 4,45 δ (m, 1H, CHN), 6,2 δ (s, 1H, NH), 6,79 δ (t, 1H, CHF_2), 7,2 δ (d, 1H), 7,3 δ (d, 1H), 7,5 δ (s, 1H), 7,84 δ (s, 1H, pirazol-H).

MS $[M+H]^+$ 406/408/4108.

Exemplo P8: Preparação de [2-(3,4'-diclorobifenil-4-il)-1-metil-etil]amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.462):



Carbonato de potássio anidro (0,25 g, 0,02 mmol) e acetato de

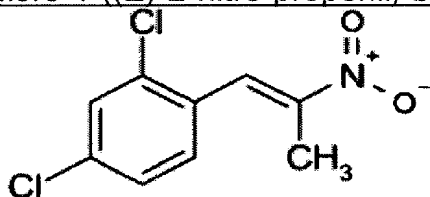
paládio (0,007 g, 0,031 mmol) foram adicionados a uma solução de [2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-metil-etil]amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto Z1.451), preparado conforme descrito no exemplo P7 (0,25, 0,062 mmol), em 20 mL de etanol/água (etanol/água = 3:1) sob atmosfera de nitrogênio. Ácido 4-clorobenzeno borônico (0,105 g, 0,677 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada por 16 horas. A reação foi monitorada usando HPLC. Quando a reação estava completa, a mistura reacional foi filtrada sobre leito Celite. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia usando uma coluna de sílica (60 a 120 μ mesh) e hexano/acetato de etila (25%) como eluente. 163 mg (60% teóricos) de [2-(3,4'-diclorobifenil-4-il)-1-metil-etil]amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto n° 1.462) foram obtidos na forma de um sólido (p.f. 96-98°C, pureza de: 93%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,25 δ (d, 3H), 2,96 δ (ddd, 2H, CH_2), 3,83 δ (s, 3H, NCH_3), 4,4 δ (m, 1H, CHN), 6,1 δ (s, 1H, NH), 6,75 δ (t, 1H, CHF_2), 7,05-7,49 δ (m, 7H-Ar), 7,8 δ (s, 1H, pirazol-H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438/440.

Exemplo P9: Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etilamina (composto n° Z1.197):

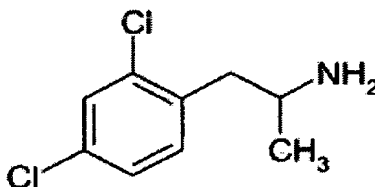
a) Preparação de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno



Em um frasco para sulfonação, 2,4-dicloro-benzaldeído (77 g, 0,44 mol), nitroetano (216 mL, 3,04 mols) e acetato de amônio (81,4 g, 1,06 mol) foram adicionados a ácido acético glacial (600 mL). A solução resultante foi aquecida para 90°C, por três horas. Depois da remoção do solvente, água gelada (400 mL) foi adicionada. O produto sólido foi coletado por filtração, lavado com água e recristalizado de etanol. 55,9 g (55% teóricos) de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno foram obtidos na forma de um sólido amarelo (p.f. 79-81°C).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 2,33 (s, 3H, CH_3).

b) Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etilamina (composto n° Z1.197)



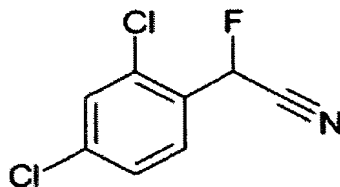
A uma suspensão agitada de hidreto de lítio alumínio (3 equivalentes, 30 mmols, 1,14 g) em tetraidrofurano seco (30 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2,4-dicloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno (10 mmols, 2,32 g) em THF seco (20 mL) sob resfriamento com um banho de gelo. Depois de agitação por 10 minutos, a suspensão foi aquecida para refluxo por 1 hora, então a mistura foi resfriada para 0°C e hidreto de lítio alumínio em excesso foi decomposto por adição sequencial, gota a gota, de água (40 mL), éter terc-butilmetílico (20 mL), NaOH a 20% (20 mL) e água (40 mL) sob agitação. O produto reacional foi coletado por filtração e lavado com MTBE. O filtrado foi lavado com salmoura, secado sobre MgSO_4 , filtrado e secado sob pressão reduzida. 2,0 g (98% teóricos) de 2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etilamina (composto Z1.197) foi obtido na forma de um óleo marrom.

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 204/206/208.

A 2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etilamina foi usada no exemplo P2 sem posterior purificação.

Exemplo P10: Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-etilamina (composto n° Z1.206):

a) Preparação de (2,4-dicloro-fenil)-flúor-acetonitrila

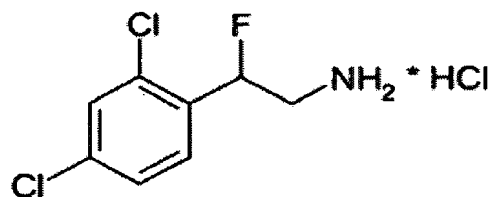


A uma suspensão agitada de ZnI_2 (160 mg, 0,5 mmol), 2,4-

dicloro-benzaldeído (40 g, 228 mmols) e diclorometano (15 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado gota a gota cianeto de trimetilsilila (29 mL, 228 mmols) sob resfriamento para 5°C. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 20 minutos. A mistura reacional foi diluída com diclorometano seco (250 mL), resfriado para 5°C, e uma solução de DAST (33 mL, 250 mmols) em diclorometano (50 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos na temperatura ambiente, então água gelada foi adicionada (700 mL). Diclorometano (250 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi extraída. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (250 mL), HCl 0,5N (200 mL), NaHCO₃ saturado (200 mL), e água (200 mL). A camada orgânica foi secada sobre NSO₄, filtrada, e concentrada. O líquido concentrado foi ainda purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 9:1). 38,9 g (35,4% teóricos) de (2,4-dicloro-fenil)-flúor-acetonitrila foram obtidos na forma de um líquido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H, J = 44 Hz).

b) Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-etilamina (composto n° Z1.206):



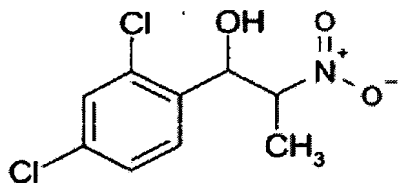
(2,4-Diclorofenil)-flúor-acetonitrila (1,0g, 4,9 mmols) em tetraidrofurano anidro (10 mL) foi resfriado para 0°C. 1M de Borano-THF (19,6 mL, 19,6 mmols) foi adicionado gota a gota e a mistura reacional foi agitada a 0°C por 1 hora. Depois do etanol (25 mL) ter sido adicionado gota a gota, a mistura reacional foi então acidificada com HCl etanólico e concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter. Cloridrato de 2-(2,4-diflorofenil)-2-flúor-etilamina foi obtido na forma de um sólido branco.

MS [M+H]⁺ 208/210/212.

Exemplo P11: Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-metil-

etilamina (composto n° Z1.216):

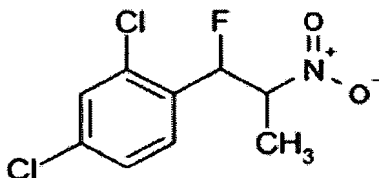
a) Preparação de 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol



A uma solução agitada de nitroetano (8,3 g, 0,11 mmol) em acetonitrila (150 mL) foi adicionado fosfato de potássio anidro (1,0 g, 4,6 mmols) seguido por 2,4-dicloro-benzaldeído (17,5 g, 0,10 mol). A mistura reacional foi agitada por 4 horas. Água (300 mL) foi adicionada e a mistura reacional foi extraída com éter dietílico (200 mL). O extrato orgânico foi lavado com água e secado sobre Na_2SO_4 anidro, o solvente foi removido e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: cicloexano/acetato de etila 9:1). 20,7 g (82,5% teóricos) de uma treó/eritro-mistura de 1-(2,4-dicloro-fenil)-2-nitro-propan-1-ol foi obtida. Cristalização de cicloexano rendeu eritro 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol puro.

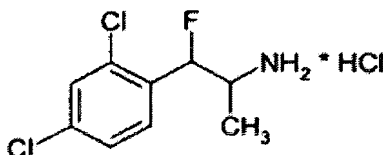
(forma eritro) RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (d, 3H, CH_3), 2,92 (d, 1H, OH), 4,84 (m, 1H, CH), 5,79 (t, 1H, CH), 7,34 (d, 1H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, Ar-H), 7,59 (d, 1H, Ar-H).

b) Preparação de 2,4-dicloro-1-(1-flúor-2-nitro-propil)-benzeno



A uma mistura agitada de eritro 1-(2,4-diclorofenil)-2-nitro-propan-1-ol (2,5 g, 10,0 mmols) em diclorometano seco (20 mL) sob atmosfera de nitrogênio, DAST (1,3 mL, 10,0 mmols) em diclorometano (5 mL) foi adicionada gota a gota sob resfriamento para 5°C. A solução foi agitada na temperatura ambiente, por 1 hora. Diclorometano (80 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi lavada sequencialmente com NaHCO_3 saturado (50 mL). HCl 1M (30 mL) e sole (30 mL). A camada orgânica foi secada sobre NaSO_4 , filtrada e concentrada. 2,5 g de 2,4-dicloro-1-(1-flúor-2-nitro-propil)-benzeno foi foram obtidos na forma de um óleo marrom.

c) Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-1-metil-etilamina
(composto n° Z1.216):

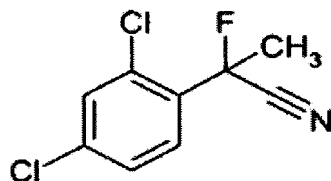


2,4-Dicloro-1-(1-flúor-2-nitro-propil)-benzeno (0,67 g, 2,64 mmols), preparado conforme descrito acima, foi dissolvido sem posterior purificação em iso-propanol (52 mL). HCl 1M (26,4 mL, 26,4 mmols) foi adicionado. Zinco (3,46 g, 52,8 mmols) foi adicionado em pequenas porções e a suspensão foi agitada por 2 horas na temperatura ambiente. Uma solução saturada de NaHCO_3 (80 mL) foi adicionada, a mistura foi agitada por 15 minutos e então filtrada através de um chumaço de Celite e lavada com acetato de etila. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada sob pressão reduzida, éter dietílico e então HCl etanólico (0,1 mL) foi adicionado gota a gota. A mistura foi então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com éter, rendendo o cloridrato requerido na forma de um sólido branco. 0,175 g (25,6% teóricos) de cloridrato de eritro 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-1-metil-etilamina (composto n° Z1.216) foi obtido na forma de um sólido branco.

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 222/224/226.

Exemplo P12: Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-propilamina (composto n° Z1.221):

a) Preparação de (2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-propionitrila

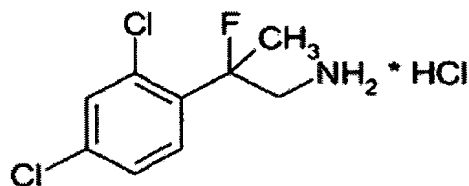


A uma solução agitada de ZnI_2 (20 mg, 0,06 mmol) e 2,4-dicloro-acetofenona (4,3 g, 22,8 mmols) sob atmosfera de nitrogênio, cianeto de trimetilsilila (2,9 mL, 22,8 mmols) foi adicionado, gota a gota, a 5°C. A solução foi agitada à temperatura ambiente, por 20 minutos. Diclorometano seco (20 mL) foi adicionado e a solução foi resfriada para 5°C. Então, uma solu-

ção de trifluoreto de dietilamino-enxofre DAST (3,3 mL, 25,0 mmols) em diclorometano (5 mL) foi adicionada gota a gota. A solução foi agitada, por 30 minutos, à temperatura ambiente e então água gelada (70 mL) foi adicionada. Diclorometano (25 mL) foi adicionado e a camada orgânica foi separada da camada aquosa. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com água (25 mL), HCl 0,5N (25 mL), NaHCO₃ saturado (25 mL), e água (20 mL). A camada orgânica foi secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e purificada por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: hexano/acetato de etila 9:1). 3,14 g (63% teóricos) de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-propionitrila foram obtidos na forma de um líquido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,52(d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,37 (dd, 1H), 2,25 (d, 3H, J=24 Hz).

b) Preparação de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-propilamina (composto n° Z1.221):

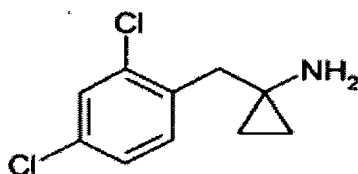


A uma mistura de 2-(2,4-dicloro-fenil)-2-flúor-propionitrila (1,0 g, 4,9 mmols) em THF anidro (10 mL), 1M de borano-THF (19,6 mL, 19,6 mmols) foi adicionado gota a gota, a 0°C. A mistura reacional foi agitada em um banho de gelo por 1 hora. Etanol (25 mL) foi adicionado, gota a gota, e a mistura foi acidificada com HCl etanólico sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter e 820 mg (64,5% teóricos) de cloridrato de 2-(2,4-diclorofenil)-2-flúor-propilamina foram obtidos na forma de um sólido branco (p.f. 152-155°C).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 8,44 (sbr, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,85 (d, 3H, J=28 Hz).

MS [M+H]⁺ 222/224/226.

Exemplo P13: Preparação de 1-(2,4-dicloro-benzil)-ciclopropilamina (composto n° Z1.231):

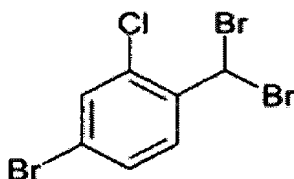


A uma solução de (2,4-dicloro-fenil)-acetonitrila (6,3 g, 33 mmols) e $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (36,3 mmols) em éter (150 mL) EtMgBr (1M em éter, 66 mL, 66 mmols) foi adicionado gota a gota à temperatura ambiente. A mistura reacional foi agitada por 1 hora e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (66 mmols) foi adicionado, a mistura reacional foi ainda agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. NaOH 1N (120 mL, 120 mmols) foi adicionado e a camada orgânica foi separada. A camada aquosa foi extraída com éter e as fases orgânicas foram combinadas. Depois de lavagem com salmoura (100 mL), a camada orgânica foi secada sobre sulfato de sódio, o solvente foi removido e o produto obtido foi purificado por cromatografia "flash" sobre sílica-gel (eluente: diclorometano/metanol 9:1). 3,1 g (43% teóricos) de 1-(2,4-dicloro-benzil)-ciclopropilamina foram obtidos na forma de um líquido.

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216/218/220.

Exemplo P14: Preparação de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-etilamina (composto n° Z1.451):

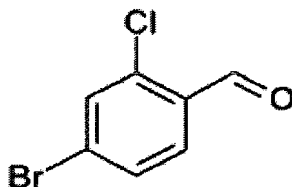
a) Preparação de 4-bromo-2-cloro-1-dibromometil-benzeno



Uma mistura de 4-bromo-2-clorotolueno (10 g, 48,6 mmols), N-bromossuccinimida (43,3 g, 243,3 mmols), peróxido de benzoíla (0,5 g) e CCl_4 (80 mL) foi aquecida até refluxo por 6 horas. O final da reação foi confirmado por TLC. Depois de resfriamento, um precipitado amarelo foi isolado por filtração de lavado com CCl_4 . A camada orgânica foi concentrada e tanto a camada orgânica concentrada como o precipitado foram purificados por cromatografia usando coluna de sílica (60-120 μ mesh) e hexano como eluente. 17,5 (98% teóricos) de 4-bromo-2-cloro-1-dibromometil-benzeno foram obtidos.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3):- 7,02 δ (s, 1H), 7,5 δ (dd, 2H), 7,87 δ (d, 1H, CHBr_2).

b) Preparação de 4-bromo-2-clorobenzaldeído

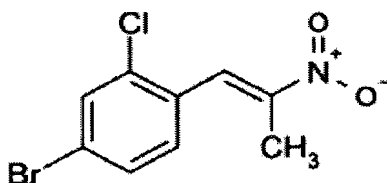


Uma solução de AgNO_3 (82 g, 482 mmols) em 55 mL de água foi adicionada gota a gota a uma solução de 4-bromo-2-cloro-1-dibromometilbenzeno (17,5 g, 48,2 mmols) em 25 mL de etanol na temperatura de refluxo. Um precipitado (AgBr) se formou imediatamente. O aquecimento continuou por 1 hora. A mistura reacional foi resfriada e 200 mL de água foram adicionados. O precipitado foi removido por filtração e a fase aquosa foi extraída com clorofórmio. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de sódio. Depois da remoção do solvente, 9,6 g (85% teóricos) de 4-bromo-2-clorobenzaldeído (pureza: 97%) foram obtidos.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,24 δ (td, 1H), 7,6 δ (d, 1H), 7,8 δ (d, 1H), 10,4 δ (s, 1H, CHO),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 217/219/220.

c) Preparação de 4-bromo-2-cloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno

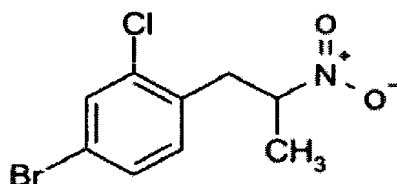


Uma mistura de 4-bromo-2-clorobenzaldeído (9,6 g, 43,8 mmols), acetato de amônio (8,44 g, 109,6 mmols) e ácido acético (25 mL) foi agitada a 0°C , por 10 minutos. Nitroetano (21,6 mL, 302,4 mmols) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi aquecida para 110°C , por 30 minutos sob atmosfera de nitrogênio. O fim da reação foi confirmado por TLC. A mistura reacional foi resfriada para a temperatura ambiente e água gelada foi adicionada. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de sódio. O sol-

vente foi removido e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna usando coluna de sílica (60-120 μ mesh) e 2% de acetato de etila:hexano como eluente. 6,14 g (50% teóricos) de 4-bromo-2-cloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno (pureza: 98%) foram obtidos.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 2,3 δ (d, 3H), 7,2 δ (d, 3H), 7,2 δ (d, 1H), 7,5 δ (dd, 1H), 7,65 δ (d, 1H), 8 δ (s, 1H).

d) Preparação de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitro-propil)-benzeno

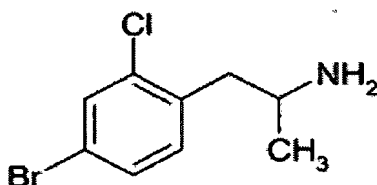


Uma solução de 4-bromo-2-cloro-1-((E)-2-nitro-propenil)-benzeno (6,1 g, 22,1 mmols) em 40 mL de metanol foi resfriada para 0°C sob atmosfera de nitrogênio. Boroidreto de sódio (2,52 g, 66,3 mmols) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 6 horas e acetato de etila foi adicionado. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi dissolvido em água e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura e secada sobre sulfato de sódio. O solvente foi evaporado e 5,5 g (89% teóricos) de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitro-propil)-benzeno foram obtidos (pureza: 86%).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,5 δ (d, 3H), 3,15 δ (dd, 1H, CHH), 3,35 δ (dd, 1H, CHH), 4,85 δ (m, CHN), 7,05 δ (d, 1H), 7,3 δ (dd, 1H), 7,5 δ (d, 1H),

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_9\text{BrClNO}_2$) (248/249/250).

e) Preparação de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-etilamina (composto n° Z1.451)



4-Bromo-2-cloro-1-(2-nitro-propil)-benzeno (6,8 g, 24 mmols) foi dissolvido em 1:1 de metanol/água (40 mL). Ferro em pó (4 g, 72 mmols) e NH_4Cl (7,8 g, 144 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi aquecida para 65°C, por 12 horas. A mistura reacional foi filtrada sobre leito de Ce-

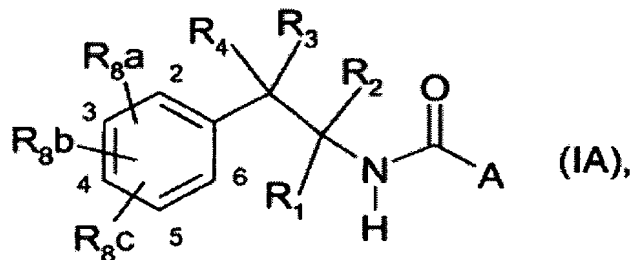
lite e lavada com metanol. O volume do filtrado foi reduzido e água foi adicionada. A solução aquosa obtida foi acidificada usando-se HCl 2N e lavada com éter dietílico. O pH da fase aquosa foi aumentado para 7 por adição de NaOH a 10%. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio e o solvente foi removido. 3,6 g (59% teóricos) de 2-(4-bromo-2-clorofenil)-1-metil-etilamina (composto Z1.451) foram obtidos na forma de um óleo marrom. O composto Z1.451 foi usado no exemplo P7 sem posterior purificação.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1,25 δ (d, 3H), 2,95 δ (dd, 2H, CH_2), 3,2 δ (m, 1H, CHN), 4,42 δ (m, NH_2), 7,3 δ (d, 1H), 7,5 δ (dd, 1H), 7,7 δ (d, 1H).

MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248/249/250.

Tabelas 1 a 7: Compostos de fórmula 1A

A invenção é ainda ilustrada pelos compostos individuais, preferidos, de fórmula (IA) listados abaixo nas Tabelas 1 a 7. Os dados caracterizadores são dados na Tabela 14.



Cada uma das Tabelas 1 a 7 seguintes à Tabela Y abaixo compreende 482 compostos da fórmula (IA), na qual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} e R_{8c} têm os valores dados na Tabela Y e A tem o valor dado nas Tabelas 1 a 7 relevantes. Assim, a Tabela 1 corresponde à Tabela Y quando Y é 1 e A tem o valor dado embaixo do cabeçalho da Tabela 1. A Tabela 2 corresponde à Tabela Y quando Y é 2 e A tem o valor dado embaixo do cabeçalho da Tabela 2, e assim por diante para as Tabelas 3 a 7.

Tabela Y:

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.001	H	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.002	CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.003	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.004	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.005	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.006	F	H	H	H	4-Cl	H	H
Y.007	H	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.008	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.009	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.010	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	H	H
Y.011	H	H	F	H	4-Cl	H	H
Y.012	CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Y.013	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Y.014	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Y.015	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Y.016	F	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Y.017	CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.018	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.019	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.020	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.021	CH ₃	H	F	H	4-Cl	H	H
Y.022	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-Cl	H	H
Y.023	H	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H
Y.024	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H
Y.025	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-Cl	H	H
Y.026	H	H	CH ₃	F	4-Cl	H	H
Y.027	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Y.028	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.029	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-Cl	H	H
Y.030	H	H	F	F	4-Cl	H	H
Y.031	CH ₃	H	CH ₃	F	4-Cl	H	H
Y.032	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Y.033	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Y.034	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-Cl	H	H
Y.035	CH ₃	H	F	F	4-Cl	H	H
Y.036	(CH ₂) ₂		H	H	4-Cl	H	H
Y.037	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.038	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Y.039	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	H	H
Y.040	H	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.041	CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.042	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.043	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.044	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.045	F	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.046	H	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.047	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.048	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.049	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-CF ₃	H	H
Y.050	H	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Y.051	CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.052	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.053	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.054	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.055	F	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Y.056	CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.057	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.058	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.059	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.060	CH ₃	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Y.061	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Y.062	H	H	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Y.063	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Y.064	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Y.065	H	H	CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.066	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.067	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.068	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-CF ₃	H	H
Y.069	H	H	F	F	4-CF ₃	H	H
Y.070	CH ₃	H	CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.071	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.072	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Y.073	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-CF ₃	H	H
Y.074	CH ₃	H	F	F	4-CF ₃	H	H
Y.075	(CH ₂) ₂		H	H	4-CF ₃	H	H
Y.076	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.077	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Y.078	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-CF ₃	H	H
Y.079	H	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.080	CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.081	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.082	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.083	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.084	F	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.085	H	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.086	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.087	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.088	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-OCF ₃	H	H
Y.089	H	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Y.090	CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.091	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.092	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.093	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.094	F	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.095	CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.096	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.097	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.098	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.099	CH ₃	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Y.100	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Y.101	H	H	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	H	H
Y.102	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	H	H
Y.103	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-OCF ₃	H	H
Y.104	H	H	CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Y.105	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Y.106	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Y.107	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-OCF ₃	H	H
Y.108	H	H	F	F	4-OCF ₃	H	H
Y.109	CH ₃	H	CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.110	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Y.111	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Y.112	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-OCF ₃	H	H
Y.113	CH ₃	H	F	F	4-OCF ₃	H	H
Y.114	(CH ₂) ₂		H	H	4-OCF ₃	H	H
Y.115	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.116	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Y.117	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-OCF ₃	H	H
Y.118	H	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.119	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.120	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.121	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.122	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.123	F	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.124	H	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.125	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.126	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.127	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.128	H	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.129	CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.130	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.131	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.132	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.133	F	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.134	CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.135	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.136	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.137	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.138	CH ₃	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.139	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.140	H	H	CH ₃	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.141	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.142	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.143	H	H	CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.144	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.145	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.146	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.147	H	H	F	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.148	CH ₃	H	CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.149	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.150	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.151	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.152	CH ₃	H	F	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.153	(CH ₂) ₂		H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.154	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.155	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.156	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Y.157	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.158	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.159	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.160	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.161	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.162	F	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.163	H	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.164	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.165	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.166	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.167	H	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.168	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.169	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.170	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.171	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.172	F	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.173	CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.174	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.175	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.176	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.177	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.178	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.179	H	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.180	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.181	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.182	H	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.183	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.184	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.185	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.186	H	H	F	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.187	CH ₃	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.188	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.189	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.190	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.191	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.192	(CH ₂) ₂		H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.193	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.194	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.195	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Y.196	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.197	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.198	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.199	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.200	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.201	F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.202	H	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.203	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.204	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.205	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{6a}	R _{6b}	R _{6c}
Y.206	H	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.207	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.208	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.209	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.210	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.211	F	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.212	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.213	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.214	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.215	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.216	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.217	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.218	H	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.219	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.220	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Y.221	H	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.222	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.223	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.224	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.225	H	H	F	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.226	CH ₃	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.227	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.228	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.229	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.230	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl	H
Y.231	(CH ₂) ₂		H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.232	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.233	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.234	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.235	H	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.236	CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.237	CH ₂ CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.238	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.239	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.240	F	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.241	H	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.242	H	H	CH ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.243	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.244	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.245	H	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.246	CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.247	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.248	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.249	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.250	F	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.251	CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.252	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.253	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{6a}	R _{6b}	R _{6c}
Y.254	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.255	CH ₃	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.256	CH ₂ CH ₃	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.247	H	H	CH ₃	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Y.258	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Y.259	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Y.260	H	H	CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.261	H	H	CH ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.262	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.263	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.264	H	H	F	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.265	CH ₃	H	CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.266	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.267	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.268	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.269	CH ₃	H	F	F	3-Cl	4-Cl	H
Y.270	(CH ₂) ₂		H	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.271	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.272	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.273	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	3-Cl	4-Cl	H
Y.274	H	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.275	CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.276	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.277	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.278	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.279	F	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.280	H	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.281	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.282	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.283	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	2-F	4-Cl	H
Y.284	H	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Y.285	CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.286	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.287	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.288	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.289	F	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Y.290	CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.291	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.292	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.293	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.294	CH ₃	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Y.295	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Y.296	H	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Y.297	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Y.298	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Y.299	H	H	CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Y.300	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Y.301	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.302	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-F	4-Cl	H
Y.303	H	H	F	F	2-F	4-Cl	H
Y.304	CH ₃	H	CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Y.305	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Y.306	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Y.307	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-F	4-Cl	H
Y.308	CH ₃	H	F	F	2-F	4-Cl	H
Y.309	(CH ₂) ₂		H	H	2-F	4-Cl	H
Y.310	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.311	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Y.312	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	2-F	4-Cl	H
Y.313	H	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.314	CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.315	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.316	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.317	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.318	F	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.319	H	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.320	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.321	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.322	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-F	2-Cl	H
Y.323	H	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Y.324	CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.325	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.326	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.327	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.328	F	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Y.329	CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.330	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.331	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.332	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.333	CH ₃	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Y.334	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Y.335	H	H	CH ₃	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Y.336	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Y.337	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Y.338	H	H	CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.339	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.340	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.341	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-F	2-Cl	H
Y.342	H	H	F	F	4-F	2-Cl	H
Y.343	CH ₃	H	CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.344	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.345	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Y.346	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-F	2-Cl	H
Y.347	CH ₃	H	F	F	4-F	2-Cl	H
Y.348	(CH ₂) ₂		H	H	4-F	2-Cl	H
Y.349	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-F	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.350	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Y.351	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-F	2-Cl	H
Y.352	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.353	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.354	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.355	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.356	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.347	F	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.358	H	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.359	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.360	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.361	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.362	H	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.363	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.364	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.365	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.366	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.367	F	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.368	CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.369	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.370	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.371	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.372	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.373	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.374	H	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.375	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.376	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.377	H	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.378	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.379	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.380	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.381	H	H	F	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.382	CH ₃	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.383	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.384	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.385	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.386	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.387	(CH ₂) ₂		H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.388	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.389	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.390	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Y.391	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.392	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.393	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.394	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.395	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.396	F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.397	H	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.398	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.399	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.400	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.401	F	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.402	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.403	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.404	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.405	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.406	H	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.407	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.408	H	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.409	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.410	H	H	F	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.411	CH ₃	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.412	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.413	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.414	(CH ₂) ₂		H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.415	H	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.416	CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.417	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.418	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.419	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.420	F	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.421	H	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F

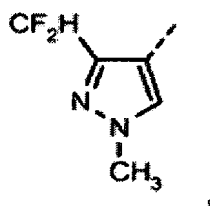
Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.422	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Y.423	CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.424	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.425	F	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Y.426	CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Y.427	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Y.428	CH ₃	H	F	H	2-F	4-F	6-F
Y.429	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-F	4-F	6-F
Y.430	H	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
Y.431	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
Y.432	H	H	CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Y.433	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Y.434	H	H	F	F	2-F	4-F	6-F
Y.435	CH ₃	H	CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Y.436	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Y.437	CH ₃	H	F	F	2-F	4-F	6-F
Y.438	(CH ₂) ₂		H	H	2-F	4-F	6-F
Y.439	CF ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.440	CF ₂ H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.441	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-F
Y.442	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-Cl
Y.443	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-CH ₃
Y.444	CH ₂ F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Y.445	CF ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.446	H	H	H	H	4-OH	H	H
Y.447	H	H	H	H	4-O-(4'-CF ₃ -fenila)	H	H
Y.448	H	H	H	H	4-O-(3-Cl,5-CF ₃ -2-piridinil)	H	H
Y.449	CH ₃	H	H	H	4-O-(3-Cl,5-CF ₃ -2-piridinil)	2-Cl	6-Cl
Y.450	CH ₃	H	H	H	4-O-(4'-CF ₃ -fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.451	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Br	H
Y.452	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Br	H
Y.453	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Br	H
Y.454	CF ₂ H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.455	CH ₂ F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Y.456	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.457	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.458	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Br	6-Cl
Y.459	CF ₃	H	H	H	2-Br	4-Br	6-Cl
Y.460	CF ₃	H	H	H	2-Br	4-Br	6-Cl
Y.461	CH ₃	H	H	H	4-(2'-Cl-fenila)	2-Cl	H
Y.462	CH ₃	H	H	H	4-(4'-Cl-fenila)	2-Cl	H
Y.463	CH ₃	H	H	H	4-(4'-CF ₃ -fenila)	2-Cl	H

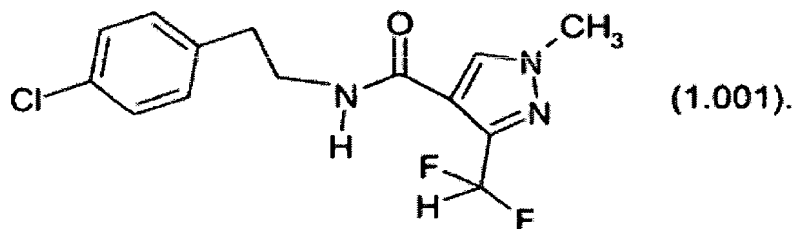
Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Y.464	CH ₃	H	H	H	4-(4'-OCH ₃ - fenila)	2-Cl	H
Y.465	CH ₃	H	H	H	4-(3',4'-Cl ₂ - fenila)	2-Cl	H
Y.466	CH ₃	H	H	H	4-(2'-Cl- fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.467	CH ₃	H	H	H	4-(4'-CF ₃ - fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.468	CH ₃	H	H	H	4-(4'-OCH ₃ - fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.469	CH ₃	H	H	H	4-(3',4'-Cl ₂ - fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.470	CH ₃	H	H	H	4-C≡CSi(CH ₃) ₃	2-Cl	H
Y.471	CH ₃	H	H	H	4-C≡CH	2-Cl	H
Y.472	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	2-Cl	H
Y.473	CH ₃	H	H	H	4- C≡CCH(CH ₂) ₂	2-Cl	H
Y.474	CH ₃	H	H	H	4-C≡C-(4-Cl- fenila)	2-Cl	H
Y.475	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	2-Cl	6-Cl
Y.476	CH ₃	H	H	H	4- C≡CCH(CH ₂) ₂	2-Cl	6-Cl
Y.477	CH ₃	H	H	H	4-C≡C-(4-Cl- fenila)	2-Cl	6-Cl
Y.478	CH ₃	H	H	H	4-CHO	2-Cl	H
Y.479	CH ₃	H	H	H	4-CH=NOCH ₃	2-Cl	H
Y.480	CH ₃	H	H	H	4-COCH ₃	2-Cl	H
Y.481	CH ₃	H	H	H	4- C(CH ₃)=NOCH ₃	2-Cl	H
Y.482	CH ₃	H	H	H	4-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃

A Tabela 1 proporciona 482 compostos de fórmula (IA), em que

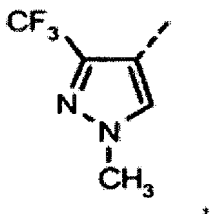
A é



em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} e R_{8c} são como definidos na Tabela Y. Por exemplo, o composto 1.001 tem a seguinte estrutura:

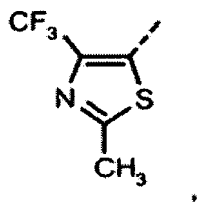


A Tabela 2 proporciona 482 compostos de fórmula (IA) em que A é



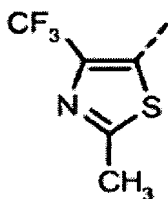
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela Y.

A Tabela 3 proporciona 482 compostos de fórmula (IA) em que A é



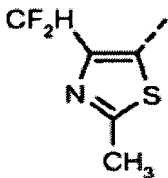
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela Y.

A Tabela 4 proporciona 482 compostos de fórmula (IA), em que A é



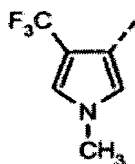
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela Y.

A Tabela 5 proporciona 482 compostos de fórmula (IA) em que A é



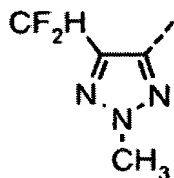
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela Y.

A Tabela 6 proporciona 482 compostos de fórmula (IA) em que A é



em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela Y.

Tabela 7 proporciona 482 compostos de fórmula (IA) em que A é

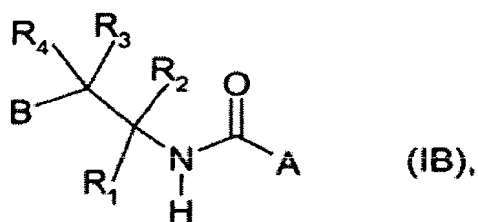


em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{8a} , R_{8b} , e R_{8c} são como definidos acima na Tabela

Y.

Tabela 8 a 12: Compostos de fórmula IB

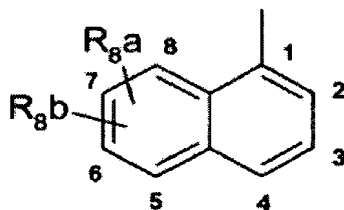
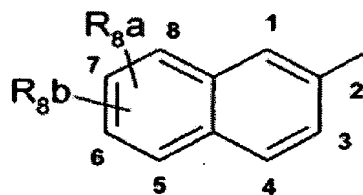
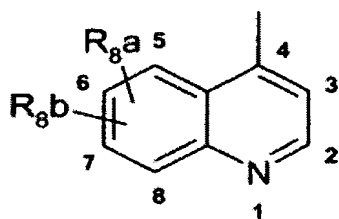
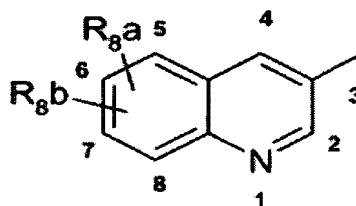
A invenção é ainda ilustrada pelos componentes individuais, preferidos, de fórmula (IB), listados abaixo nas Tabelas 8 a 12. Os dados caracterizadores são dados na Tabela 14.



Cada uma das Tabelas 8 a 12 seguintes à Tabela W abaixo compreende 288 compostos da fórmula (IB) na qual B, R₁, R₂, R₃ e R₄ têm os valores dados abaixo na Tabela W e A tem o valor dado nas Tabelas 8 a 12 relevantes. Assim, a Tabela 8 correspondente à Tabela W quando W é 8 e A tem o valor embaixo do cabeçalho da Tabela 8. A Tabela 9 corresponde à Tabela W quando W é 9 e A tem o valor dado embaixo do cabeçalho da Tabela 9, e assim por diante para as Tabelas 10 a 12.

Tabela W:

Na Tabela W, o grupo B representa o grupo B₁, B₂, B₃ ou B₄:

(B₁)(B₂)(B₃)(B₄)

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.001	B ₁	H	H	H	H	2-Cl	H
W.002	B ₁	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H
W.003	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	H
W.004	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.005	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.006	B ₁	CH ₃	H	F	H	2-Cl	H
W.007	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	H
W.008	B ₁	CH ₃	H	F	F	2-Cl	H
W.009	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	H
W.010	B ₁	H	H	H	H	4-Cl	H
W.011	B ₁	CH ₃	H	H	H	4-Cl	H
W.012	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H
W.013	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H
W.014	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	H
W.015	B ₁	CH ₃	H	F	H	4-Cl	H
W.016	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	4-Cl	H
W.017	B ₁	CH ₃	H	F	F	4-Cl	H
W.018	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H
W.019	B ₁	H	H	H	H	5-Cl	H
W.020	B ₁	CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.021	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.022	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.023	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.024	B ₁	CH ₃	H	F	H	5-Cl	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.025	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	5-Cl	H
W.026	B ₁	CH ₃	H	F	F	5-Cl	H
W.027	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	5-Cl	H
W.028	B ₁	H	H	H	H	6-Cl	H
W.029	B ₁	CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.030	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.031	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.032	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.033	B ₁	CH ₃	H	F	H	6-Cl	H
W.034	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	6-Cl	H
W.035	B ₁	CH ₃	H	F	F	6-Cl	H
W.036	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-Cl	H
W.037	B ₁	H	H	H	H	8-Cl	H
W.038	B ₁	CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.039	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.040	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.041	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.042	B ₁	CH ₃	H	F	H	8-Cl	H
W.043	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	8-Cl	H
W.044	B ₁	CH ₃	H	F	F	8-Cl	H
W.045	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8-Cl	H
W.046	B ₁	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H
W.047	B ₁	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H
W.048	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.049	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H
W.050	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H
W.051	B ₁	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H
W.052	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	4-p-Cl-fenila	H
W.053	B ₁	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	H
W.054	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H
W.055	B ₁	H	H	H	H	8-p-Cl-fenila	H
W.056	B ₁	CH ₃	H	H	H	8-p-Cl-fenila	H
W.057	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8-p-Cl-fenila	H
W.058	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	8-p-Cl-fenila	H
W.059	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	8-p-Cl-fenila	H
W.060	B ₁	CH ₃	H	F	H	8-p-Cl-fenila	H
W.061	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	8-p-Cl-fenila	H
W.062	B ₁	CH ₃	H	F	F	8-p-Cl-fenila	H
W.063	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8-p-Cl-fenila	H
W.064	B ₁	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.065	B ₁	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.066	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.067	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl
W.068	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl
W.069	B ₁	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl
W.070	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	4-Cl
W.071	B ₁	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl
W.072	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.073	B ₁	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.074	B ₁	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.075	B ₁	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.076	B ₁	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.077	B ₁	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.078	B ₁	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.079	B ₁	CH ₃	CH ₃	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.080	B ₁	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.081	B ₁	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl
W.082	B ₂	H	H	H	H	6-Cl	H
W.083	B ₂	CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.084	B ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.085	B ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.086	B ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.087	B ₂	CH ₃	H	F	H	6-Cl	H
W.088	B ₂	CH ₃	CH ₃	F	H	6-Cl	H
W.089	B ₂	CH ₃	H	F	F	6-Cl	H
W.090	B ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-Cl	H
W.091	B ₂	H	H	H	H	6-CF ₃	H
W.092	B ₂	CH ₃	H	H	H	6-CF ₃	H
W.093	B ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-CF ₃	H
W.094	B ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	6-CF ₃	H
W.095	B ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-CF ₃	H
W.096	B ₂	CH ₃	H	F	H	6-CF ₃	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.097	B ₂	CH ₃	CH ₃	F	H	6-CF ₃	H
W.098	B ₂	CH ₃	H	F	F	6-CF ₃	H
W.099	B ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-CF ₃	H
W.100	B ₂	H	H	H	H	6-OCF ₃	H
W.101	B ₂	CH ₃	H	H	H	6-OCF ₃	H
W.102	B ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-OCF ₃	H
W.103	B ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	6-OCF ₃	H
W.104	B ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-OCF ₃	H
W.105	B ₂	CH ₃	H	F	H	6-OCF ₃	H
W.106	B ₂	CH ₃	CH ₃	F	H	6-OCF ₃	H
W.107	B ₂	CH ₃	H	F	F	6-OCF ₃	H
W.108	B ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-OCF ₃	H
W.109	B ₂	H	H	H	H	6-p-Cl-fenila	H
W.110	B ₂	CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	H
W.111	B ₂	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	H
W.112	B ₂	CH ₃	CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	H
W.113	B ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	H
W.114	B ₂	CH ₃	H	F	H	6-p-Cl-fenila	H
W.115	B ₂	CH ₃	CH ₃	F	H	6-p-Cl-fenila	H
W.116	B ₂	CH ₃	H	F	F	6-p-Cl-fenila	H
W.117	B ₂	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-p-Cl-fenila	H
W.118	B ₃	H	H	H	H	2-Cl	H
W.119	B ₃	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H
W.120	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.121	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.122	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.123	B ₃	CH ₃	H	F	H	2-Cl	H
W.124	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	H
W.125	B ₃	CH ₃	H	F	F	2-Cl	H
W.126	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	H
W.127	B ₃	H	H	H	H	3-Cl	H
W.128	B ₃	CH ₃	H	H	H	3-Cl	H
W.129	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	3-Cl	H
W.130	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	H
W.131	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	3-Cl	H
W.132	B ₃	CH ₃	H	F	H	3-Cl	H
W.133	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	3-Cl	H
W.134	B ₃	CH ₃	H	F	F	3-Cl	H
W.135	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3-Cl	H
W.136	B ₃	H	H	H	H	5-Cl	H
W.137	B ₃	CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.138	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.139	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.140	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.141	B ₃	CH ₃	H	F	H	5-Cl	H
W.142	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	5-Cl	H
W.143	B ₃	CH ₃	H	F	F	5-Cl	H
W.144	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	5-Cl	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.145	B ₃	H	H	H	H	6-Cl	H
W.146	B ₃	CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.147	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-Cl	H
W.148	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.149	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-Cl	H
W.150	B ₃	CH ₃	H	F	H	6-Cl	H
W.151	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	6-Cl	H
W.152	B ₃	CH ₃	H	F	F	6-Cl	H
W.153	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-Cl	H
W.154	B ₃	H	H	H	H	8-Cl	H
W.155	B ₃	CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.156	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.157	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.158	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.159	B ₃	CH ₃	H	F	H	8-Cl	H
W.160	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	8-Cl	H
W.161	B ₃	CH ₃	H	F	F	8-Cl	H
W.162	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8-Cl	H
W.163	B ₃	H	H	H	H	2-Cl	5-Cl
W.164	B ₃	CH ₃	H	H	H	2-Cl	5-Cl
W.165	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	5-Cl
W.166	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	5-Cl
W.167	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	5-Cl
W.168	B ₃	CH ₃	H	F	H	2-Cl	5-Cl

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.169	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	5-Cl
W.170	B ₃	CH ₃	H	F	F	2-Cl	5-Cl
W.171	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	5-Cl
W.172	B ₃	H	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.173	B ₃	CH ₃	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.174	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.175	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	6-Cl
W.176	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	6-Cl
W.177	B ₃	CH ₃	H	F	H	2-Cl	6-Cl
W.178	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	6-Cl
W.179	B ₃	CH ₃	H	F	F	2-Cl	6-Cl
W.180	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	6-Cl
W.181	B ₃	H	H	H	H	2-Cl	8-Cl
W.182	B ₃	CH ₃	H	H	H	2-Cl	8-Cl
W.183	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	8-Cl
W.184	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	8-Cl
W.185	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	8-Cl
W.186	B ₃	CH ₃	H	F	H	2-Cl	8-Cl
W.187	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	8-Cl
W.188	B ₃	CH ₃	H	F	F	2-Cl	8-Cl
W.189	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	8-Cl
W.190	B ₃	H	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.191	B ₃	CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.192	B ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.193	B ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.194	B ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.195	B ₃	CH ₃	H	F	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.196	B ₃	CH ₃	CH ₃	F	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.197	B ₃	CH ₃	H	F	F	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.198	B ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.199	B ₄	H	H	H	H	2-Cl	H
W.200	B ₄	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H
W.201	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	H
W.202	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.203	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	H
W.204	B ₄	CH ₃	H	F	H	2-Cl	H
W.205	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	H
W.206	B ₄	CH ₃	H	F	F	2-Cl	H
W.207	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	H
W.208	B ₄	H	H	H	H	4-Cl	H
W.209	B ₄	CH ₃	H	H	H	4-Cl	H
W.210	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H
W.211	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H
W.212	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	4-Cl	H
W.213	B ₄	CH ₃	H	F	H	4-Cl	H
W.214	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	4-Cl	H
W.215	B ₄	CH ₃	H	F	F	4-Cl	H
W.216	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H

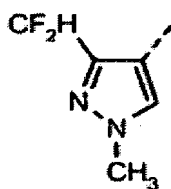
Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.217	B ₄	H	H	H	H	5-Cl	H
W.218	B ₄	CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.219	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	5-Cl	H
W.220	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.221	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	5-Cl	H
W.222	B ₄	CH ₃	H	F	H	5-Cl	H
W.223	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	5-Cl	H
W.224	B ₄	CH ₃	H	F	F	5-Cl	H
W.225	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	5-Cl	H
W.226	B ₄	H	H	H	H	7-Cl	H
W.227	B ₄	CH ₃	H	H	H	7-Cl	H
W.228	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	7-Cl	H
W.229	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	7-Cl	H
W.230	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	7-Cl	H
W.231	B ₄	CH ₃	H	F	H	7-Cl	H
W.232	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	7-Cl	H
W.233	B ₄	CH ₃	H	F	F	7-Cl	H
W.234	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
W.235	B ₄	H	H	H	H	8-Cl	H
W.236	B ₄	CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.237	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8-Cl	H
W.238	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.239	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	8-Cl	H
W.240	B ₄	CH ₃	H	F	H	8-Cl	H

Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.241	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	8-Cl	H
W.242	B ₄	CH ₃	H	F	F	8-Cl	H
W.243	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8-Cl	H
W.244	B ₄	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.245	B ₄	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.246	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl
W.247	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl
W.248	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl
W.249	B ₄	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl
W.250	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	4-Cl
W.251	B ₄	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl
W.252	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl
W.253	B ₄	H	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.254	B ₄	CH ₃	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.255	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	6-Cl
W.256	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	6-Cl
W.257	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	6-Cl
W.258	B ₄	CH ₃	H	F	H	2-Cl	6-Cl
W.259	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	6-Cl
W.260	B ₄	CH ₃	H	F	F	2-Cl	6-Cl
W.261	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	6-Cl
W.262	B ₄	H	H	H	H	2-Cl	8-Cl
W.263	B ₄	CH ₃	H	H	H	2-Cl	8-Cl
W.264	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	8-Cl

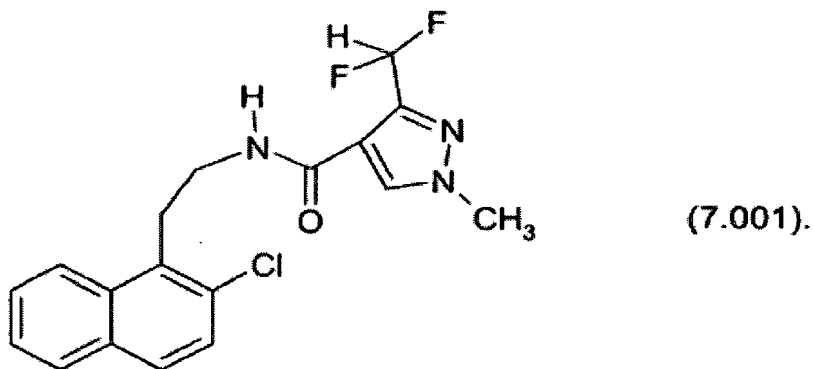
Compound No.	B	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}
W.265	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	8-Cl
W.266	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	2-Cl	8-Cl
W.267	B ₄	CH ₃	H	F	H	2-Cl	8-Cl
W.268	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	2-Cl	8-Cl
W.269	B ₄	CH ₃	H	F	F	2-Cl	8-Cl
W.270	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	8-Cl
W.271	B ₄	H	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.272	B ₄	CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.273	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.274	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.275	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.276	B ₄	CH ₃	H	F	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.277	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.278	B ₄	CH ₃	H	F	F	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.279	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	6-p-Cl-fenila	2-Cl
W.280	B ₄	H	H	H	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.281	B ₄	CH ₃	H	H	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.282	B ₄	CH ₂ CH ₃	H	H	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.283	B ₄	CH ₃	CH ₃	H	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.284	B ₄	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.285	B ₄	CH ₃	H	F	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.286	B ₄	CH ₃	CH ₃	F	H	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.287	B ₄	CH ₃	H	F	F	8-p-Cl-fenila	2-Cl
W.288	B ₄	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	8-p-Cl-fenila	2-Cl

A Tabela 8 proporciona 288 compostos de fórmula (IB), em que

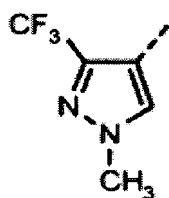
A é



em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e B, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{9a} e R_{9b} são como definidos na Tabela W. Por exemplo, o compostos 7.001 tem a seguinte estrutura:

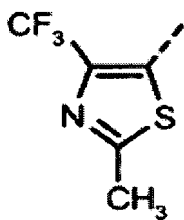


A Tabela 9 proporciona 288 compostos de fórmula (IB), em que A é



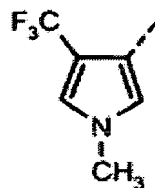
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e B, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{9a} e R_{9b} são como definidos na Tabela W.

A Tabela 10 proporciona 288 compostos de fórmula (IB), em que A é



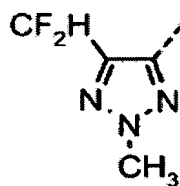
em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e B, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{9a} e R_{9b} são como definidos na Tabela W.

A Tabela 11 proporciona 288 compostos de fórmula (IB), em que A é



em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e B, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{9a} e R_{9b} são como definidos na Tabela W.

A Tabela 12 proporciona 288 compostos de fórmula (IB), em que A é



em que as linhas tracejadas indicam o ponto de ligação do grupo A ao grupo amida, e B, R₁, R₂, R₃, R₄, R_{9a} e R_{9b} são como definidos na Tabela W.

Tabela 13: Compostos de Fórmula IIA

Ilustrativos dos compostos de fórmula (IIA) são os compostos listados na Tabela 12 abaixo. Os dados caracterizadores para estes compostos são dados na Tabela 14.

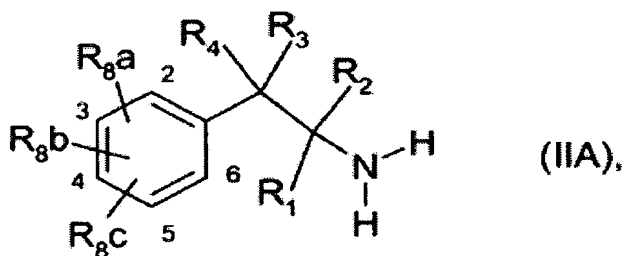


Tabela 13:

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.001	H	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.002	CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.003	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.004	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.005	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.006	F	H	H	H	4-Cl	H	H
Z1.007	H	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.008	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.009	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.010	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	H	H
Z1.011	H	H	F	H	4-Cl	H	H
Z1.012	CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Z1.013	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Z1.014	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Z1.015	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Z1.016	F	CH ₃	H	H	4-Cl	H	H
Z1.017	CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.018	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.019	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.020	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.021	CH ₃	H	F	H	4-Cl	H	H
Z1.022	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-Cl	H	H
Z1.023	H	H	CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H
Z1.024	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-Cl	H	H
Z1.025	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-Cl	H	H
Z1.026	H	H	CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.027	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.028	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.029	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-Cl	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.030	H	H	F	F	4-Cl	H	H
Z1.031	CH ₃	H	CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.032	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.033	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-Cl	H	H
Z1.034	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-Cl	H	H
Z1.035	CH ₃	H	F	F	4-Cl	H	H
Z1.036	(CH ₂) ₂		H	H	4-Cl	H	H
Z1.037	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.038	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-Cl	H	H
Z1.039	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-Cl	H	H
Z1.040	H	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.041	CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.042	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.043	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.044	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.045	F	H	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.046	H	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.047	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.048	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.049	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-CF ₃	H	H
Z1.050	H	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Z1.051	CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.052	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.053	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.054	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.055	F	CH ₃	H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.056	CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.057	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.058	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.059	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.060	CH ₃	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Z1.061	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-CF ₃	H	H
Z1.062	H	H	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Z1.063	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Z1.064	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-CF ₃	H	H
Z1.065	H	H	CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.066	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.067	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.068	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-CF ₃	H	H
Z1.069	H	H	F	F	4-CF ₃	H	H
Z1.070	CH ₃	H	CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.071	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.072	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-CF ₃	H	H
Z1.073	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-CF ₃	H	H
Z1.074	CH ₃	H	F	F	4-CF ₃	H	H
Z1.075	(CH ₂) ₂		H	H	4-CF ₃	H	H
Z1.076	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-CF ₃	H	H
Z1.077	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-CF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{6a}	R _{6b}	R _{6c}
Z1.078	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-CF ₃	H	H
Z1.079	H	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.080	CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.081	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.082	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.083	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.084	F	H	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.085	H	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.086	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.087	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.088	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.089	H	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.090	CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.091	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.092	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.093	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.094	F	CH ₃	H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.095	CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.096	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.097	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.098	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.099	CH ₃	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.100	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.101	H	H	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.102	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	H	H
Z1.103	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-OCF ₃	H	H
Z1.104	H	H	CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.105	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.106	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.107	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.108	H	H	F	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.109	CH ₃	H	CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.110	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.111	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.112	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.113	CH ₃	H	F	F	4-OCF ₃	H	H
Z1.114	(CH ₂) ₂		H	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.115	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.116	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.117	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-OCF ₃	H	H
Z1.118	H	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.119	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.120	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.121	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.122	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.123	F	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.124	H	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.125	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.126	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.127	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.128	H	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.129	CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.130	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.131	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.132	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.133	F	CH ₃	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.134	CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.135	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.136	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.137	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.138	CH ₃	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.139	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.140	H	H	CH ₃	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.141	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.142	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.143	H	H	CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.144	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.145	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.146	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.147	H	H	F	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.148	CH ₃	H	CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.149	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.150	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.151	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.152	CH ₃	H	F	F	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.153	(CH ₂) ₂		H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.154	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.155	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.156	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	H	H
Z1.157	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.158	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.159	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.160	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.161	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.162	F	H	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.163	H	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.164	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.165	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.166	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.167	H	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.168	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.169	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.170	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.171	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.172	F	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.173	CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.174	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.175	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.176	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.177	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.178	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.179	H	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.180	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.181	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.182	H	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.183	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.184	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.185	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.186	H	H	F	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.187	CH ₃	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.188	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.189	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.190	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.191	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.192	(CH ₂) ₂		H	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.193	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.194	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.195	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	H	H
Z1.196	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.197	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.198	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.199	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.200	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.201	F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.202	H	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.203	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.204	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.205	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.206	H	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.207	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.208	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.209	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.210	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.211	F	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.212	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.213	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.214	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.215	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.216	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.217	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.218	H	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.219	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.220	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H
Z1.221	H	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.222	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.223	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.224	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.225	H	H	F	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.226	CH ₃	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.227	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.228	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.229	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.230	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl	H
Z1.231	(CH ₂) ₂		H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.232	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.233	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.234	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.235	H	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.236	CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.237	CH ₂ CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.238	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.239	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.240	F	H	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.241	H	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.242	H	H	CH ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.243	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.244	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.245	H	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.246	CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.247	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.248	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.249	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.250	F	CH ₃	H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.251	CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.252	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.253	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.254	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.255	CH ₃	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.256	CH ₂ CH ₃	H	F	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.247	H	H	CH ₃	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Z1.258	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Z1.259	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	3-Cl	4-Cl	H
Z1.260	H	H	CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.261	H	H	CH ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.262	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.263	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.264	H	H	F	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.265	CH ₃	H	CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.266	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.267	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.268	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	3-Cl	4-Cl	H
Z1.269	CH ₃	H	F	F	3-Cl	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{6a}	R _{6b}	R _{8c}
Z1.270	(CH ₂) ₂		H	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.271	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.272	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.273	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	3-Cl	4-Cl	H
Z1.274	H	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.275	CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.276	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.277	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.278	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.279	F	H	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.280	H	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.281	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.282	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.283	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	2-F	4-Cl	H
Z1.284	H	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Z1.285	CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.286	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.287	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.288	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.289	F	CH ₃	H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.290	CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.291	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.292	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.293	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	2-F	4-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.294	CH ₃	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Z1.295	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-F	4-Cl	H
Z1.296	H	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Z1.297	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Z1.298	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	2-F	4-Cl	H
Z1.299	H	H	CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.300	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.301	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.302	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-F	4-Cl	H
Z1.303	H	H	F	F	2-F	4-Cl	H
Z1.304	CH ₃	H	CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.305	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.306	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	2-F	4-Cl	H
Z1.307	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	2-F	4-Cl	H
Z1.308	CH ₃	H	F	F	2-F	4-Cl	H
Z1.309	(CH ₂) ₂		H	H	2-F	4-Cl	H
Z1.310	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.311	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	2-F	4-Cl	H
Z1.312	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	2-F	4-Cl	H
Z1.313	H	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.314	CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.315	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.316	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.317	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-F	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.318	F	H	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.319	H	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.320	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.321	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.322	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-F	2-Cl	H
Z1.323	H	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Z1.324	CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.325	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.326	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.327	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.328	F	CH ₃	H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.329	CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.330	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.331	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.332	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.333	CH ₃	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Z1.334	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-F	2-Cl	H
Z1.335	H	H	CH ₃	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Z1.336	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Z1.337	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-F	2-Cl	H
Z1.338	H	H	CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.339	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.340	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.341	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-F	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.342	H	H	F	F	4-F	2-Cl	H
Z1.343	CH ₃	H	CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.344	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.345	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-F	2-Cl	H
Z1.346	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-F	2-Cl	H
Z1.347	CH ₃	H	F	F	4-F	2-Cl	H
Z1.348	(CH ₂) ₂		H	H	4-F	2-Cl	H
Z1.349	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.350	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-F	2-Cl	H
Z1.351	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-F	2-Cl	H
Z1.352	H	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.353	CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.354	CH ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.355	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.356	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.347	F	H	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.358	H	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.359	H	H	CH ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.360	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.361	H	H	CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.362	H	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.363	CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.364	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.365	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.366	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.367	F	CH ₃	H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.368	CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.369	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.370	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.371	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.372	CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.373	CH ₂ CH ₃	H	F	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.374	H	H	CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.375	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.376	H	H	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.377	H	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.378	H	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.379	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.380	H	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.381	H	H	F	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.382	CH ₃	H	CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.383	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.384	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.385	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.386	CH ₃	H	F	F	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.387	(CH ₂) ₂		H	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.388	(CH ₂) ₂		CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.389	(CH ₂) ₂		(CH ₂) ₂ CH ₃	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.390	(CH ₂) ₂		CH(CH ₃) ₂	H	4-p-Cl-fenila	2-Cl	H
Z1.391	H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.392	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.393	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.394	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.395	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.396	F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.397	H	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.398	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.399	CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.400	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.401	F	CH ₃	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.402	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.403	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.404	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.405	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.406	H	H	CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.407	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.408	H	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.409	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.410	H	H	F	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.411	CH ₃	H	CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.412	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.413	CH ₃	H	F	F	2-Cl	4-Cl	6-Cl

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.414	(CH ₂) ₂		H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.415	H	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.416	CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.417	CH ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.418	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.419	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.420	F	H	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.421	H	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Z1.422	H	H	CH ₂ CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Z1.423	CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.424	CH ₂ CH ₃	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.425	F	CH ₃	H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.426	CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Z1.427	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃	H	2-F	4-F	6-F
Z1.428	CH ₃	H	F	H	2-F	4-F	6-F
Z1.429	CH ₂ CH ₃	H	F	H	2-F	4-F	6-F
Z1.430	H	H	CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
Z1.431	H	H	CH ₂ CH ₃	CH ₃	2-F	4-F	6-F
Z1.432	H	H	CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Z1.433	H	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Z1.434	H	H	F	F	2-F	4-F	6-F
Z1.435	CH ₃	H	CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Z1.436	CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	F	2-F	4-F	6-F
Z1.437	CH ₃	H	F	F	2-F	4-F	6-F

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.438	(CH ₂) ₂		H	H	2-F	4-F	6-F
Z1.439	CF ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.440	CF ₂ H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.441	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-F
Z1.442	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-Cl
Z1.443	CH ₃	H	H	H	2-Cl	H	6-CH ₃
Z1.444	CH ₂ F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	H
Z1.445	CF ₃	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.446	H	H	H	H	4-OH	H	H
Z1.447	H	H	H	H	4-O-(4'-CF ₃ -fenila)	H	H
Z1.448	H	H	H	H	4-O-(3-Cl,5-CF ₃ -2-piridinil) ₁	H	H
Z1.449	CH ₃	H	H	H	4-O-(3-Cl,5-CF ₃ -2-piridinil)	2-Cl	6-Cl
Z1.450	CH ₃	H	H	H	4-O-(4'-CF ₃ -fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.451	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Br	H
Z1.452	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Br	H
Z1.453	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Br	H
Z1.454	CF ₂ H	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.455	CH ₂ F	H	H	H	2-Cl	4-Cl	6-Cl
Z1.456	CH ₃	H	H	H	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.457	CH ₃	H	F	H	2-Cl	4-Br	6-Cl

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.458	CH ₃	H	CH ₃	H	2-Cl	4-Br	6-Cl
Z1.459	CF ₃	H	H	H	2-Br	4-Br	6-Cl
Z1.460	CF ₃	H	H	H	2-Br	4-Br	6-Cl
Z1.461	CH ₃	H	H	H	4-(2'-Cl-fenila)	2-Cl	H
Z1.462	CH ₃	H	H	H	4-(4'-Cl-fenila)	2-Cl	H
Z1.463	CH ₃	H	H	H	4-(4'-CF ₃ -fenila)	2-Cl	H
Z1.464	CH ₃	H	H	H	4-(4'-OCH ₃ -fenila)	2-Cl	H
Z1.465	CH ₃	H	H	H	4-(3',4'-Cl ₂ -fenila)	2-Cl	H
Z1.466	CH ₃	H	H	H	4-(2'-Cl-fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.467	CH ₃	H	H	H	4-(4'-CF ₃ -fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.468	CH ₃	H	H	H	4-(4'-OCH ₃ -fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.469	CH ₃	H	H	H	4-(3',4'-Cl ₂ -fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.470	CH ₃	H	H	H	4-C≡CSi(CH ₃) ₃	2-Cl	H
Z1.471	CH ₃	H	H	H	4-C≡CH	2-Cl	H
Z1.472	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	2-Cl	H
Z1.473	CH ₃	H	H	H	4-C≡CCH(CH ₂) ₂	2-Cl	H

Comp. No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R _{8a}	R _{8b}	R _{8c}
Z1.474	CH ₃	H	H	H	4-C≡C-(4-Cl- fenila)	2-Cl	H
Z1.475	CH ₃	H	H	H	4-C≡CC(CH ₃) ₃	2-Cl	6-Cl
Z1.476	CH ₃	H	H	H	4- C≡CCH(CH ₂) ₂	2-Cl	6-Cl
Z1.477	CH ₃	H	H	H	4-C≡C-(4-Cl- fenila)	2-Cl	6-Cl
Z1.478	CH ₃	H	H	H	4-CHO	2-Cl	H
Z1.479	CH ₃	H	H	H	4-CH=NOCH ₃	2-Cl	H
Z1.480	CH ₃	H	H	H	4-COCH ₃	2-Cl	H
Z1.481	CH ₃	H	H	H	4- C(CH ₃)=NOCH ₃	2-Cl	H
Z1.482	CH ₃	H	H	H	4-CH ₃	2-CH ₃	6-CH ₃

Tabela 14: Dados Caracterizadores

A Tabela 14 mostra dados de ponto de fusão selecionados e dados de RMN selecionados para os compostos das Tabelas 1 a 13. CDCl₃ foi usado como o solvente para as medições de RMN, a menos que de outro modo indicado. Se uma mistura de solventes estava presente, esta é indicada como, por exemplo: CDCl₃/d₆-DMSO). Não houve tentativa de listar todos os dados caracterizadores em todas as classes.

Na Tabela 14 e em todas as descrições a seguir, as temperaturas são dadas em graus Celsius; "RMN" significa espectro de ressonância magnética nuclear; MS representa espectro de massas; "%" é percentagem em peso, a menos que concentrações correspondentes estejam indicadas em outras unidades: As seguintes abreviaturas são usadas em todo este relatório descritivo:

p.f. =	ponto de fusão	p.e. =	ponto de ebulição
s =	singleto	br =	amplo
d =	duplete	dd =	duplete de dupletos
t =	triplete	q =	quarteto
m =	multiplete	ppm =	partes por milhão

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
1.001	2,86 (t, 2H), 3,64 (q, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,40 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,85 (s, 1H).	314/316	líquido
1.002	1,18 (d, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,37 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,90 (s, 1H).	328/330	105-112
1.036	1,11 (m, 1H), 1,44 (q, 3H), 2,35 (q, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,08 (s, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,70 (s, 1H).	326/328	127
1.196	3,00 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,36 (t, 1H), 6,79 (t, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,39 (d, 1H).	348/350/352	líquido
1.997	1,25 (d, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,21 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).	362/364/366	157
1.198	1,004 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,84 (s, 1H)	376/378/380	138-140
1.199	0,9 (t, 3H), 1,4 (m, 4H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 6,14 (sbr, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,1 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,83 (s, 1H)	390/392/394	108-109
1.202	1,28 (d, 3H), 3,56-3,64 (m, 2H + 1H), 3,83 (s, 3H), 6,37 (t, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).	362/364/366	líquido

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
1.204	0,88 (t, 3H), 1,18-1,31 (m, 2H), 1,56-1,75 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 6,18 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,83 (s, 1H).	390/392/394	líquido
1.205	0,80 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,92 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 6,03 (t, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,81 (s, 1H).	390/392/394	líquido
1.206	3,62-3,75 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,03-4,15 (m, 1H), 5,87 + 5,99 (dd, 1H), 6,67 (t, 1H), 6,82 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,91 (s, 1H).	366/368/370	líquido
1.207	1,37 (s, 6H), 3,14 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 5,97 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,98 (dxd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).	376/378/380	resina
1.221	1,82+1,87 (2s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,73 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,86 (s, 1H).	380/382/384	sólido
1.231	0,88-0,99 (m, 4H, 2xCH ₂), 3,18 (s, 3H, CH ₃), 3,86 (s, 3H, N-CH ₃), 6,45 (t, 1H, NH), 6,76 (t, 1H, CHF ₂), 7,13 (m, 1H, Ar-H), 7,22 (d, 1H, Ar-H), 7,40 (d, 1H, Ar-H), 7,86 (s, 1H, Pirazol-H).	374/376/378	165-168
1.235	2,86 (t, 2H), 3,61 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,39 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).	348/350/352	líquido
1.275	1,21 (d, 3H), 2,84-2,86 (dd*dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,36-4,42 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).	346	146-148

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
1.392	1,24 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,88 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,78 (t, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,70 (s, 1H).	396/398/400	140-143
1.416	1,24 (d, 3H), 3,87 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,41 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 7,82 (s, 1H).	348	sólido
1.441	1,26 (d, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 4,52 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,77 (s, 1H).	346/348/350	resina
1.442	1,25 (d, 3H), 3,05 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,58 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,8 (t, 1H), 7,01 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,67 (s, 1H).	362/364/366	goma
1.443	1,2 (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 6,9 (t, 1H), 7,04 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,79 (s, 1H).	342/344	93-95
1.446	2,80 (t, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,79 (t, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,85 (s, 1H).	296	resina
1.448	2,94 (t, 2H), 3,69 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,94 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,58 (s, 1H).	475/477	resina
1.451	1,2 (d, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,43 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,72 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,78 (s, 1H).	406/408/410	183-184
1.461	1,24 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,27 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,78 (s, 1H).	438/437/442	120-121

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
1.462	1,22 (d, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,05-7,44 (m, 6H), 7,45 (d, 1H), 7,8 (s, 1H).	438/440/442	96-98
1.463	1,21 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 6,20 (t, 1H), 6,74 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,58 (m, 5H) 7,8 (s, 1H)	472/474/476	128-130
1.464	1,21 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,43 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,19-7,42 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 7,8 (s, 1H).	433,93	resina
1.465	1,21 (d, 3H), 2,90-3,02 (dd*dd, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 6,2 (s, 1H), 6,75 (t, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,78 (s, 1H).	472/474/476	126-128
1.482	1,10 (d, 3h), 2,17 (d, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,65 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,24-4,33 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,85 (s, 1H).	337	120-121
2.001	2,87 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,06 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,87 (s, 1H).	332/334	líquido
2.157	2,94 (t, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,05 (t, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,90 (s, 1H).	408/410	158-162
2.196	3,01 (t, 2H), 3,66 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,05 (t, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,89 (s, 1H).	366/368/370	líquido
2.197	1,25 (d, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,46 (m, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,18 (dxdd, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).	380/382/384	152-154

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
2.198	0,935 (t, 3H), 1,47 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,26 (m, 1H), 5,76 (d, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,77 (s, 1H).	394/396	119-120
2.199	0,87 (t, 3H), 1,41-1,50 (m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,35 (m, 1H), 5,74 (d, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,76 (s, 1H).	408/406	104/105
2.206	3,60-3,71 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,03-4,16 (m, 1H), 5,87+5,98 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,93 (s, 1H).	384/386/388	líquido
2.235	2,85 (t, 2H), 3,61 (q, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,88 (s, 1H).	366/368/370	sólido
3.197	1,28 (d, 3H), 2,71 (s, 3H), 3,96 (ddxddd, 2H), 4,44 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 7,19 (s, 3H), 7,38 (s, 1H).	397/399/401	140-141
3.198	0,985 (t, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 5,92 (md, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,37 (s, 1H).	411	140-143
3.199	0,94 (t, 3H), 1,45 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,01 (dd, 1H), 4,37 (m, 1H), 5,88 (sbr, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,37 (s, 1H).	425/423	149-150
3.200	1,03 (d, 6H), 1,96 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,81-2,84 (dd, 1H), 2,98-3,03 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,95 (d, 1H), 7,17 (s, 2H), 7,35 (s, 1H).	425/427/429	185-186
3.212	1,28 (dd, 3H), 1,31 (dd, 3H), 2,73 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (d, 1H).	412/414/416	semisólido

Composto N°	Dados de RMN ¹ H: ppm (multiplicidade/número de Hs)	MS [M+H]=	p.f. (°C)
5.197	1,22 (d, 3H), 2,95 (ddxdd, 2H), 3,63 (s, 3H), 4,44 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,33 (d, 1H).	379/381/383	115-116
5.198	0,99 (t, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,33 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,9 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,34 (s, 1H).	393/395/396,9	160-162
5.199	0,85 (t, 3H), 1,25-1,49 (m, 4H), 2,79 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 4,35 (m, 1H), 5,75 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,28 (d, 1H).	407/409	143-144
Z1.197 base livre		204/206/208	líquido
Z1.206 HCl-sal		208/210/212	sólido
Z1-216 HCl-sal		222/224/226	sólido
Z1.221 HCl-sal	(DMSO): δ 8,44 (sbr, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 3,55 (m, 2H), 1,85 (d, 3H), J = 28 Hz)	222/224/226	152-155
Z1.231 base livre		216/218/220	líquido
Z1.451 base livre	1,25 (d, 3H), 2,95 (dd, 2H), 3,2 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,5 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H).	248/250/252	líquido

EXEMPLOS DE FORMULAÇÃO PARA COMPOSTOS DE FÓRMULA I:

Exemplos de Formulação a seguir servem para ilustrar a invenção e referem-se à fabricação de composições que compreendem os compostos de fórmula I, tais como os compostos das tabelas 1 a 12. Os mesmos Exemplos de Formulação podem ser usados para preparar as composições que compreendem os compostos de fórmula IA, tais como os compostos descritos na tabela 15.

Exemplos F-1.1 a F-1.3: Concentrados emulsificáveis

Componentes	F-1.1	F-1.2	F-1.3
composto das Tabelas 1 a 12	25%	40%	50%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	5%	8%	6%
éter de polietileno glicol de óleo de mamona (36 unidades em mol de etilenóxi)	5%	-	-
éter de tributilfenolpolietileno glicol (30 unidades em mol de etilenóxi)	-	12%	4%
Cicloexanona	-	15%	20%
mistura de xileno	65%	25%	20%

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

Exemplo F-2: Concentrado Emulsificável

Componentes	F-2
composto das Tabelas 1 a 12	10%
éter octilfenolpolietileno glicol (4 a 5 unidades em mol de etileno)	3%
dodecilbenzenossulfonato de cálcio	3%
éter poliglólico de óleo de mamona (36 unidades em mol de etilenóxi)	4%
Cicloexanona	305
mistura de xileno	50%

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

Exemplos F-3.1 a F-3.4: Soluções

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
composto das Tabelas 1 a 12	80%	10%	5%	95%
éter monometílico de propileno glicol	20%	-	-	-
propileno glicol (massa molecular relativa: 400 unidades de massa atômica)	-	70%	-	-
N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
benzina (faixa de ponto de ebulição:	-	-	94%	-

Componentes	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
160-190°C)				

As soluções são adequadas para uso na forma de microgotas.

Exemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Componentes	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
composto das Tabelas 1 a 12	5%	10%	8%	21%
caulim	94%	-	79%	54%
ácido silícico altamente disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

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

Exemplos F-5.1 e F-5.2: Poeiras

Componentes	F-5.1	F-5.2
composto das Tabelas 1 a 12	2%	5%
ácido silícico altamente disperso	1%	5%
Talco	97%	-
Caulim	-	-90%

Prontas para uso, as poeiras são obtidas misturando-se intimamente todos os componentes.

Exemplos F-6.1 a F-6.3: Pós molháveis

Componentes	F-6.1	F-6.2	F-6.3
composto das Tabelas 1 a 12	25%	50%	75%
lignina-sulfonato de sódio	5%	5%	-
lauril-sulfato de sódio	35	-	5%
Diisobutilnaftaleno sulfonato de sódio	-	6%	10%
éter de octilfenolpolietileno glicol (7 a 8 unidades em mol de etilenóxi)	-	2%	-
ácido silícico altamente disperso	5%	10%	10%
Caulim	62%	27%	-

Todos os componentes são misturados e a mistura é inteiramente triturada em um moinho adequado para produzir pós molháveis que po-

dem ser diluídos com água para formação de suspensões de qualquer concentração desejada.

Exemplo F7: Concentrado escoável para tratamento de semente

Composto de Tabelas 1 a 12	40%
Propileno glicol	5%
Copolímero de butanol PO/EO	2%
Triestirenofenol com 10 a 20 mols de EO	2%
1,2-benzisotiazolin-3-ona (na forma de uma solução a 20% em água)	0,5%
Sal de cálcio de pigmento de monoazo	5%
Óleo de silicone (na forma de uma emulsão a 75% em água)	0,2%
Água	45,3%

O ingrediente ativo finamente dividido é intimamente misturado com os adjuvantes, dando um concentrado para suspensão, do qual suspensões de qualquer diluição desejada podem ser obtidas com água. Usando tais diluições plantas vivas, bem como material de propagação de planta, podem ser tratadas e protegidas contra infestação por microrganismo, por pulverização, jorrimento ou imersão.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS: AÇÕES FUNGICIDAS

Exemplo B-1: Ação contra *Podosphaera leucotricha* maçã (Bolor em pó na maçã)

Mudas de macieiras de 5 semanas de idade cv. McIntosh são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia depois da aplicação, as macieiras são inoculadas por agitação das plantas infectadas com bolor em pó de maçã acima das plantas de teste. Depois de um período de incubação de 12 dias a 22°C e 60% de umidade sob regime de luz de 14/10 horas (claro/escuro), a incidência da doença é avaliada. Os compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mos-

tram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-2: Ação contra *Venturia inaequalis*/maçã (Sarna na maçã)

Mudas de macieiras de 4 semanas de idade cv. MacIntosh são tratadas com o composto de teste formulado (0,02%) em uma câmara de pulverização. Um dia depois da aplicação, as macieiras são inoculadas por borrifação em uma suspensão de esporos (4×10^5 conídias/mL) sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% de umidade relativa, as plantas são colocadas, por 4 dias a 21°C e 60% de umidade relativa, em uma estufa. Depois de um outro período de incubação de 4 dias, as 21°C e 95% de umidade relativa, a incidência da doença é avaliada. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-3: Ação contra *Erysiphe graminis*/cevada (Bolor em pó sobre cevada)

Plantas de cevada de 1 semana de idade cv. Express são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% do ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia depois da aplicação, as plantas de cevada são inoculadas por agitação do bolor em pó sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 6 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 60% de umidade relativa em uma estufa, a incidência da doença é avaliada. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-4: Ação contra *Botrytis cinerea*/maçã (Botrite em frutas de maçã)

Na fruta maçã cv. Golden Delicious são feitos três furos e cada

um preenchido com 30 μL de gotas do composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo). Duas horas depois da aplicação, 50 μL de uma suspensão de esporos de *B. cinerea* (4×10^5 conídias/mL) são pipetadas sobre os locais de aplicação. Depois de um período de incubação de 7 dias a 22°C em uma câmara de crescimento, a incidência da doença é avaliada. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-5: Ação contra *Botrytis cinerea*/toronja (Botrite em toronjas)

Mudas de toronja de 5 semanas de idade cv. Gutedel são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% do ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias depois da aplicação, as plantas de toronja são inoculadas por pulverização de uma suspensão de esporos (1×10^6 de conídias/mL) sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% de umidade relativa em uma estufa, a incidência da doença é avaliada. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

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

Tomateiros de 4 semanas de idade cv. Roter Gnom são tratados com o composto de teste formulado (0,02% do ingrediente) em uma câmara de pulverização. Dois dias depois da aplicação, os tomateiros são inoculados por pulverização de uma suspensão de esporos (1×10^5 de conídias/mL) nas plantas de teste. Depois de um período de incubação de 4 dias a 20°C e 95% de umidade relativa em uma câmara de crescimento, a incidência da doença é avaliada. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198,

1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-7: Ação contra *Pyrenophora teres*/cevada (Mancha reticular em cevada)

Plantas de cevada de 1 semana de idade cv. Express são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% do ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias depois da aplicação, as plantas de cevadas são inoculadas por pulverização de uma suspensão de esporos (3×10^4 de conídias/mL) sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 2 dias, a 20°C e 95% de umidade relativa, as plantas são mantidas por 2 dias a 20°C e 60% de umidade relativa, em uma estufa. A incidência da doença é avaliada 4 dias depois inoculação. Os Compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-8: Ação contra *Septoria tritici*/trigo (manchas foliares de Septoria em trigo)

Plantas de trigo de 2 semanas de idade cv. Riband são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia depois da aplicação, as plantas de trigo são inoculadas por pulverização de um suspensão de esporos (10×10^5 de conídias/mL) sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 1 dia a 23°C e 95% de umidade relativa, as plantas são mantidas por 16 dias a 23°C e 60% de umidade relativa em uma estufa. A incidência da doença é avaliada 18 dias depois da inoculação. Os compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451,

1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

Exemplo B-9: Ação contra *Uncinula necator*/toronja (bolor em pó sobre toronja)

Mudas de toronja de 5 semanas de idade cv. Gutedel são tratadas com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Um dia depois da aplicação, as plantas de toronja são inoculadas por agitação das plantas infectadas com bolor em pó de toronja acima das plantas de teste. Depois de um período de incubação de 7 dias a 26°C e 60% de umidade relativa, sob regime de luz de 14/10 horas claro/escuro) a incidência da doença é avaliada. Os compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

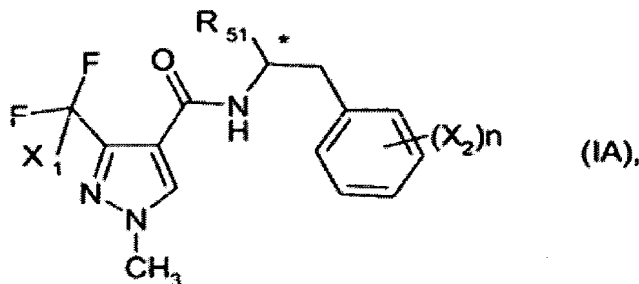
Exemplo B-10: Ação contra *Alternaria solani*/tomate (míldio precoce sobre tomates)

Tomateiros de 4 semanas de idade cv. Roter Gnom são tratados com o composto de teste formulado (0,02% de ingrediente ativo) em uma câmara de pulverização. Dois dias depois da aplicação, os tomateiros são inoculados por pulverização de uma suspensão de esporos (2×10^5 de conídios/mL) sobre as plantas de teste. Depois de um período de incubação de 3 dias a 20°C e 95% de umidade relativa em uma câmara de crescimento, a incidência da doença é avaliada. Os compostos 1.001, 1.002, 1.036, 1.196, 1.197, 1.198, 1.199, 1.202, 1.204, 1.205, 1.206, 1.207, 1.216, 1.221, 1.231, 1.235, 1.275, 1.392, 1.416, 1.441, 1.442, 1.443, 1.446, 1.448, 1.451, 1.461, 1.462, 1.463, 1.464, 1.465, 1.482, 2.001, 2.157, 2.196, 2.197, 2.198, 2.199, 2.206, 2.235, 3.197, 3.198, 3.199, 3.200, 3.212, 5.197, 5.198 e 5.199 mostram boa atividade neste teste (<20% de infestação).

A presente invenção refere-se ainda a novas etil amidas optica-

mente ativas tendo atividade microbicida, em particular atividade fungicida; a composições que compreendem esses compostos; e a seu uso em agricultura ou horticultura para controlar ou prevenir infestação de plantas por micro-organismos fitopatogênicos, preferivelmente fungos.

A presente invenção proporciona assim um composto da fórmula IA



em que R_{51} é C_1 - C_3 alquila, CF_3 ou CF_2H ; X_1 é hidrogênio ou flúor; n é 2 ou 3; cada X_2 é independentemente um outro cloro, bromo, flúor, CH_3 ou CF_3 ; tendo atividade óptica $[\alpha]_D$ de mais que 0° quando dissolvido em um solvente quiral.

Os grupos alquila que ocorrem nas definições dos substituintes podem ser de cadeia linear ou ramificada e são, por exemplo, metila, etila, n-propila ou iso-propila.

Os compostos de fórmula IA têm um átomo de carbono quiral, que é indicado na estrutura mostrada acima por um asterisco.

Os compostos de fórmula IA podem ocorrer como (+)-enantiômeros enantiomericamente puros (excesso enantiomérico (ee) >99%) ou como misturas dos (+)- e (-)-enantiômeros tendo um excesso enantiomérico do (+)-enantiômero.

Ambos os enantiômeros podem ser claramente distinguidos por sua atividade óptica $[\alpha]_D$ quando dissolvidos em um solvente aquiral: um tem atividade óptica maior que 0° (o (+)-composto de acordo com a invenção) e um tem atividade óptica $[\alpha]_D$ menor que 0° (o (-)-composto de acordo com a invenção).

Foi verificado que os (+)-compostos têm atividade microbicida superior que os (-)-compostos ou que as misturas racêmicas de ambos os

compostos.

A invenção proporciona preferivelmente os compostos da fórmula IA, em que X_1 é hidrogênio.

A invenção preferivelmente proporciona compostos da fórmula IA, em que pelo menos um substituinte X_2 está localizado na posição *orto* no anel fenila.

A invenção proporciona preferivelmente compostos da fórmula IA, em que cada X_2 é cloro. Em uma modalidade da invenção n é 2. Em uma outra modalidade da invenção n é 3.

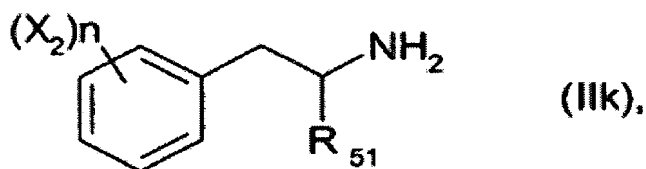
Em uma modalidade da invenção R_{51} é metila. Em uma outra modalidade da invenção R_{51} é etila. Em uma outra modalidade da invenção R_{51} é CF_3 .

A invenção proporciona preferivelmente compostos da fórmula IA com um excesso do (+)-enantiômero de pelo menos 50%.

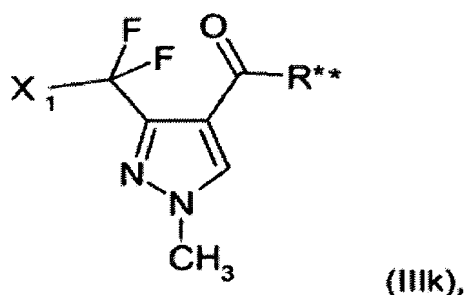
A invenção proporciona preferivelmente um composto de fórmula IA com um excesso enantiomérico do (+)-enantiômero de pelo menos 75%.

Em uma modalidade da invenção, o composto da fórmula IA é um (+)-enantiômero puro.

Os compostos de fórmula IA podem ser preparados por reação de um composto racêmico de fórmula IIk (que pertence ao grupo dos compostos de fórmula II acima):



no qual R_{51} , X_2 e n são como definidos sob a fórmula IA e em que o dito composto da fórmula IIk tem uma atividade óptica $[\alpha]_D$ de 0° quando dissolvido em um solvente aquiral, com um composto de fórmula IIIk (que pertence ao grupo de compostos de fórmula IIA acima)

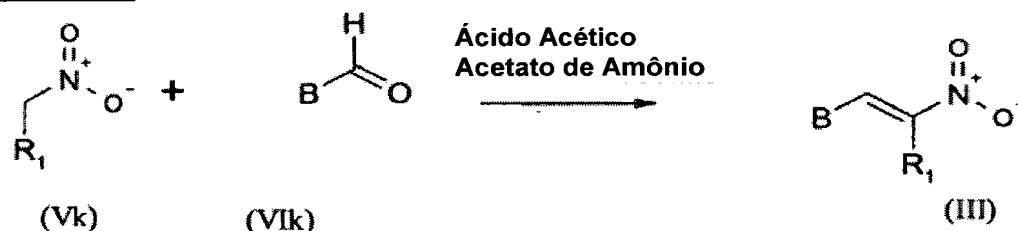


na qual X_1 é como definido para a fórmula IA, e R^{**} é halogênio, hidróxi ou C_{1-6} alcóxi, preferivelmente cloro, de modo a formar um composto racêmico de fórmula IA, seguido por resolução deste composto racêmico de fórmula IA por cromatografia usando uma fase estacionária quiral adequada. Um exemplo de uma fase estacionária quiral adequada é dada no Exemplo P15 b).

A reação entre os compostos de fórmulas IIk e IIIk pode ser efetuada conforme descrição para a reação dos compostos II e IIIA acima.

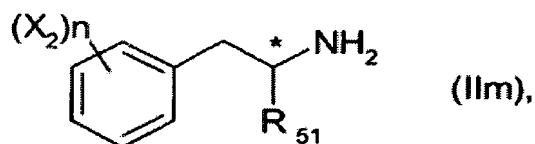
Intermediários racêmicos da fórmula IIk podem ser preparados de acordo com o esquema de reação 1 acima em analogia com o esquema de reação. Além disso, os intermediários da fórmula III podem ser também preparados de acordo com o seguinte esquema de reação 12.

Esquema 12:



Nitroalquenos da fórmula III, na qual B e R_1 são como definidos para a fórmula I, podem ser preparados pela reação de um nitroalqueno de fórmula Vk, na qual R_1 é como definido para a fórmula I, com um composto de carbonila de fórmula (VIk), na qual B é como definido para a formula I, em presença de ácido acético e acetato de amônio a temperaturas entre a temperatura ambiente e a temperatura de refluxo.

Os compostos de fórmula IA podem ser preparados alternativamente por reação de um composto de fórmula IIIm



na qual R_{51} , X_2 e n são como definidos para a fórmula IA e em que o dito composto de fórmula IIIm tem atividade ótica $[\alpha]_D$ maior que 0° quando dissolvido em um solvente aquiral; com um composto de fórmula IIk conforme descrito acima. Os ditos intermediários da fórmula IIIm podem ser preparados pela resolução dos intermediários racêmicos de fórmula IIk por cromatografia usando uma fase estacionária quiral adequada. Intermediários da fórmula IIIm são novos e foram desenvolvidos especificamente para a preparação dos compostos de fórmula IA. Por conseguinte, esses intermediários formam também parte da matéria da invenção.

Os compostos da fórmula IIIK pertencem ao grupo de compostos de fórmula IIIA, eles são também conhecidos e alguns deles estão comercialmente disponíveis. Eles podem ser preparados analogamente conforme descrição, por exemplo, em WO 93/11117. Os compostos de fórmula Vk e Vlk são conhecidos e são comercialmente disponíveis e podem ser preparados de acordo com os métodos conhecidos da técnica.

Foi agora constatado que os compostos de fórmula IA têm, para finalidade prática, um espectro bastante vantajoso de atividades para proteger plantas úteis contra doenças que são causadas por micro-organismos patogênicos, tais como fungos, bactérias ou vírus.

A invenção refere-se a um método para controlar ou prevenir infestação de plantas úteis por microorganismos fitopatogênicos, em que um composto de fórmula IA é aplicado como ingrediente ativo às plantas, às partes destas ou ao local destas. Os compostos de fórmula IA de acordo com a invenção são distinguidos pela excelente atividade em taxas baixas de aplicação, por serem bem tolerados por plantas e por serem ambientalmente seguros. Eles têm propriedades curativas, preventivas e sistêmicas úteis e são usados para protegerem várias plantas úteis. Os compostos de fórmula IA podem ser usados para inibir ou exterminar as doenças que ocorrem nas plantas ou nas partes das plantas (fruta, florações, folhas, caules, tubércu-

los, raízes) de colheitas diferentes, enquanto ao mesmo tempo protegem, por exemplo, aquelas partes das plantas que crescem mais tarde, de micro-organismos fitopatogênicos.

É também possível usar compostos de fórmula IA como agentes de adubação para o tratamento de material de propagação da planta, em particular de sementes (fruta, tubérculos, grãos) e estaquias de plantas (por exemplo, arroz), para a proteção contra infecções fúngicas bem como contra fungos fitopatogênicos que ocorrem no solo.

Além disso, os compostos de fórmula IA, de acordo com a invenção, podem ser usados para controlar fungos em áreas relacionadas, por exemplo, na proteção de materiais técnicos, incluindo madeira e produtos técnicos relacionados à madeira, na armazenagem de alimentos ou no controle da higiene.

Os compostos de fórmula IA são, por exemplo, eficazes contra os fungos fitopatogênicos das seguintes classes: Fungos imperfeitos (por exemplo, Botrite, Piriculária, Helmintosporio, Fusário, Septória, Cercospora e Alternaria) e Basidiomicetos (e.g. Rhizoctonia, Hemileia, Puccinia). Adicionalmente, eles são também eficazes contra classes de Ascomicetos (por exemplo, Venturia e Erisiphe, Podosfera, Monilinia, Uncinula) e das classes de Oomicetos contra doenças (por exemplo, Fitoftora, Fítio, Plasmopara). Foi também observada uma atividade notável contra doenças de bolor em pó (*Uncinula necator*). Além disso, os novos compostos de fórmula IA são eficazes contra bactérias fitopatogênicas e vírus (por exemplo, contra a espécie *Xanthomonas*, a espécie *Pseudomonas*, *Erwinia amylovora* bem como contra vírus do mosaico do tabaco). Foi observada boa atividade contra ferrugem da soja asiática (*Phakopsora pachyrhizi*).

Dentro do escopo da invenção, plantas úteis para serem protegidas compreendem tipicamente os seguintes aspectos: cereal (trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho, sorgo e espécies relacionadas); beterraba (beterraba para açúcar e beterraba para forragem); romãs, drupas e fruta macia (maçãs, pêras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos, framboesas e amoras-pretas); plantas leguminosas (feijões, lentilhas, ervi-

lhas, soja); plantas oleosas (colza, mostarda, papoula, azeitonas, girassóis, coco, plantas de mamona, fruta do cacau, plantas leguminosa-papilionáceas); pepineiros (abóboras, pepinos, melões); plantas de fibra (algodão, linhaça, cânhamo, juta); fruta cítrica (laranjas, limões, pomelo, bergamotas); vegetais (espinafre, alface, aspargo, repolhos, cenouras, cebolas, tomates, batatas, páprica); lauráceas (abacate, canela, cânfora) ou plantas tais como tabaco, amêndoas, café, berinjelas, cana-de-açúcar, chá, pimenta, uvas, lúpulos, bananas e seringueiras, bem como plantas ornamentais.

Os compostos de fórmula IA podem ser usados na forma não-modificada ou, preferivelmente, juntos com veículos e adjuvantes convencionalmente empregados na técnica de formulação. Portanto, a invenção refere-se também a composições para controle e proteção contra micro-organismos fitopatogênicos, compreendendo um composto de fórmula IA e um veículo inerte, e a um método para controlar ou prevenir infestação de plantas úteis por micro-organismos fitopatogênicos, em que uma composição, compreendendo um composto de fórmula IA como ingrediente ativo e um veículo inerte é aplicada às plantas, às partes das plantas ou ao local delas.

Outras características das composições compreendendo os compostos de fórmula IA, seus métodos de aplicação e suas taxas de uso são conforme descritas para as composições que compreendem os compostos de fórmula I acima. Para uso no método de acordo com a invenção, os compostos de fórmula IA podem ser convertidos nas formulações usuais descritas, por exemplo, soluções, emulsões, suspensões, poeiras, pós, pastas e grânulos. A forma de uso dependerá do propósito pretendido particular; em cada caso, uma distribuição delgada e uniforme do composto de fórmula IA deve ser assegurada..

Os compostos de fórmula IA podem ser também usados em combinação com glifosato, conforme descrito para os compostos de fórmula I acima. Os ditos métodos de uso de compostos de fórmula IA em combinação com glifosato são particularmente eficazes contra os organismos fitopatogênicos do reino dos Fungos, sub-reino *Basidiomycot*, classe *Uredinomy-*

cetes, subclasse *Uredinomycetidae* e a ordem *Uredinales* (usualmente referido como ferrugens). Espécies de ferrugem tendo um grande impacto na agricultura incluem aqueles da família *Phakopsoraceae*, particularmente aqueles do gênero *Phakopsora*, por exemplo, *Phakopsora pachyrhizi*, que é também referido com ferrugem da soja asiática, e aqueles da família *Pucciniaceae*, particularmente aqueles do gênero *Puccinia* tal como *Puccinia graminis*, também conhecido como ferrugem de caule ou ferrugem preta, que é uma doença problemática em colheitas de cereais e *Puccinia recôndita*, também conhecida como ferrugem marrom.

Uma modalidade do dito método é um método para proteger colheitas de plantas úteis contra o ataque por um organismo fitopatogênico e/ou o tratamento de colheitas de plantas úteis infestadas por um organismo fitopatogênico, o dito método compreende aplicar simultaneamente glifosato, incluindo sais ou ésteres destes, e pelo menos um composto de fórmula IA, que tem atividade contra o organismo fitopatogênico a pelo menos um membro selecionado do grupo que consiste na planta, uma parte da planta e ao local da planta.

Surpreendentemente, foi agora verificado que os compostos de fórmula IA, ou um sal farmacêutico destes, descritos acima têm também um espectro de vantagem de atividade para o tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em um animal.

De acordo de com a presente invenção, é proporcionado o uso de um composto de fórmula IA na fabricação de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana em um animal. É também proporcionado o uso de um composto de fórmula IA como um agente farmacêutico. É também proporcionado o uso de um composto de fórmula IA como um agente antimicrobiano no tratamento de um animal. De acordo de com a presente invenção é também proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo como ingrediente ativo um composto de fórmula IA, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Essa composição pode ser usada para o tratamento e/ou prevenção da infecção antimicrobiana em um animal. Essa com-

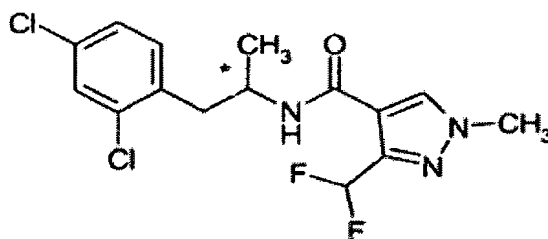
posição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para administração oral, tais como comprimido, pastilhas, cápsulas duras, suspensões aquosas, suspensões oleosas, emulsões, pós dispersáveis, grânulos dispersáveis, xaropes e elixires. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para aplicação tópica, tal como um spray, um creme ou loção. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar em uma forma adequada para administração parenteral, por exemplo, injeção. Alternativamente, essa composição farmacêutica pode estar na forma para inalação, tal como um spray aerossol.

Os compostos de fórmula IA são eficazes contra espécies microbianas capazes de causarem uma infecção microbiana em um animal. Exemplos de tais espécies microbianas são aquelas que provocam Aspergilose tais como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* e *A. niger*; aquelas que causam Blastomicose tal como *Blastomyces dermatitidis*; aquelas que causam Candidíase, tais como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. lusitanae*; aquelas que causam Coccidioidomicose tal como *Coccidioides immitis*; aquelas que causam Criptococose tal como *Cryptococcus neoformans*; aquelas que causam Histoplasmose tal como *Histoplasma capsulatum* e aqueles que causam Zigomicose tal como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus arrhizus*. Outros exemplos são da espécie Fusário tal como *Fusarium oxysporum* e a espécie Scedosporium tais como *Scedosporium agiospermum* e *Scedosporium prolificans*. Ainda outros exemplos são as espécies, *Microsporum*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Mucor*, *Sporothrix*, *Phialophora*, *Cladosporium*, *Petriellidium*, *Paracoccidioides* e *Histoplasma*.

Os seguintes Exemplos, não limitativos, ilustram este aspecto da invenção em grandes detalhes sem limitá-la.

Exemplos de Preparação:

Exemplo P15: Preparação de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Preparação de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (Composto A1.01):

[2-(2,4-Diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido 3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico racêmico (480 mg, preparado conforme descrito no Exemplo P2) foi dissolvido em n-hexano/isopropanol 3:1 (v/v), 72 mL. A solução foi purificada em Chiralpak AD[®] (Lote N° AD00CM-BF001 Daicel Japan, dimensão: 500 nm x 50 mm, tamanho de partícula: 20 µm, taxa de fluxo: 30 mL/min) usando n-hexano/isopropanol 7:3 (v/v) como eluente em cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Para a separação do material todo, corridas de 8 mL cada (53 mg do racemato) foram separadas na coluna. A detecção dos compostos foi realizada em um detector de UV em 210 nm. Amostras enantioméricas puras (ee > 99%) checadas por HPLC analítico (Chiralpak AD00CE-CH017, Daicel) foram combinadas e o solvente foi evaporado.

Dados de rotação óptica foram coletados em um Polarímetro Perkin Elmer 241 (compostos foram dissolvidos em CHCl₃, a temperatura é dada em graus Celsius; "c" representa a concentração em g/mL, o comprimento do percurso óptico foi de 10 cm).

Composto A1.01, (+)-composto:

116 mg de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico foi obtido na forma de um sólido (Chiralpak AD00CE-CH017), Daicel, n-hexano/isopropanol 85:15; Tempo de retenção: 10,34 minutos): $[\alpha]^{23}_D = +50$ (c 4,9, CHCl₃).

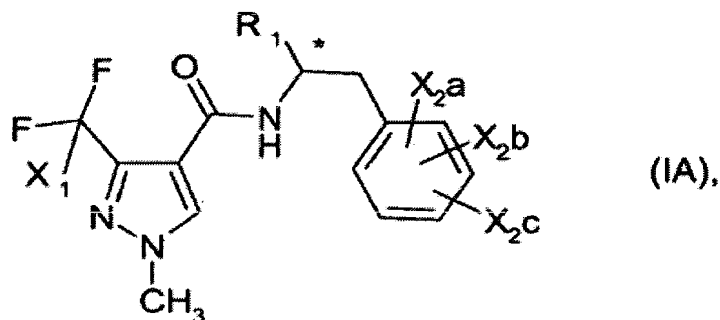
Exemplo Comparativo: (-)-análogo do composto A1.01

174 mg de [2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico foram obtidos na forma de um sólido (Chiralpak AD00CE-CH017), Daicel, n-hexano/isopropanol 85:15;

Tempo de retenção: 7,80 minutos): $[\alpha]^{23}_D = +50$ (c 4,4, CHCl_3).

Tabela 15: Compostos de fórmula IA

A invenção é ainda ilustrada pelos compostos individuais preferidos de fórmula (IA) listados abaixo na Tabela 15.



O valor de $[\alpha]^{23}_D$ é medido dissolvendo os composto de fórmula IA em clorofórmio e medindo-se usa atividade óptica em $\lambda=589$ nm e 23°C com um comprimento de percurso óptico de 10 cm. "c" representa concentração que é medida em g/mL.

Tabela 15:

Comp. No.	X_1	R_1	X_{2a}	X_{2b}	X_{2c}	$[\alpha]^{23}_D$
A1.01	H	CH_3	2-Cl	4-Cl	H	+ 50 c = 4.9
A1.02	H	CH_3	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
A1.03	H	CH_3	2-Cl	6-Cl	H	-
A1.04	H	CH_3	2-Cl	6- CH_3	H	-
A1.05	H	CH_3	2-Cl	6- CF_3	H	-
A1.06	H	CH_3	2-Cl	6-Cl	4- CF_3	-
A1.07	H	CH_3	2-Cl	6-Cl	4- CH_3	-
A1.08	H	CH_3	2-Cl	6-Cl	4-Br	-
A1.09	F	CH_3	2-Cl	4-Cl	H	-
A1.10	F	CH_3	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
A1.11	F	CH_3	2-Cl	6-Cl	H	-

Comp. No.	X ₁	R ₁	X _{2a}	X _{2b}	X _{2c}	[α] ²³ _D
A1.12	F	CH ₃	2-Cl	6-CH ₃	H	-
A1.13	F	CH ₃	2-Cl	6-CF ₃	H	-
A1.14	F	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	-
A1.15	F	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CH ₃	-
A1.16	F	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Br	-
A1.17	H	C ₂ H ₅	2-Cl	4-Cl	H	-
A1.18	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
A1.19	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	H	-
A1.20	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-CH ₃	H	-
A1.21	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-CF ₃	H	-
A1.22	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	-
A1.23	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-CH ₃	-
A1.24	H	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-Br	-

Tabela 16: Compostos de Fórmula IIIn

A invenção é ainda ilustrada pelos compostos individuais preferidos de fórmula (IIIn) listados abaixo na Tabela 16.

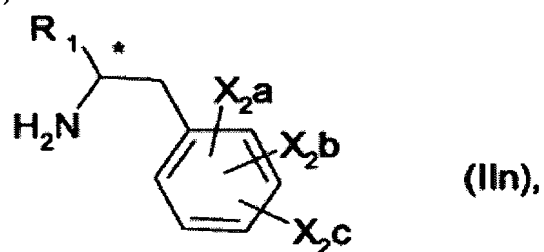


Tabela 16:

Comp. No.	R ₁	X _{2a}	X _{2b}	X _{2c}	[α] ²³ _D
Z2.01	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	-
Z2.02	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
Z2.03	CH ₃	2-Cl	6-Cl	H	-
Z2.04	CH ₃	2-Cl	6-CH ₃	H	-
Z2.05	CH ₃	2-Cl	6-CF ₃	H	-
Z2.06	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	-
Z2.07	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CH ₃	-
Z2.08	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Br	-
Z2.09	CH ₃	2-Cl	4-Cl	H	-
Z2.10	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
Z2.11	CH ₃	2-Cl	6-Cl	H	-
Z2.12	CH ₃	2-Cl	6-CH ₃	H	-
Z2.13	CH ₃	2-Cl	6-CF ₃	H	-
Z2.14	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	-
Z2.15	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-CH ₃	-
Z2.16	CH ₃	2-Cl	6-Cl	4-Br	-
Z2.17	C ₂ H ₅	2-Cl	4-Cl	H	-
Z2.18	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-Cl	-
Z2.19	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	H	-
Z2.20	C ₂ H ₅	2-Cl	6-CH ₃	H	-
Z2.21	C ₂ H ₅	2-Cl	6-CF ₃	H	-
Z2.22	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-CF ₃	-
Z2.23	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-CH ₃	-
Z2.24	C ₂ H ₅	2-Cl	6-Cl	4-Br	-

EXEMPLOS BIOLÓGICOS: AÇÕES FUNGICIDAS

Exemplo B-11: Ação contra *Botrytis cinerea* – ensaio de crescimento fúngico

Conídias do fungo provenientes de armazenagem criogênica foram diretamente misturadas no caldo de nutrientes (caldo de batata e dextrose – PDB). Depois de colocar uma solução (DMSO) dos compostos de teste em uma placa de microtítulo (formato de 96 cavidades), o caldo de nutrientes contendo os esporos fúngicos foi adicionado. As placas de teste foram incubadas a 24°C e a inibição do crescimento foi determinada por fotometria depois de 48 a 72 horas. A atividade de um composto é expressa como a inibição de crescimento fúngico (0 = sem inibição de crescimento, classificações de 80% a 99% significam de inibição boa até muito boa, 100% = inibição completa).

Composto	20 ppm	6 ppm	2 ppm
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto de acordo com a invenção)	100	100	80
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo comparativo)	20	20	0

Exemplo B-12: Ação contra *Mycosphaerella arachidis* (mancha foliar precoce de amendoim (*groundnut*);

Cercospora arachidicola [anamorfo] – ensaio de crescimento fúngico

Conídias do fungo provenientes de armazenagem criogênica foram diretamente misturadas no caldo de nutrientes (caldo de batata e dextrose – PDB). Depois de colorar uma solução (DMSO) dos compostos de teste em uma placa de microtítulo (formato de 96 cavidades), o caldo de nutrientes contendo os esporos fúngicos foi adicionado. As placas de teste foram incubadas a 24°C e a inibição do crescimento foi determinada por fotometria depois de 6 a 7 dias. A atividade de um composto é expressa como a inibição de crescimento fúngico (0 = sem inibição de crescimento, classificações de 80% a 99% significam de inibição boa até muito boa, 100% = inibição completa).

Composto	20 ppm	6 ppm	2 ppm
[2-(2,4-diclorometilfenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto de acordo com a invenção)	100	100	100
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etila]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo comparativo)	80	50	0

Exemplo B-13: Ação contra *Septoria tritici* – ensaio de crescimento fúngico

Conídias do fungo provenientes de armazenagem criogênica foram diretamente misturadas no caldo de nutrientes (caldo de batata e dextrose – PDB). Depois de colorar uma solução (DMSO) dos compostos de teste em uma placa de microtítulo (formato de 96 cavidades), o caldo de nutrientes contendo os esporos fúngicos foi adicionado. As placas de teste foram incubadas a 24°C e a inibição do crescimento foi determinada por fotometria depois de 72 horas. A atividade de um composto é expressa como a inibição de crescimento fúngico (0 = sem inibição de crescimento, classificações de 80% a 99% significam de inibição boa até muito boa, 100% = inibição completa).

Composto	20 ppm	6 ppm	2 ppm
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto de acordo com a invenção)	100	100	100
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo comparativo)	100	80	0

Exemplo B-14: Ação contra *Monographella nivalis* (anamorfo: *Fusarium nivale*, *Microdochium nivale*; Bolor da neve) – ensaio de crescimento fúngico

Depois de colocar uma solução de DMSO (2% de Sulfóxido de dimetila, 0,025% de Tween 20) dos compostos de teste em uma placa de microtítulo (formato de 96 cavidades), o caldo de nutrientes contendo os esporos fúngicos foi adicionado. 40.000 conídias/mL do fungo da armazenagem criogênica foram diretamente misturados ao caldo de nutrientes (caldo de batata e dextrose – PDB). Os compostos foram testados em uma varie-

dade de taxas de aplicação: estas taxas são mostradas em partes por milhão (ppm) na tabela. As placas de testes foram incubadas a 24°C e a inibição de crescimento foi medida por fotometria depois de 72 horas (0 = sem inibição de crescimento, classificações de 80% a 99% significam inibição de bom a muito bom, 100% = inibição completa).

Composto	20 ppm	6 ppm	2 ppm
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto de acordo com a invenção)	100	100	100
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo comparativo)	20	0	0

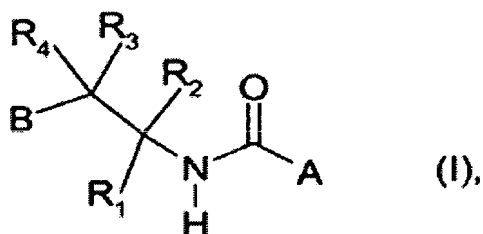
Exemplo B-15: Ação contra *Pyrenophora teres* (mancha reticular) em cevada

Segmentos de folha de cevada são colocados em ágar em placas de multi-cavidades (formato de 24 cavidades) e pulverizados com soluções de teste (200 ppm, 60 ppm, e 20 ppm do ingrediente ativo). Depois de secagem, os discos de folhas são inoculados com uma suspensão de esporos do fungo. Depois da incubação apropriada, a atividade de um composto é avaliada 4 dias depois da inoculação como atividade fungicida preventiva (em %).

Composto	200 ppm	60 ppm	20 ppm
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (+)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (composto de acordo com a invenção)	100	100	100
[2-(2,4-diclorofenil)-1-metil-etil]-amida do ácido (-)-3-difluormetil-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (exemplo comparativo)	100	100	80

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



em que

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_3 - C_6 cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 ;

ou R_1 e R_2 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

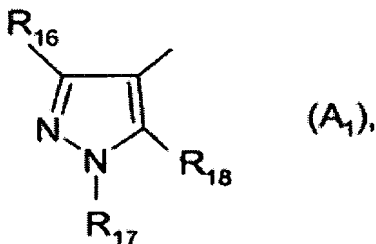
ou R_3 e R_4 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquileno, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

cada R_5 , independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio ou $-C(R^a)=N(OR^b)$;

R^a é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^b é C_1 - C_6 alquila;

A é A_1



na qual

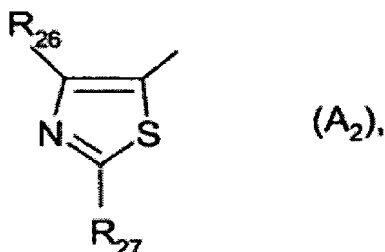
R_{16} é halogenometila;

R_{17} é C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 halogenoalquila, C_1 - C_4 alcóxi- C_1 - C_4 alquila ou C_1 -

C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila; e

R₁₈ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄halogenoalcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₂

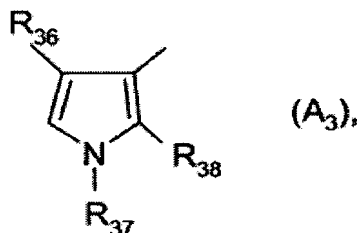


na qual

R₂₆ é halogenometila; e

R₂₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₃



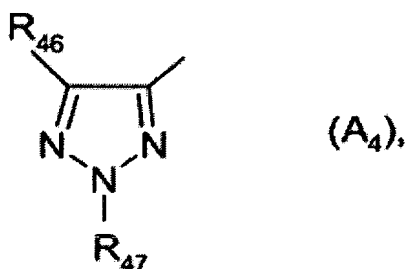
na qual

R₃₆ é halogenometila;

R₃₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila; e

R₃₈ é hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄halogenoalcóxi, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

ou A é A₄



na qual

R₄₆ é halogenometila; e

R₄₇ é C₁-C₄alquila, C₁-C₄halogenoalquila, C₁-C₄alcóxi-C₁-C₄alquila ou C₁-C₄halogenoalcóxi-C₁-C₄alquila;

B é um grupo fenila, naftila ou quinolila, que é substituído por um ou mais substituintes R₈;

cada substituinte R₈ representa, independentemente um do outro, halogênio, C₁-C₆haloalcóxi, C₁-C₆haloalquiltio, ciano, nitro, -C(R^c)=N(OR^d), C₁-C₆alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₃-C₆cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₆-C₁₄bicicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₂-C₆alquenila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, C₂-C₆alquinila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉ ou fenóxi, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉, piridinilóxi, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R₉;

cada R^c é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₆alquila;

cada R^d é, independentemente um do outro, C₁-C₆alquila;

cada R₉ é, independentemente um do outro, halogênio, nitro, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆halogenoalcóxi, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₆halogenoalquiltio, C₃-C₆alquenilóxi, C₃-C₆alquilnilóxi ou -C(R^e)=N(OR^f);

cada R^e é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C₁-C₆alquila;

cada R^f é, independentemente um do outro, C₁-C₆alquila;

e tautômeros/isômeros/enantiômeros destes compostos.

2. Composto de fórmula 1, de acordo com a reivindicação 1, em que

R_1 , R_2 , R_3 e R_4 representam, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_3 - C_6 cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 ;

ou R_5 e R_2 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquilenos, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

ou R_3 e R_4 juntos são um grupo C_2 - C_5 alquilenos, que é não substituído ou substituído por um ou mais grupos C_1 - C_6 alquila;

cada R_5 , independentemente um do outro, representa halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_3 - C_6 cicloalquila, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio ou $-C(R^a)=N(OR^b)$;

R^a é hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

R^b é C_1 - C_6 alquila;

B é um grupo fenila, naftila ou quinolila, que é substituído por um ou mais substituintes R_8 ;

cada substituinte R_8 representa, independentemente um do outro, halogênio, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquiltio, ciano, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_3 - C_6 cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_6 - C_{14} bicicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquenila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquinila que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ;

cada R^c é, independentemente um do outro, hidrogênio ou C_1 - C_6 alquila;

cada R^d é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila;

cada R_9 é, independentemente um do outro, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalcóxi, C_1 - C_6 alquiltio, C_1 - C_6 halogenoalquiltio, C_3 - C_6 alquenilóxi, C_3 - C_6 alquinilóxi ou $-C(R^e)=N(OR^f)$;

cada R^e é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila; e

cada R^f é, independentemente um do outro, C_1 - C_6 alquila.

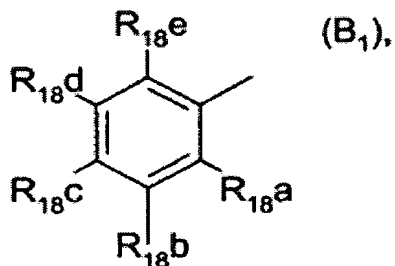
3. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que A é A1.

4. Composto de fórmula 1, de acordo com a reivindicação 2, em que B é um grupo fenila, que é substituído por um ou mais substituintes R_8 .

5. Composto de fórmula 1, de acordo com a reivindicação 4, em que cada substituinte R_8 é, independentemente um do outro, halogênio, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquiltio, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 .

6. Composto, de acordo com a reivindicação 2, em que A é A1 e B é grupo fenila, que é substituído por um ou mais substituintes R_8 , em que cada substituinte R_8 é, independentemente um do outro, halogênio, C_1 - C_6 haloalcóxi, C_1 - C_6 haloalquiltio, nitro, $-C(R^c)=N(OR^d)$, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_9 .

7. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 4, em que B é B₁.



na qual R_{18a} é hidrogênio, halogênio, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18b} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 -alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou

substituído por um ou mais halogênios; R_{18c} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18d} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; R_{18e} é hidrogênio, halogênio, ciano, C_1 - C_6 alquila, C_2 - C_6 alquinila, C_1 - C_6 alcóxi, C_1 - C_6 halogenoalquila, C_1 - C_6 halogenoalcóxi ou fenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais halogênios; com a condição que pelo menos um de R_{18a} , R_{18b} , R_{18c} , R_{18d} e R_{18e} não seja hidrogênio.

8. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 7, em que R_{18b} e R_{18d} é hidrogênio; e R_{18a} , R_{18c} e R_{18e} são, independentemente um do outro, selecionados de hidrogênio, halogênio, C_2 - C_6 alquinila ou C_1 - C_6 halogenoalquila; com a condição que pelo menos um de R_{18a} , R_{18c} e R_{18e} não seja hidrogênio.

9. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio, nitro, C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_3 - C_6 cicloalquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 , C_2 - C_6 alquenila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 ou C_2 - C_6 alquinila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes R_5 .

10. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, C_1 - C_6 alcóxi e C_1 - C_6 halogenoalcóxi.

11. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, halogênio ou C_1 - C_6 alquila, que é não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de halogênio e C_1 - C_6 alcóxi.

12. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R_1 , R_2 , R_3 e R_4 são, independentemente um do outro, hidrogênio, halo-

gênio ou C₁-C₆alquila.

13. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é C₁-C₆alquila ou C₁-C₆haloalquila.

14. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é halogênio, ou C₁-C₆alquila.

15. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é C₁-C₆alquila.

16. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₃ é halogênio.

17. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é CF₃, CF₂H ou CFH₂.

18. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é CF₃.

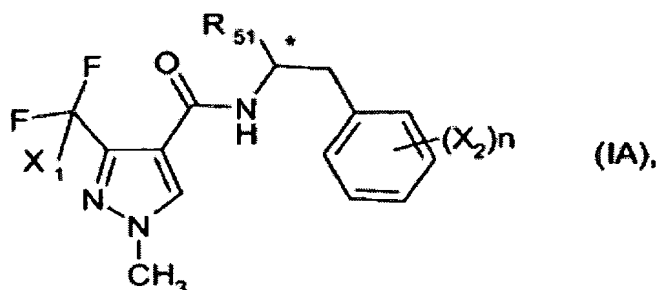
19. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é CF₂H.

20. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 2, em que R₁ é CFH₂.

21. Método para controlar ou prevenir a infestação de plantas úteis por microorganismos patogênicos, em que um composto de fórmula I, conforme definido na reivindicação 1 ou uma composição compreendendo este composto como agente ativo, é aplicado às plantas, às partes destas ou ao local destas.

22. Composição para controlar e proteger contra microorganismos fitopatogênicos, compreendendo um composto de fórmula I, conforme definido na reivindicação 1 e um veículo inerte.

23. Composto da fórmula IA



em que R_{51} é C_1 - C_3 alquila, CF_3 ou CF_2H ; X_1 é hidrogênio ou flúor; n é 2 ou 3; cada X_2 é, independentemente um do outro, cloro, bromo, flúor, CH_3 ou CF_3 ; tendo uma atividade óptica $[\alpha]_d$ maior que 0° , quando dissolvido em um solvente aquiral.

24. Composto de fórmula IA, de acordo com a reivindicação 23, em que X_1 é hidrogênio.

25. Composto de fórmula IA, de acordo com a reivindicação 23, em que R_{51} é metila.

26. Composto de fórmula IA, de acordo com a reivindicação 23, em que X_2 é cloro.

27. Composto de fórmula IA, de acordo com a reivindicação 23, em que n é 2.

28. Composto de fórmula IA, de acordo com a reivindicação 23, em que n é 3.

29. Método para controlar ou prevenir a infestação de plantas úteis por microorganismos fitopatogênicos, em que um composto de fórmula IA conforme definido na reivindicação 23 ou uma composição, que compreende este composto como ingrediente ativo, é aplicado às plantas, às partes destas ou ao local destas.

30. Composição para controlar e proteger contra microorganismos fitopatogênicos, que compreende um composto de fórmula IA conforme definido na reivindicação 23 e um veículo inerte.

RESUMO

Patenté de Invenção: "DERIVADOS DE N-(L-ALQUIL-2-FENILETIL)-CARBOXAMIDA E USO DESTES COMO FUNGICIDAS".

Compostos da fórmula (I), nos quais os substituintes são como definidos na reivindicação 1, são adequados para uso como microbicidas.

