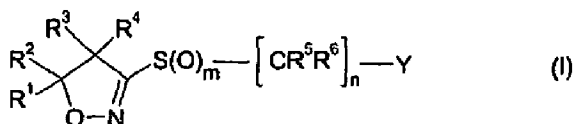


(22) Data de Depósito: 22/01/2007
(43) **Data da Publicação:** 17/05/2011
(RPI 2106)



(51) Int.Cl.:
C07D 413/12
A01N 43/80
C07D 261/04

(57) **Resumo:** COMPOSTO, PROCESSO EM QUE UM COMPOSTO É FORMADO, COMPOSIÇÃO HIERBICIDA, E, METODO DE CONTROLAR PLANTAS. Novos compostos da fórmula (I): em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m , R^5 , R^6 , n e Y são como definidos na reivindicação 1 ou N-óxidos, sais e isômeros ópticos destes. Além disso, a presente invenção diz respeito a processo para a preparação de compostos da fórmula (I), a composições herbicidas que os compreendem e a métodos de usá-los para controlar plantas ou inibir o desenvolvimento de plantas.





PI0707973-7

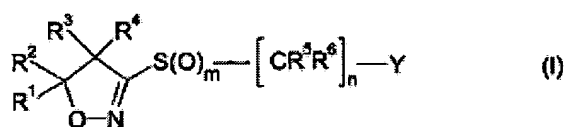
COMPOSTO, PROCESSO EM QUE UM COMPOSTO É FORMADO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, E, MÉTODO DE CONTROLAR PLANTAS”

A presente invenção diz respeito a novos compostos de isoxazolina sintéticos, a processos para sua fabricação, a composições que compreendem aqueles compostos e a seu uso no controle de plantas ou na inibição do desenvolvimento de plantas.

Compostos de isoxazolina que apresentam uma ação herbicida são descritos, por exemplo, no WO 01/012613, WO 02/062770, WO 03/000686, WO 04/010165, JP 2005/035924, JP 2005/213168 e WO 06/024820. A preparação destes compostos também é descrita no WO 04/013106 e WO 05/095352.

Os novos compostos de isoxazolina que apresentam propriedades herbicidas e de inibição de desenvolvimento foram observados agora.

A presente invenção conseqüentemente diz respeito a compostos da fórmula I



em que

R^1 e R^2 são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou

R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_3\text{-C}_7$, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou

R^3 e R^4 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_3\text{-C}_7$ ou R1 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_5\text{-C}_8$, ou

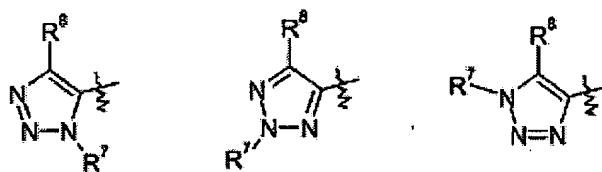
R^2 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel C_5-C_8 ;

R^5 é halogênio ou haloalquila C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio, ciano, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 carbonila, halogênio ou haloalquila C_1-C_6 ; m é 0, 1 ou 2;

n é 1, 2 ou 3 e

Y é um dos seguintes grupos



em que

R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonila, formila, haloalquila C_1-C_{10} carbonila, alcóxi C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} , ciano, alquênica C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonila alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} sulfonila, haloalquila C_1-C_{10} sulfonila, alcóxi C_1-C_{10} alquila C_1-C_{10} ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} ou halogênio ou

R^7 é $-CONR^{13}R^{14}$ ou $-SO_2NR^{13}R^{14}$ em que R^{13} e R^{14} são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 ; cicloalquila C_1-C_6 , alquila C_1-C_6 carbonila, haloalquila C_1-C_6 carbonila, alquila C_1-C_6 sulfonila, haloalquila C_1-C_6 sulfonila ou R^{13} e R^{14} juntos formam um grupo alquilenos C_3-C_8 que contém opcionalmente um oxigênio enxofre, amino ou grupo alquilamino C_1-C_6 ;

R^8 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonila, formila, haloalquila C_1-C_{10} carbonila, alcóxi C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} , alquênica C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} , halogênio, ciano, alcóxi C_1-C_{10} ou haloalcóxi C_1-C_{10} ou

R^8 é $-CONR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$ ou $-NR^{15}R^{16}$ em que R^{15} e R^{16}

são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, haloalquila C₁-C₆ carbonila, alquila C₁-C₆ sulfonila, haloalquila C₁-C₆ sulfonila ou R¹⁵ e R¹⁶ juntos formam um grupo alquilenos C₃-C₈ que contém opcionalmente um

5 oxigênio enxofre, amino ou grupo alquilamino C₁-C₆;

e a N-óxidos, sais e isômeros ópticos de compostos da fórmula

I.

Preferivelmente, R¹ e R² são, independentemente alquila C₁-C₁₀ ou haloalquila C₁-C₁₀, mais preferivelmente alquila C₁-C₆ ou haloalquila

10 C₁-C₆, mais preferivelmente metila.

Preferivelmente R³ e R⁴ são, independentemente hidrogênio, alquila C₁-C₁₀ ou haloalquila C₁-C₁₀, mais preferivelmente hidrogênio, C₁-C₆alquil ou haloalquila C₁-C₆, mais preferivelmente hidrogênio.

Preferivelmente R⁵ é halogênio ou trifluorometila, mais

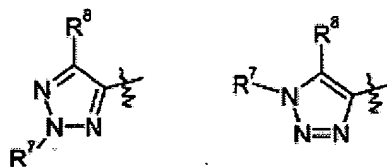
15 preferivelmente flúor, cloro ou trifluorometila, mais preferivelmente flúor ou cloro.

Preferivelmente R⁶ é hidrogênio, metoxycarbonila, alquila C₁-C₆ ou halogênio, mais preferivelmente hidrogênio, metila, flúor ou cloro, mais preferivelmente hidrogênio ou flúor. Preferivelmente m é 1 ou 2, mais

20 preferivelmente 2.

Preferivelmente n é 1.

Preferivelmente Y é um dos seguintes grupos



Preferivelmente R⁷ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀ alquila C₁-C₁₀, alcóxi C₁-C₁₀ alquila C₁-C₁₀ ou fenila que é opcionalmente

25 substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C₁-C₁₀,

haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio, mais preferivelmente hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, alila, propargila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, metoximetila, 2-metóxi-etila ou fenila, ainda mais preferivelmente metila, etila, iso-propila, terc-butila, difluorometila, alila, ciclopentila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila ou fenila, mais preferivelmente metila, etila, iso-propila, terc-butila, difluorometila, alila, ciclopentila, ciclobutilmetila ou 2-metóxi-etila.

Preferivelmente R⁸ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquila C₁-C₁₀ carbonila, formila, alcóxi C₁-C₁₀ carbonila, haloalquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₁₀ ou haloalcóxi C₁-C₁₀, mais preferivelmente hidrogênio, metila, etila, acetila, formila, metoxicarbonila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, ciclopropila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi, ainda mais preferivelmente hidrogênio, metila, etila, acetila, metoxicarbonila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, ciclopropila, bromo, metóxi ou difluorometóxi, mais preferivelmente hidrogênio, metila, etila, monofluorometila, trifluorometila, bromo ou metóxi.

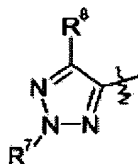
Um grupo de compostos preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1,2,3-triazolila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, formila, alcóxi C₁-C₆ carbonila, alquenila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆ alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ alquila C₁-C₆, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazolila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila,

iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, formila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, etóxi, monofluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou fenila, ainda mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazolila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, bromo, metóxi, difluorometóxi ou fenila, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazolila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, alila, ciclopentila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila ou bromo.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1,2,3-triazol-4-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, formila, alcóxi C₁-C₆ carbonila, alquenila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆ alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ alquila C₁-C₆, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-4-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, formila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, etóxi, monofluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou fenila, ainda mais

preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-4-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, bromo, metóxi, difluorometóxi ou fenila, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-4-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, alila, ciclopentila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila ou bromo.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é



Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-monofluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-ciclopropil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2,5-dietil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-difluorometil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-alil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I

compreende aqueles em que Y é 2-ciclopentil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-ciclobutilmetil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-(2-metóxi-etil)-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-iso-propil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-etil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-etil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-etil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-iso-propil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-metil-5-trifluorometil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-metóxi-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-bromo-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2-etil-5-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-difluorometóxi-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-metoxicarbonil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

5 Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-acetil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

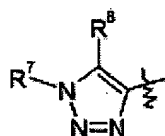
Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-bromodifluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

10 Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-difluorometil-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-(1-fluoro-etil)-2-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

15 Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-metil-2-fenil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é



Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1-terc-butil-1,2,3-triazol-4-ila.

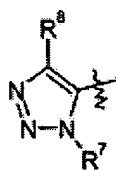
20 Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 5-ciclopropil-1-metil-1,2,3-triazol-4-ila.

25 Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1,2,3-triazol-5-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, formila, alcóxi C₁-

C₆ carbonila, alquenila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆ alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ alquila C₁-C₆, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-5-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, formila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, etóxi, monofluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou fenila, ainda mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-5-ila que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, trifluorometila ou bromo.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é



Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 4-bromo-1-metil-1,2,3-triazol-5-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 4-metil-1-iso-propil-1,2,3-triazol-5-ila.

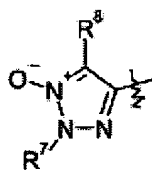
Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1-metil-4-trifluorometil-1,2,3-triazol-5-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I

compreende aqueles em que Y é 4-ciclopropil-1-metil-1,2,3-triazol-5-ila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, formila, alcóxi C₁-C₆ carbonila, alquenila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆ alquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ alquila C₁-C₆, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₆, haloalcóxi C₁-C₆ ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que é opcionalmente substituído por um a dois substituintes independentemente selecionados de metila, etila, iso-propila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, acetila, formila, metoxicarbonila, alila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, 2-metóxi-etila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, etóxi, monofluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou fenila, mais preferivelmente em que Y é 1,2,3-triazol-4-il-1-óxido que é opcionalmente substituído por um ou dois grupos metila.

Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é



Um grupo de compostos especialmente preferidos da fórmula I compreende aqueles em que Y é 2,5-dimetil-1,2,3-triazol-4-il-1-óxido.

Em uma forma de realização, a invenção diz respeito a um composto da fórmula I em que R¹ e R² são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₈ ou cicloalquila C₃-C₈ alquila C₁-C₃ ou

R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel C_3-C_7 , R^3 e R^4 são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_8 , cicloalquila C_3-C_8 alquila C_1-C_{10} ou alcóxi C_1-C_6 alquila C_1-C_{10} ou

5 R^3 e R^4 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel C_3-C_7 ou R^1 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel C_5-C_8 , ou

R^2 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel C_5-C_8 ;

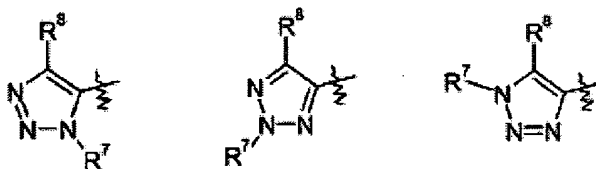
10 R^5 é halogênio ou haloalquila C_1-C_6 ;

R^6 é hidrogênio, ciano, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 carbonila, halogênio ou haloalquila C_1-C_6 ;

m é 0, 1 ou 2;

n é 1, 2 ou 3 e

15 Y é um dos seguintes grupos



em que

R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} carbonila, alcóxi C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonil alquila C_1-C_{10} , C_1-C_1 alquilsulfonila, haloalquila C_1-C_{10} sulfonila ou alcóxi C_1-C_{10} alquila C_1-C_{10} ;

20 R^8 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , alquila C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} carbonila, alcóxi C_1-C_{10} carbonila, haloalquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} , halogênio, alcóxi C_1-C_{10} ou haloalcóxi C_1-C_{10} ;

25 e aos N-óxidos, sais e isômeros ópticos de compostos da

fórmula I.

Preferivelmente R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} ou alcóxi C_1-C_{10} -alquila C_1-C_{10} , mais preferivelmente
 5 hidrogênio, metila, etila, alila, propargila, ciclopropila, ciclopropilmetila, metoximetila, metoximetila, difluorometila ou trifluorometila, mais preferivelmente metila.

Preferivelmente R^8 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , halogênio, alcóxi C_1-C_{10} ou haloalcóxi C_1-C_{10} ,
 10 mais preferivelmente hidrogênio, metila, etila, trifluorometila, difluorometila, monofluorometila, ciclopropila, flúor, cloro, trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi, mais preferivelmente metila, trifluorometila ou monofluorometila.

Os compostos da invenção podem conter um ou mais átomos
 15 de carbono assimétricos, por exemplo, no grupo $-CR^5R^6-$ ou no grupo $-CR^3R^4-$ e pode existir como enantiômeros (ou como pares de diastereômeros) ou como misturas de tais. Além disso, quando m é 1, os compostos da invenção são sulfóxidos, que podem existir em duas formas enantioméricas, o carbono adjacente também pode existir em duas formas enantioméricas e o
 20 grupo $-CR^3R^4-$ também pode existir em duas formas enantioméricas. Compostos da fórmula geral I portanto, podem existir como racematos, diastereoisômeros ou enantiômeros simples e a invenção inclui todos os isômeros possíveis ou misturas de isômeros em todas as proporções. Deve ser esperado que para qualquer composto dadp, um isômero pode ser mais
 25 herbicida do que um outro.

Grupos alquila, grupos haloalquila, grupos hidroxialquila, grupos alcóxi, grupos haloalcóxi e grupos alquilenos pode ser de cadeia reta ou ramificada. Os grupos alquila preferidos, grupos haloalquila, grupos hidroxialquila, grupos alcóxi, grupos haloalcóxi e grupos alquilenos, cada um,

independentemente, contém de 1 a 4 carbonos. Os Exemplos de grupos alquila são metila, etila, n- e iso-propila e n-, sec-, iso- e terc-butila, hexila, nonila e decila. Os exemplos de grupos haloalquila são difluorometila e 2,2,2-trifluoroetila. Os exemplos de grupos hidroxialquila são 1,2-diidroxietila e 3-hidroxipropila. Os exemplos de grupos alcóxi são metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, hexilóxi, nonilóxi e decilóxi. Os exemplos de grupos haloalcóxi são difluorometóxi e 2,2,2-trifluoroetóxi. Os exemplos de grupos alquilenos são metileno, etileno, n- e iso-propileno e n-, sec-, iso- e terc-butileno.

Os grupos cicloalquila podem estar na forma mono-, bi- ou tricíclica. Os grupos cicloalquila preferidos independentemente contém de 3 a 8 carbonos. Os exemplos de grupos cicloalquila monocíclicos são ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila e ciclooctila.

Os grupos alquenila e alquinila e grupos haloalquenila e grupos haloalquinila pode ser de cadeia reta ou ramificada. Os exemplos de grupos alquenila e alquinila são alila, but-2-enila, 3-metilbut-2-enila, etinila, propargila e but-2-inila. Os exemplos de grupos haloalquenila e haloalquinila são trifluoroalila e 1-cloroprop-1-in-3-ila.

Halogênio significa flúor, cloro, bromo e iodo, preferivelmente flúor, cloro ou bromo, mais preferivelmente flúor ou cloro.

A invenção também diz respeito aos sais cujos compostos da fórmula I são capazes de se formar com aminas, metal alcalino e bases de metal alcalino terroso e bases de amônio quaternário.

Entre os hidróxidos de metal alcalino e de metal alcalino terroso como os formadores de sal, menção especial deve ser feita dos hidróxidos de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, mas especialmente os hidróxidos de sódio e potássio. Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção também incluem hidratos que podem ser formados durante a formação do sal.

Os exemplos de aminas adequadas para a formação de sal de

amônio incluem amônia, bem como alquilaminas C_1 - C_{18} , hidroxialquilaminas C_1 - C_4 e alcóxi alquilaminas C_2 - C_4 primárias, secundárias e terciárias, por exemplo, metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, n-amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, 5 octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metilhexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n- 10 propilamina, diisopropilamina, din-butilamina, di-n-amilamina, diisoamilamina, dihexilamina, diheptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etilpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-butenil-2-amina, n-pentenil-2-amina, 2,3-dimetilbutenil-2-amina, dibutenil-2-amina, n-hexenil-2-amina, 15 propilenodiamina, trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, triisopropilamina, tri-n-butilamina, triisobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina e etoxietilamina; aminas heterocíclicas, tais como, por exemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina e azepina; arilaminas primárias, tais como, 20 por exemplo, anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- e p-toluidinas, fenilenodiaminas, benzidinas, naftilaminas e o-, m- e p-cloroanilinas; mas especialmente trietilamina, isopropilamina e diisopropilamina.

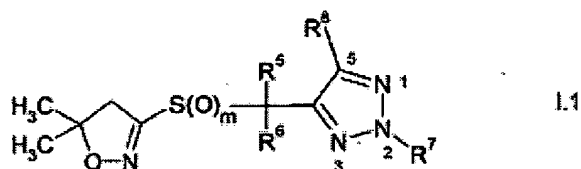
As Bases de amônio quaternário preferidas adequadas para a formação de sal corresponde, por exemplo, à fórmula $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$ em 25 que R_a , R_b , R_c e R_d são, cada um, independentemente do outros alquila C_1 - C_4 . Outras bases de tetraalquilamônio adequadas com outros ânions podem ser obtidas, por exemplo, pelas reações de troca de ânion.

O termo "herbicida" como usado neste significa um composto que controla ou modifica o desenvolvimento de plantas. O termo "quantidade

herbicidamente eficaz" significa a quantidade de um tal composto ou combinação de tais compostos que são capazes de produzir um efeito controlador ou modificador no desenvolvimento de plantas. Os efeitos controladores ou modificadores incluem todo o desvio do desenvolvimento natural, por exemplo, morte, retardo, queima de folhas, albinismo, nanismo e outros. O termo "plantas" refere-se a todas as partes físicas de uma planta, incluindo as sementes, mudas, árvores novas, raízes, tubérculos, caules, hastes, folhagem e frutas. O termo "local" é pretendido incluir solo, sementes e mudas, bem como, vegetação estabelecida.

Os compostos na Tabela A abaixo ilustra os compostos da invenção.

Tabela A: Compostos da fórmula I.1



m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
2	F	Cl	Me	OMe
2	F	F	Me	CF ₃
1	F	F	Me	OCHF ₂
2	H	F	Et	^c Pr
2	F	F	Et	COMe
1	F	Cl	Et	CH ₂ F
2	H	Cl	Et	CH ₂ F
2	F	Cl	Et	CHFMe
1	F	F	Me	CHFMe

m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	H	F	Et	CH ₂ F
2	H	Cl	Me	OMe
1	F	F	Et	OCHF ₂
2	H	Cl	Me	CF ₃
1	H	Cl	Me	Et
1	F	Cl	Me	CH ₂ F
2	H	F	Et	CF ₃
2	F	F	Et	^c Pr
1	F	Cl	Me	Me
1	H	Cl	Et	COMe
2	F	Cl	Me	CH ₂ F
2	F	Cl	Me	^c Pr
1	F	Cl	Et	OCHF ₂
1	H	F	Me	CF ₃
1	F	F	Et	CHFMe
2	H	Cl	Me	CHFMe
2	F	Cl	Et	CF ₃
2	H	F	Me	Et
2	H	F	Me	OCHF ₂
1	H	Cl	Et	Me
2	H	F	Me	CH ₂ F
1	H	Cl	Me	^c Pr
2	F	Cl	Et	CH ₂ F
1	H	Cl	Et	CH ₂ F
2	F	Cl	Et	^c Pr
2	H	Cl	Me	Me
1	H	F	Et	Me
1	H	Cl	Et	^c Pr
1	H	Cl	Me	CHF ₂
1	F	Cl	Et	Et
2	F	F	Me	Me

m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	F	Cl	Me	CHFMe
2	F	Cl	Me	Et
1	F	Cl	Et	ⁿ Pr
2	H	Cl	Et	CF ₃
1	H	F	Et	COMe
1	H	Cl	Me	CH ₂ F
1	H	Cl	Me	OCHF ₂
2	H	Cl	Et	OCHF ₂
2	F	Cl	Me	CF ₃
1	H	Cl	Et	OMe
2	F	Cl	Me	CHF ₂
2	F	F	Et	OCHF ₂
1	F	Cl	Et	OMe
1	H	F	Me	COMe
1	F	F	Et	Et
2	F	F	Et	CHF ₂
1	F	F	Et	CH ₂ F
1	F	F	Et	OMe
1	H	F	Et	ⁿ Pr
2	H	Cl	Me	CHF ₂
1	F	Cl	Me	CHF ₂
2	H	F	Et	Et
2	F	F	Me	OMe
2	H	Cl	Et	OMe
2	H	Cl	Me	OCHF ₂
1	F	F	Me	Me
1	F	F	Me	COMe
2	F	F	Me	ⁿ Pr
1	F	Cl	Et	CHF ₂
1	H	F	Me	Et
1	H	Cl	Et	OCHF ₂

m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
2	F	F	Me	CH ₂ F
2	F	F	Et	Me
1	F	F	Me	^c Pr
1	H	Cl	Et	CHFMe
2	H	Cl	Me	Et
2	H	Cl	Et	COMe
1	H	F	Et	OMe
1	H	F	Me	CHFMe
2	H	F	Me	CHFMe
2	F	Cl	Et	Et
1	H	F	Et	CF ₃
1	F	F	Me	Et
2	H	Cl	Et	CHFMe
1	H	F	Me	OCHF ₂
1	F	F	Et	COMe
2	F	F	Et	CH ₂ F
2	H	F	Et	OCHF ₂
2	F	Cl	Et	CHF ₂
2	F	Cl	Et	COMe
1	H	F	Et	CHFMe
2	H	Cl	Me	CH ₂ F
2	F	Cl	Me	COMe
2	H	F	Et	CHFMe
1	F	F	Me	CH ₂ F
2	H	Cl	Et	CHF ₂
1	H	F	Et	CHF ₂
1	F	F	Et	CHF ₂
2	H	F	Me	OMe
2	H	F	Me	CF ₃
2	F	F	Me	Et
1	H	Cl	Me	OMe

m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
2	F	F	Me	CHF ₂
2	H	Cl	Me	^c Pr
1	F	F	Et	CF ₃
1	H	F	Me	CH ₂ F
1	F	Cl	Me	COMe
2	F	Cl	Et	OCHF ₂
2	H	F	Me	^c Pr
2	F	F	Me	OCHF ₂
2	H	F	Et	COMe
1	F	F	Me	CHF ₂
2	F	Cl	Et	Me
1	H	Cl	Et	Et
1	F	Cl	Me	OCHF ₂
1	H	F	Et	OCHF ₂
1	H	Cl	Me	Me
1	F	Cl	Me	OMe
2	F	F	Et	Et
1	F	Cl	Me	^c Pr
2	F	F	Et	CF ₃
2	H	F	Et	OMe
2	F	Cl	Et	OMe
1	F	Cl	Et	CHFMe
1	F	Cl	Me	Et
2	H	Cl	Et	Me
2	F	F	Et	OMe
2	H	F	Me	CHF ₂
1	F	Cl	Et	Me
1	H	F	Et	Et
1	F	F	Me	OMe
2	F	Cl	Me	OCHF ₂
1	H	Cl	Et	CHF ₂

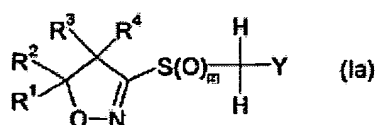
m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
1	F	F	Et	^c Pr
1	F	F	Et	Me
2	H	Cl	Et	^c Pr
2	F	Cl	Me	Me
1	H	F	Me	OMe
2	H	F	Me	Me
2	H	F	Et	CHF ₂
1	H	Cl	Me	CF ₃
2	F	Cl	Me	CHFMe
1	F	F	Me	CF ₃
1	H	Cl	Me	CHFMe
2	H	F	Et	CH ₂ F
2	H	F	Et	Me
1	H	Cl	Et	CF ₃
2	F	F	Et	CHFMe
1	H	F	Me	CHF ₂
2	H	F	Me	COMe
1	F	Cl	Me	CF ₃
1	F	Cl	Et	COMe
2	F	F	Me	CHFMe
2	F	F	Me	COMe
1	F	Cl	Et	CF ₃
1	H	F	Me	^c Pr
1	H	F	Me	Me
2	H	Cl	Me	COMe
1	H	Cl	Me	COMe
2	H	Cl	Et	Et

Os compostos da invenção podem ser fabricados por uma variedade de métodos.

Métodos de halogenação, alquilação e oxidação

- 1) Os compostos da fórmula I em que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ e Y são como definidos acima, m é 1 ou 2 e n é 1, podem ser preparados pelos processos conhecidos *per se*, pela reação, por exemplo, dos compostos da

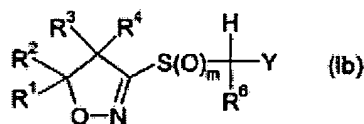
fórmula Ia



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e m é 1 ou 2, em uma etapa simples ou por etapas em sucessão com os compostos da fórmula R^5-X e/ou R^6-X , em que R^5 é halogênio e R^6 é ciano, alquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 carbonila ou halogênio e X é um grupo de partida adequado por exemplo, haleto, tal como brometo ou iodeto, um carboxilato, tal como acetato, um sulfonato de alquila, tal como sulfonato de metila, um sulfonato de arila, tal como p-toluenossulfonato, um halo sulfonato de alquila, tal como trifluorosulfonato de metila, uma imida, tal como succinimida, uma sulfonimida, tal como bis(fenilsulfonil)imida ou um arilsulfinato, tal como p-toluenossulfinato, na presença de uma base, por exemplo, um composto de alquil-lítio, tal como metil-lítio, n-butil-lítio ou terc-butil-lítio, um lítio dialquilamida, tal como lítio diisopropilamida, um hidreto metálico, preferivelmente um hidreto de metal alcalino, tal como hidreto de sódio ou uma amida de metal alcalino, tal como sódio amida, um metal bis(tri(alquila C_1-C_6)-silil)amida, tal como lítio bis(trimetilsilil)amida, um alcóxido metálico, tal como terc-butóxido de potássio ou uma base de fosfazeno, tal como triamida N'-terc-butil-N,N,N',N'',N''-hexametilfosforimídica (P_1 -t-Bu), 1-terc-butil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfazeno) (P_2 -t-Bu), 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfazeno) (P_2 -Et) e 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetil-peridro-1,3,2-diazafosforina (BEMP), opcionalmente na presença de um diluente, preferivelmente um solvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto, um éter, tal como tetraidrofurano, um amida, tal como N,N-dimetilformamida ou um hidrocarboneto halogenado, tal como diclorometano ou misturas destes e opcionalmente na presença de um agente complexador, tal como hexametilfosforamida ou tetrametiletenodiamina em

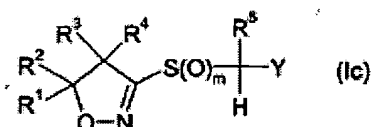
uma faixa de temperatura de -120°C a 100°C , preferivelmente de -80°C a 50°C . Tais processos são conhecidos na literatura e são descrito, por exemplo, em J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 1443-1446; J. Org. Chem., 2002 (67) 5216-5225 e J. Org. Chem., 2002 (67) 3065-3071, Heterocycles 2003 (59) 161-167 e WO06/024820.

2) Os compostos da fórmula I em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ e Y são como definidos acima, m é 1 ou 2 e n é 1, podem ser preparados pelos processos conhecidos *per se*, pela reação, por exemplo, dos compostos da fórmula 1b



em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^6$ e Y são como definidos acima e m é 1 ou 2, com os compostos da fórmula $\text{R}^5\text{-X}$, em que R^5 é halogênio e X é um grupo de partida adequado como definido em 1), na presença de uma base como definido em 1), opcionalmente na presença de um diluente como definido em 1), preferivelmente um solvente inerte e opcionalmente na presença de um agente complexador como definido em 1) em uma faixa de temperatura de -120°C a 100°C , preferivelmente de -80°C a 50°C .

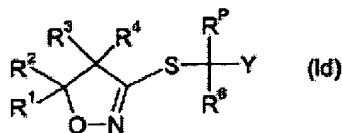
3) Os compostos da fórmula I em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6$ e Y são como definidos acima, m é 1 ou 2 e n é 1, podem ser preparados pelos processos conhecidos *per se*, pela reação, por exemplo, dos compostos da fórmula 1c



em que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ e Y são como definidos acima e m é 1 ou 2, com os compostos da fórmula $\text{R}^6\text{-X}$, em que R^6 é ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonila ou halogênio e X é um grupo de partida adequado como definido em 1), na presença de uma base como definido em 1), opcionalmente na presença de um diluente como definido em 1) e opcionalmente na presença de

um agente complexador como definido em 1) em uma faixa de temperatura de -120°C a 100°C , preferivelmente de -80°C a 50°C .

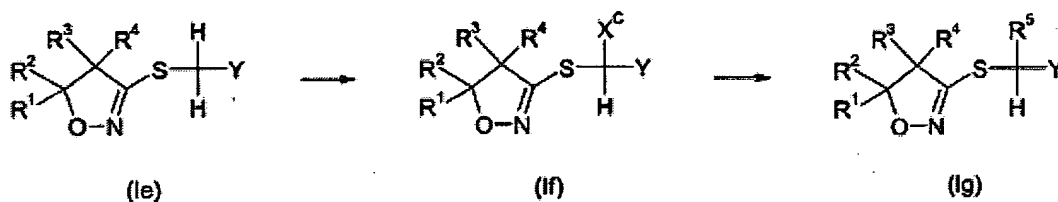
4) Os compostos da fórmula I em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y são como definidos acima, R^P é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C_1-C_6 , m é 1 ou 2 e n é 1, podem, além disso, serem preparados pelos processos conhecidos *per se*



começando a partir dos compostos da fórmula Id em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 e Y são como definidos acima e R^P é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C_1-C_6 , e reação daqueles compostos com um agente oxidante orgânico ou inorgânico adequado, por exemplo, um peróxi ácido, tal como ácido 3-cloroperoxibenzóico, ácido peracético ou peróxido de hidrogênio, um alcóxi peróxido ou um periodato, tal como periodato de sódio, opcionalmente na presença de um catalisador, tal como cloreto de rutênio (III), opcionalmente na presença de um diluente, tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano ou tetracloreto de carbono, um álcool, por exemplo, metanol, um solvente polar, por exemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrila, água ou ácido acético ou uma mistura destes. As reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -80°C a 150°C , preferivelmente de -20°C a 120°C . Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em J. Org. Chem., 2003 (68) 3849-3859; J. Med. Chem., 2003 (46) 3021-3032; J. Org. Chem., 2003 (68) 500-511; Bioorg. Med. Chem., 1999 (9) 1837-1844. Um equivalente do agente oxidante é requerido para a conversão de um sulfeto ao sulfóxido correspondente. Dois equivalentes de agentes oxidantes são requeridos para a conversão de um sulfeto à sulfona correspondente.

5) Os compostos da fórmula Ig em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 e Y são como definidos acima, podem ser preparados, por exemplo, pelo início

dos compostos da fórmula Ie em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima

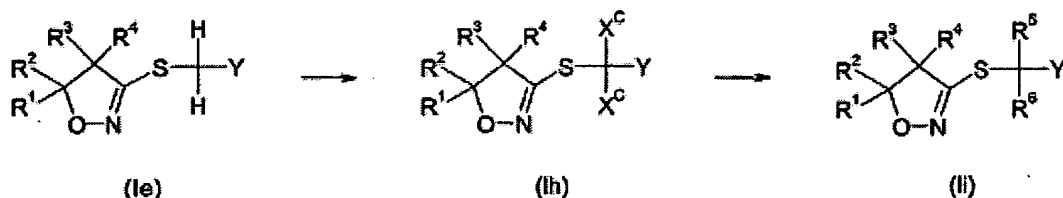


pela reação daqueles compostos com um agente de halogenação, por exemplo, bromo ou um N-halosuccinimida, tal como N-clorossuccinimida ou N-Bromossuccinimida, para a formação de compostos da fórmula If em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima, e X^c é halogênio, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, ácido acético ou um hidrocarboneto halogenado, tal como tetracloreto de carbono ou diclorometano, em uma faixa de temperatura de -80°C a 120°C , preferivelmente de -20°C_0 a 6°C . Os compostos da fórmula If em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e X^c é halogênio também podem ser oxidados diretamente como descrito no 4), ou opcionalmente em uma segunda etapa reagida com os compostos da fórmula



em que R^5 é flúor e M-R^5 é um sal adequado ou um composto organometálico em que M é por exemplo, Li, MgBr, Na, K, Ag ou tetraalquilamônio, opcionalmente na presença de um ácido de Lewis, por exemplo, SnCl_4 , opcionalmente na presença de um agente complexador, por exemplo, hexametilfosforamida (HMPA) ou 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) e opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, acetonitrila, diclorometano, éter dietílico ou tetraidrofurano, em uma faixa de temperatura de -120°C a 100°C , preferivelmente de -80°C a 80°C . Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em J. Org. Chem., 1998 (63) 3706-3716; J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1995 (22) 2845-2848; Synthesis 1982 (2), 131-132; Liebigs Annalen, 1993, 49-54 and Synth. Commun., 1990 (20) 1943-1948.

6) Os compostos da fórmula Ii em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 e Y são como definidos acima, podem ser preparados, por exemplo, pelo início dos compostos da fórmula Ie em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima

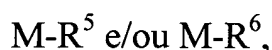


5 pela reação daqueles compostos com um agente de halogenação, por exemplo, bromo ou um N-halosuccinimida, tal como N-clorossuccinimida ou N-Bromossuccinimida, para formar compostos da fórmula Ih em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e X^c é halogênio, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, ácido acético ou um hidrocarboneto

10 halogenado, tal como tetracloreto de carbono ou diclorometano, em uma faixa de temperatura de -80°C a 120°C , preferivelmente de -20°C a 60°C . Os compostos da fórmula Ih em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e Y são como definidos acima e X^c é halogênio também podem ser oxidados diretamente como descrito no

4) ou opcionalmente em uma segunda ou terceira etapa reagida com os

15 compostos da fórmula



em que R^5 e/ou R^6 são flúor e M-R^5 e/ou M-R^6 são um sal adequado ou um composto organometálico em que M é, por exemplo, Li, MgBr, Na, K, Ag ou tetraalquilamônio, opcionalmente na presença de um ácido Lewis, por exemplo, SnCl_4 , opcionalmente na presença de um agente complexador, por

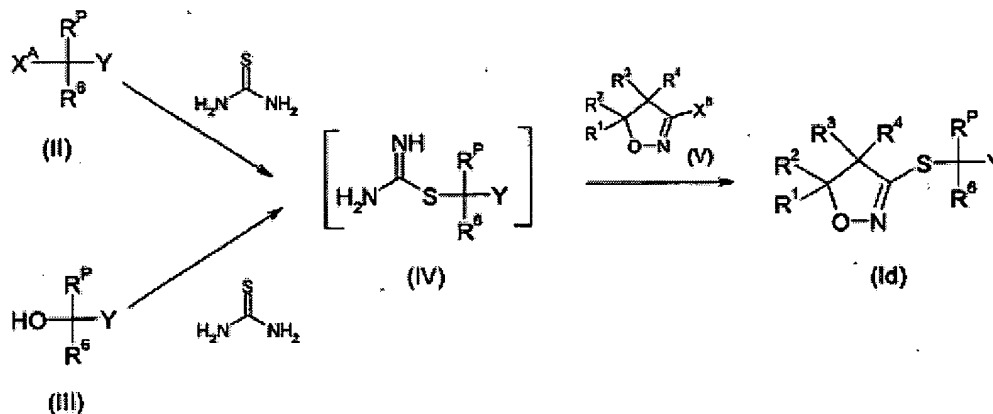
20 exemplo, hexametilfosforamida (HMPA) ou 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetraidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU) e opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, acetonitrila, diclorometano, éter dietílico ou tetraidrofurano, em uma faixa de temperatura de -120°C a 100°C , preferivelmente de -80°C a 80°C . Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por

25 exemplo, em J. Org. Chem., 1998 (63) 3706-3716; J. Chem. Soc. Perkin

Trans., 1995 (22) 2845-2848; Synthesis 1982 (2), 131-132; Liebigs Annalen, 1993, 49-54 and Synth. Commun., 1990 (20) 1943-1948.

Métodos para Reações de Ligação

- 7) Os compostos da fórmula Id como definido em 4) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula II em que R^6 e Y são como definidos acima, R^P é como definido em 4) e X^A é um grupo de partida tal como haleto, por exemplo, brometo ou cloreto, um sulfonato de alquila, por exemplo, sulfonato de metila, um sulfonato de arila, por exemplo, p-toluenossulfonato ou um halossulfonato de alquila, por exemplo, trifluorossulfonato de metila, com tiouréia, opcionalmente na presença de um diluente por exemplo, acetonitrila ou um álcool, por exemplo, etanol, opcionalmente na presença de um iodeto de alquila, por exemplo, iodeto de sódio ou iodeto de potássio, em uma faixa de temperatura de -30°C a 100°C , preferivelmente de 0°C a 80°C , para dar um intermediário de isotiouréia da fórmula IV, que é reagido com um composto da fórmula V



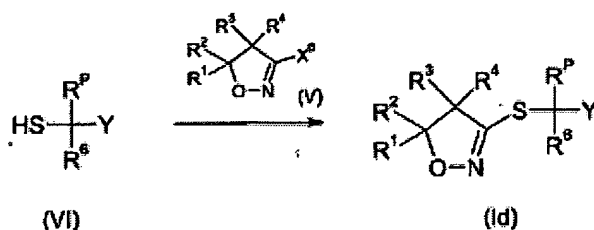
- em que R^1, R^2, R^3 e R^4 são como definidos acima e X^B é um grupo de partida adequado tal como halogênio, por exemplo, cloro, um grupo alquilsulfinila, um grupo arilsulfinila, um grupo haloalquilsulfinila, um grupo alquilsulfonila, por exemplo, metilsulfonila, um grupo arilsulfonila, por exemplo, p-toluenossulfonila, um grupo haloalquilsulfonila, por exemplo, trifluorometilsulfonila, ou nitro, na presença de uma base, tal como um carbonato, por exemplo, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, ou um hidróxido, por exemplo, hidróxido de

potássio, ou um alcóxido, por exemplo, alcóxido de sódio, opcionalmente na presença de um iodeto de alquila, por exemplo, iodeto de sódio ou brometo de sódio, opcionalmente na presença de um diluente, tal como um álcool, por exemplo, etanol, um éter, por exemplo, 1,4-dioxano ou tetraidrofurano, um
5 solvente polar, por exemplo, água, acetonitrila ou N,N-dimetilformamida, ou uma mistura de solventes, por exemplo, uma mistura de 1,4-dioxano e água, em uma faixa de temperatura de 20°C a 200°C, preferivelmente de 50°C a 150°C, opcionalmente na presença de um gás inerte por exemplo, nitrogênio e opcionalmente sob irradiação de microondas. Tais processos são conhecidos
10 na literatura e são descritos, por exemplo, em WO 04/013106 e WO 06/024820.

8) Um método adicional de preparação de intermediários da fórmula IV, em que R^6 e Y são como definidos acima e R^P é como definido em 4), é para reagir um composto da fórmula III, em que R^6 e Y são como
15 definidos acima e R^P é como definido em 4), com tiouréia na presença de um ácido, por exemplo um ácido mineral, tal como ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ou ácido sulfúrico, ou um ácido orgânico, tal como ácido trifluoroacético e opcionalmente na presença de um diluente, tal como um éter, por exemplo, 1,4-dioxano ou tetraidrofurano, um solvente polar, por
20 exemplo, água ou N,N-dimetilformamida, ou uma mistura de solventes, por exemplo, uma mistura de 1,4-dioxano e água, em uma faixa de temperatura de 20°C a 270°C, preferivelmente de 20°C a 150°C, opcionalmente sob irradiação de microondas. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em Buchwald and Neilsen, JACS, 110(10), 3171-
25 3175 (1988); Frank and Smith, JACS, 68, 2103-2104 (1946); Vetter, Syn. Comm., 28, 3219-3233 (1998). O intermediário IV é então reagido com um composto da fórmula V como descrito no 7) para produzir um composto da fórmula Id como descrito no 7).

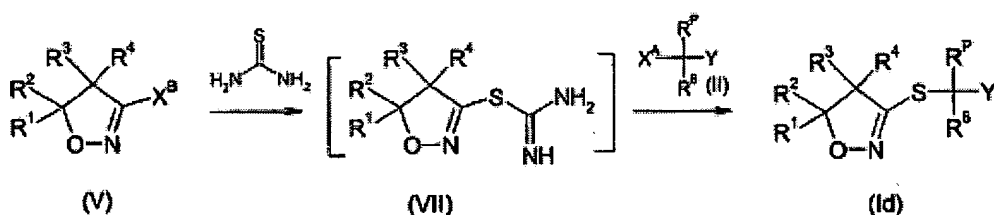
9) Um método adicional de preparação dos compostos da

fórmula Id como definido em 4) é para reagir o composto da fórmula VI em que R^6 e Y são como definidos acima e R^P é como definido em 4),



com um composto da fórmula V como definido em 7), na presença de uma base, por exemplo, carbonato de potássio, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, uma amida, tal como N,N-dimetilformamida, ou um álcool, tal como etanol, em uma faixa de temperatura de 0°C a 100°C, preferivelmente de 20°C a 50°C e opcionalmente sob uma atmosfera inerte, por exemplo, nitrogênio. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo em WO 01/012613, WO 02/062770 e WO 04/010165.

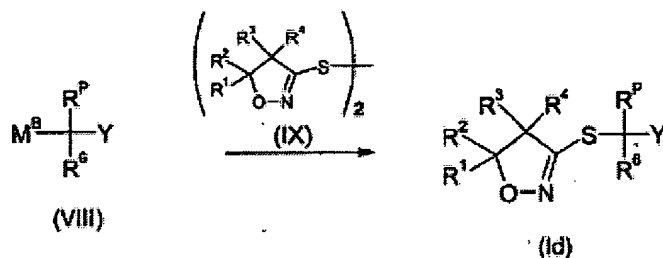
10) Alternativamente, os compostos da fórmula Id como definido em 4) podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula V como definido em 7) com tiouréia, opcionalmente na presença de um diluente por exemplo, um álcool, por exemplo, etanol, em uma faixa de temperatura de -30°C a 150°C, preferivelmente de 0°C a 80°C, para dar um intermediário de isotiouréia da fórmula VII,



que é então reagido com um composto da fórmula II como definido em 7) na presença de uma base, tal como um carbonato, por exemplo, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, ou um hidróxido, por exemplo, hidróxido de potássio, ou um alcóxido, por exemplo, alcóxido de sódio, opcionalmente na presença de um diluente, tal como um álcool, por exemplo, etanol, um solvente polar, por exemplo, água ou N,N-dimetilformamida, ou uma mistura de solventes, em uma faixa de temperatura

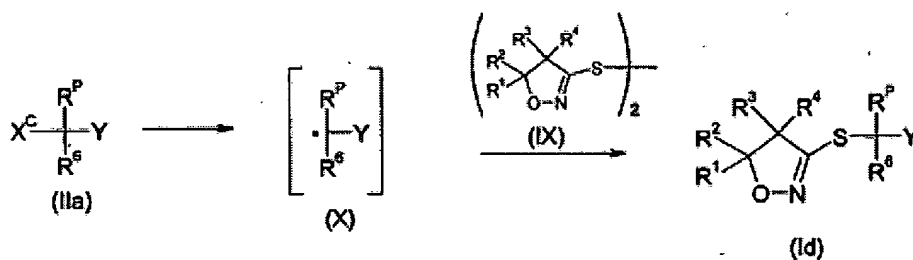
de 0°C a 200°C, preferivelmente de 0°C a 100°C. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em WO 05/095352.

11) Um método adicional de preparação dos compostos da fórmula Id como definido em 4) é para reagir um reagente organometal da fórmula VIII em que R⁶ e Y são como definidos acima, R^P é como definido em 4) e M^B é um grupo tal como MgCl, MgBr, ZnBr ou Li,



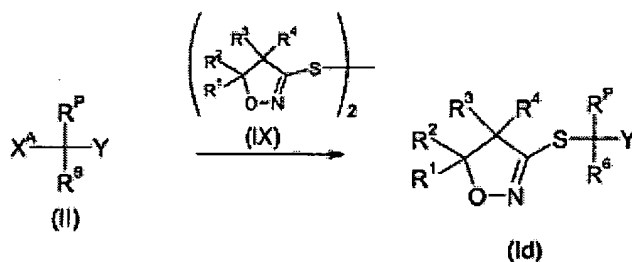
com um composto da fórmula IX em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos acima opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, um éter, tal como éter dietílico ou tetraidrofurano, em uma faixa de temperatura de – 150°C a 100°C, preferivelmente de –80°C a 50°C e opcionalmente sob uma atmosfera inerte, por exemplo, nitrogênio. O bissulfeto da fórmula IX pode ser formado in situ ou preparado separadamente, por exemplo, pela oxidação do sulfeto correspondente, que por sua vez é descrito em JP 2004/224714. Os processos similares são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo em J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1991, 993-994, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1992 (24) 3371-3375, J. Org. Chem., 1989 (54) 2452-2453.

12) Um método adicional de preparação dos compostos da fórmula Id como definido em 4) é para reagir um composto da fórmula IIa em que R⁶ e Y são como definidos acima, R^P é como definido em 4) e X^C é um grupo funcional que pode ser clivado como um radical, por exemplo, a halogênio, tal como bromo ou cloro,



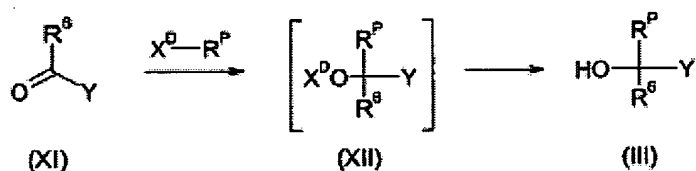
com um iniciador ou um precursor de radical deste e com um composto da fórmula IX como definido em 11), opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, um fosfato ou hidrogeno fosfato tal como hidrogeno fosfato de dissódico, um carbonato, por exemplo, carbonato de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de potássio, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, um solvente polar, tal como água ou N,N-dimetilformamida, ou misturas destes, em uma faixa de temperatura de -50°C a 180°C , preferivelmente de -20°C a 50°C e opcionalmente sob uma atmosfera inerte, por exemplo, nitrogênio. Os iniciadores ou precursores de radicais podem ser usados por exemplo, ditionita de sódio ou hidroximetilsulfinato de sódio.

13) Um método adicional de preparação dos compostos da fórmula Id como definido em 4) é para reagir um composto da fórmula II como definido em 7),



com um composto da fórmula IX como definido em 11), na presença de um agente de redução, por exemplo, um hidreto, tal como boroidreto de sódio, um metal, tal como zinco, ou um hidrossulfeto, tal como hidrossulfeto de sódio, opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, um hidróxido, tal como hidróxido de sódio, um fosfato ou hidrogeno fosfato, tal como hidrogeno fosfato de dissódico, ou uma amina, tal como trietilamina, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo água, um ácido, tal como ácido acético ou ácido clorídrico, um álcool tal como metanol, um éter tal como tetraidrofurano ou misturas destes, em uma faixa de temperatura de -50°C a 180°C , preferivelmente de -20°C a 50°C e opcionalmente sob uma atmosfera inerte, por exemplo, nitrogênio.

14) No caso particular que R^P é haloalquila C_1-C_6 , em perfluoroalquila particular, por exemplo trifluorometila, os compostos da fórmula III em que Y é como definido acima e R^6 é hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 , pode ser convenientemente preparado pela reação de compostos carbonila da fórmula XI em que Y é como definido acima e R^6 é hidrogênio, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 , com um reagente R^P-X^D , em que X^D é um grupo trialquilsilila, por exemplo, trimetilsilila, na presença de um iniciador, tal como um sal de fluoreto, por exemplo, fluoreto de cézio, fluoreto de tetrabutylamônio ou fluoreto de potássio, ou um sal alcóxido, e um diluente opcional, tal como um éter, por exemplo, tetraidrofurano, 1,4-dioxano, em uma faixa de temperatura de 0°C a 100°C , preferivelmente de 20°C a 30°C , para formar o intermediário sililado da fórmula XII.

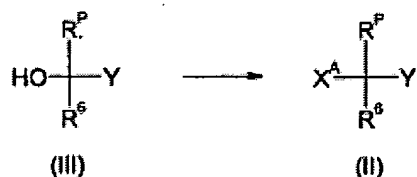


Tipicamente o intermediário sililado da fórmula XII é desililado sem isolamento ou purificação na presença de um ácido, por exemplo, ácido clorídrico ou ácido bromídrico, ou ácido acético e opcionalmente na presença de um diluente adicional, tal como um éter, por exemplo, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um solvente polar, por exemplo, água ou N,N-dimetilformamida, ou uma mistura de solventes, em uma faixa de temperatura de 0°C a 100°C , preferivelmente de 20°C a 30°C , para formar os compostos da fórmula III. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, in Chem. Rev., 1997, 97, 757-786; J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 393; J. Med. Chem. 1992, 35, 641; J. Org. Chem. 1992, 57, 1124.

O composto da fórmula III é então reagido com um composto da fórmula V como definido em 7) para produzir um composto da fórmula Id como descrito no 8).

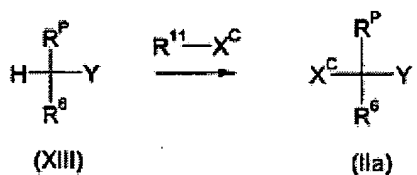
Métodos gerais para a fabricação de intermediários heterocíclicos

15) Os compostos da fórmula II como definido em 7) podem ser preparados pela reação dos compostos da fórmula III como definido em 8)



com um agente de halogenação, tal como cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, tribrometo fosforoso, tricloreto fosforoso ou cloreto de tionila, ou com um cloreto de alquila, arila ou haloalquilsulfonila, tal como cloreto de metanossulfonila, cloreto de p-toluenossulfonila ou cloreto de trifluorometilsulfonila, ou com a combinação de tetrabrometo de carbono e trifenil fosfina, opcionalmente na presença de um solvente inerte, por exemplo, um hidrocarboneto halogenado, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano ou tetracloreto de carbono, um éter, tal como éter dietílico ou tetraidrofurano, ou um ácido, tal como ácido acético, opcionalmente na presença de uma base, por exemplo, uma amina, tal como trietil amina, em uma faixa de temperatura de -50°C a 100°C , preferivelmente de 0°C a 50°C . Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em J. Med. Chem. 2005 (48) 3438-3442, J. Org. Chem., 2005 (70) 2274-2284, Org. and Biomolecular Chem., 2005 (3) 1013-1024, Bioorg. Med. Chem. 2004 (13) 363-384, Tetrahedron Asymmetri 2004 (15) 3719-3722.

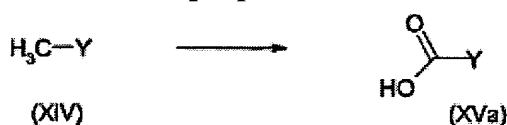
16) Alternativamente, os compostos da fórmula IIa, em que R^{G} e Y são como definidos acima, R^{P} é como definido em 4) e X^{C} é um grupo de partida tal como halogênio, por exemplo, bromo ou cloro, podem ser preparados



pela reação compostos da fórmula XIII em que R^{G} e Y são como definidos acima, R^{P} é como definido em 4), com compostos da fórmula $\text{R}^{\text{H}}-\text{X}^{\text{C}}$, em que X^{C} é um grupo de partida tal como halogênio, por exemplo, bromo ou cloro, e

R^{11} é um grupo funcional que pode ser clivado para gerar X^C como um radical, opcionalmente na presença de um diluente tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano ou tetracloreto de carbono, um éter, por exemplo, tetraidrofurano, um composto aromático, por exemplo, tolueno, um solvente polar, por exemplo, acetonitrila, N,N-dimetilformamida ou água ou uma mistura destes. As reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 120°C , preferivelmente de -5°C a 100°C . As reações podem ser realizadas opcionalmente na presença de luz ou um iniciador de radical tal como um peróxido, por exemplo, dibenzoilperóxido, ou um composto azo, por exemplo 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN). Compostos adequados da fórmula $R^{11}-X^C$ incluem compostos em que R^{11} é um grupo succinimida, por exemplo, N-clorossuccinimida e N-Bromossuccinimida. Os processos similares são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, Tetrahedron, 1988 (44) 461-469; Journal of Organic Chemistri, 1981 (46) 679-686; J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 1985 (6), 1167-1170.

17) Os compostos da fórmula XVa em que Y é como definido acima pode convenientemente ser preparado



pela reação compostos da fórmula XIV em que Y é como definido acima como um agente de oxidação inorgânico adequado, tal como permanganato de potássio, na presença de uma base, tal como carbonato de sódio, em um solvente adequado, tal como água. As reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C a 150°C , preferivelmente de 80°C a 120°C . Os processos similares são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, J. Heterocyclic Chem. 1987 (24)1275-79.

18) Os compostos da fórmula IIIa, em que R^6 é hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$ e Y é como definido acima, podem ser preparados



pela reação de um composto da fórmula XI em que R⁶ é hidrogênio ou alquila C₁-C₆ e Y é como definido acima com um agente de redução, por exemplo, um hidreto metálico, tal como hidreto de diisobutil alumínio, hidreto de lítio alumínio, boroidreto de sódio, boroidreto de lítio, ou diborano, opcionalmente na presença de um solvente inerte, por exemplo, um éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano ou tetraidrofurano, um álcool, tal como metanol ou etanol, ou um hidrocarbono aromático, tal como tolueno. Tais reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 100°C, preferivelmente de 0°C a 80°C. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em Tetrahedron Asymmetri, 2004 (15) 363-386; J. Med. Chem., 2002 (45) 19-31; Justus Liebigs Annalen der Chemie, 1978 (8) 1241-49.

19) Alternativamente, os compostos da fórmula IIIb, em que Y é como definido acima, podem ser preparados pela reação de um composto da fórmula XV,

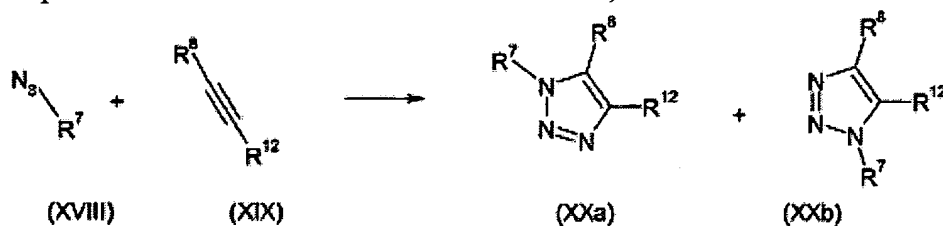


em que Y é como definido acima e R¹² é hidrogênio ou alquila C₁-C₁₀, com um agente de redução, por exemplo, um hidreto metálico, tal como hidreto diisobutil alumínio, hidreto de lítio alumínio, boroidreto de sódio, boroidreto de lítio, ou diborano, opcionalmente na presença de um solvente inerte, por exemplo, um éter, tal como éter dietílico, 1,4-dioxano ou tetraidrofurano, um álcool, tal como metanol ou etanol, ou um hidrocarbono aromático, tal como tolueno. Tais reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 100°C, preferivelmente de 0°C a 80°C. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em Tetrahedron

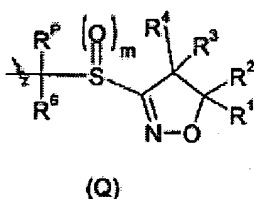
Asymmetri 2004 (15) 3719-3722, J. Med. Chem., 2004 (47) 2176-2179, Heterocyclic Communications 2002 (8) 385-390, J. Antibiotics, 1995 (48) 1320-1329.

Métodos para a fabricação de intermediários de triazol

- 5 20) Compostos da fórmula XXa ou compostos da fórmula XXb, em que R^7 e R^8 são como definidos acima,



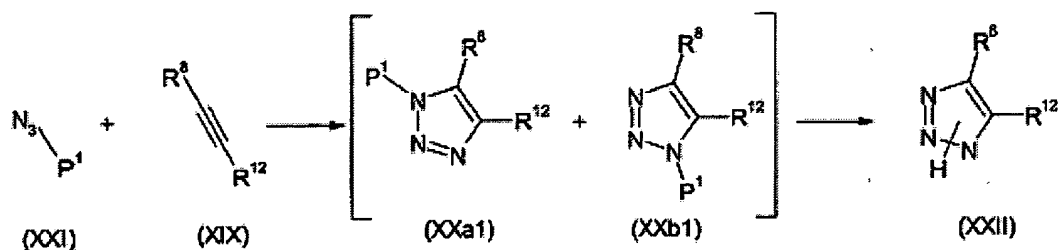
e R^{12} é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} , tetraidro-piran-2-iloximetila, alcóxi carbonila C_1-C_{10} , formila, ou o grupo Q



- em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^6 são como definidos acima, R^P é como definido em 4), e m é como definido acima, preferivelmente m é 0, podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula XVIII, em que R^7 é como definido acima, com os compostos da fórmula XIX, em que R^8 e R^{12} são como definidos acima, opcionalmente na presença de um catalisador, por exemplo, um catalisador de metal de transição, tal como CuCl, CuI, CuBr₂, pó de cobre, opcionalmente na presença de um diluente tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, 1,2-dicloroetano ou tetracloreto de carbono, um éter, por exemplo, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um composto aromático, por exemplo, tolueno, um álcool, por exemplo, metanol, uma amida, por exemplo, N,N-dimetilformamida, água ou uma mistura destes. As reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . Dependendo das condições de reação, os compostos da fórmula XVa e XVb são obtidos exclusivamente ou como misturas em razões variantes. Processos similares são conhecidos na literatura

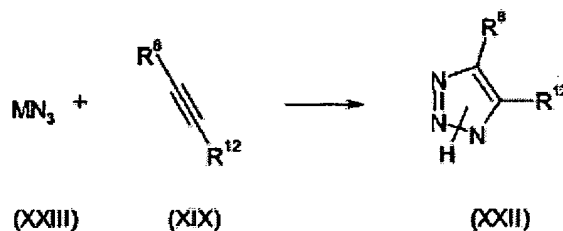
e são descritos, em, por exemplo, European Journal of Organic Chemistry, 2004 3789-3791; Journal of Fluorine Chemistry, 2004 (125) 1415-1423;

21) Compostos da fórmula XXII, em que R^8 é como definido acima e R^{12} é como definido em 20),



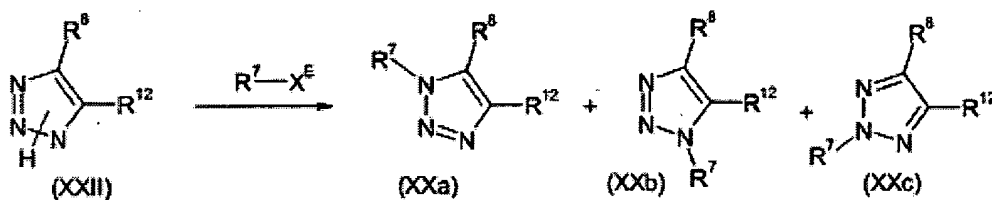
- 5 podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula XXI, em que P^1 é uma porção orgânica que pode ser clivada após a reação com os compostos da fórmula XIX, em que R^8 é como definido acima e R^{12} é como definido em 20), opcionalmente na presença de um catalisador, por exemplo, um catalisador de metal de transição, tal como CuCl, CuI, CuBr₂, pó de cobre,
- 10 opcionalmente na presença de um diluente tal como um hidrocarboneto halogenado, por exemplo, 1,2-dicloroetano ou tetracloreto de carbono, um éter, por exemplo, tetraidrofurano ou 1,4-dioxano, um composto aromático, por exemplo, tolueno, um álcool, por exemplo, metanol, uma amida, por exemplo, N,N-dimetilformamida, água ou uma mistura destes. As reações são
- 15 usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . A reação inicialmente leva aos intermediários da fórmula Xxa1 e XXb1. Dependendo das condições de reação, os compostos da fórmula Xxa1 e XXb1 são obtidos exclusivamente ou como misturas em razões variantes. Os grupos adequados P^1 incluem
- 20 grupos trialquilsilila, tais como trimetilsilila ou grupos benzila opcionalmente substituídos, tais como benzila ou 4-metoxibenzila. O grupo de proteção é clivado in situ sob as condições de reação ou em uma etapa separada. Os processos similares são conhecidos na literatura e são descritos, em, por exemplo, Molecular Diversity, 2003 (7) 171-174; J. Heterocyclic Chemistry,
- 25 1976 (13) 589-592; WO 04/106324; J. Med. Chem., 2004 (47) 2176-2179.

22) Alternativamente, os compostos da fórmula XXII como definido em 21) podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula XXIII



em que MN_3 é um sal de azida orgânico, usualmente azida de sódio, com os compostos da fórmula XIX como definido em 20), opcionalmente na presença de um diluente tal como DMSO, tolueno, acetonitrila, um álcool, por exemplo, etanol, uma amida, por exemplo, N,N-dimetilformamida, água ou uma mistura destes. As reações são usualmente realizadas em uma faixa de temperatura de -50°C a 200°C , preferivelmente de 0°C a 160°C . Os processos similares são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, US 6.051.717; Tetrahedron Letters, 2001 (42) 9114.

23) Compostos da fórmula XXa, XXb e/ou XXc como definidos em 20) podem ser preparados pela reação de compostos da fórmula XXII como definido em 21) com os compostos da fórmula $\text{R}^7\text{-X}^{\text{E}}$



em que R^7 é como definido acima e X^{E} é um grupo de partida adequado, tal como halogênio, por exemplo, brometo, cloreto ou iodeto, um carboxilato, tal como acetato ou um sulfonato de alquila, por exemplo, sulfonato de metila ou um sulfonato de arila, por exemplo, p-toluenossulfonato, na presença de uma base, por exemplo, um carbonato, tal como carbonato de potássio, um hidróxido, tal como hidróxido de potássio, um hidreto metálico, tal como hidreto de sódio, uma amina, tal como trietilamina, opcionalmente na presença de um diluente, por exemplo, um éter, tal como tetraidrofurano, uma

amida, tal como N,N-dimetilformamida, um álcool, tal como metanol, acetonitrila ou acetona ou misturas destes e opcionalmente na presença de um catalisador de transferência de fase, tal como brometo de trimetil-amônio, em uma faixa de temperatura de -120°C a 200°C , preferivelmente de -20°C a 80°C . Dependendo das condições de reação, compostos da fórmula XXa, XXb e XXc são obtidos exclusivamente ou como misturas em razões variantes. Tais processos são conhecidos na literatura e são descritos, por exemplo, em Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004 (14) 2401-2405; WO 04/018438 e US 4,820,844.

- 24) A síntese de 1,2,3-triazóis e derivados destes são bem conhecidos na literatura, a fim de um debate geral de sua síntese ver Tome, A. C. Product class 13: 1,2,3-triazols. Science of Synthesis (2004), 13 415-601; H. Wamhoff, 1,2,3-Triazols. Comprehensive Heterocyclic Chemistry (1984), 4A 669-733; W.-Q. Fan, A. Katritzky, 1,2,3-Triazols. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II (1996), 4 1-127; B. B. Sharpless Synthesis, 2005 (9) 1514-1520; K. Banert, European Journal of Organic Chemistry, 2005 3704-3714; V. P. Krivopalov, O. P. Shkurko, Russ. Chem. Rev. 2005 (74) 339-379; M. Begtrup, Acta Chemica Scandinavica (1990), 44(10), 1050-7. R. F. Coles, C. S. Hamilton, Journal of the American Chemical Society (1946), 68 1799-801; M. Begtrup Bull. Soc. Chim. Belg., 1988 (97) 573-597). Xu, Bo; Mae, Masayuki; Hong, Jiyoung A.; Li, Youhua; Hammond, Gerald B., Synthesis (2006), (5), 803-806. Mae, Masayuki; Hong, Jiyoung A.; Xu, Bo; Hammond, Gerald B. Organic Letters (2006), 8(3), 479-482. Buckle, Derek R.; Rockell, Caroline J. M. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1982), (2), 627-30. Journet, Michel; Cai, Dongwei; Hughes, David L.; Kowal, Jason J.; Larsen, Robert D.; Reider, Paul J., Organic Process Research & Development (2005), 9(4), 490-498. US 6,051,717.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção podem

ser usados como forma não modificada de herbicidas, como contido na síntese, mas são, no geral formulados em composições herbicidas de várias maneiras usando-se adjuvantes de formulação, tais como carreadores, solventes e substâncias ativas na superfície. As formulações podem estar em

5 diversas formas físicas, por exemplo, na forma de pós para o polvilhamento, géis, pós umectáveis, grânulos dispersáveis em água, tabletes dispersáveis em água, grânulos efervescentes, concentrados emulsificáveis, concentrados micro-emulsificáveis, emulsões de óleo em água, dispersões aquosas fluíveis em óleo, dispersões oleosas, suspo-emulsões, suspensões de cápsula, grânulos

10 emulsificáveis, líquidos solúveis, concentrados solúveis em água (com água ou um solvente orgânico miscível em água como carreador), as películas poliméricas impregnadas ou em outras formas conhecidas, por exemplo, do Manual on Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5ª Edição, 1999. Tais formulações podem ser usadas diretamente ou

15 estas são diluídas antes do uso. As diluições podem ser feitas, por exemplo, com água, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, óleo ou solventes.

As formulações podem ser preparadas, por exemplo, pela mistura do ingrediente ativo com os adjuvantes de formulação a fim de obter

20 composições na forma de sólidos finamente divididos, grânulos, soluções, dispersões ou emulsões. Os ingredientes ativos também podem ser formulados com outros adjuvantes, tais como sólidos finamente divididos, óleos minerais, óleos de origem vegetal ou animal, óleos modificados de origem vegetal ou animal, solventes orgânicos, água, substâncias ativas na

25 superfície ou combinações destes. Os ingredientes ativos também podem ser contidos em microcápsulas muito finas que consistem de um polímero. As microcápsulas contendo os ingredientes ativos em um carreador poroso. Isto permite que os ingredientes ativos sejam liberados no ambiente em quantidades controladas (por exemplo, liberação lenta). As microcápsulas,

usualmente têm um diâmetro de 0,1 a 500 microns. Estes contêm os ingredientes ativos em uma quantidade de cerca de 25 a 95% em peso do peso da cápsula. Os ingredientes ativos podem estar na forma de um sólido monolítico, na forma de partículas finas em dispersão sólida ou líquida ou na
5 forma de uma solução adequada. As membranas encapsuladoras compreendem, por exemplo, borrachas naturais ou sintéticas, celulose, copolímeros de estireno / butadieno, poliacrilonitrila, poliacrilato, poliésteres, poliamidas, poliuréias, poliuretano ou polímeros quimicamente modificados e xantatos de amido e outros polímeros que são conhecidos pela pessoa
10 habilitada na técnica em sua conexão. alternativamente, microcápsulas muito finas podem ser formadas, em que o ingrediente ativo está contido na forma de partículas finamente divididas em uma matriz sólida de substância de base, mas as microcápsulas não são, por si só encapsuladas.

Os adjuvantes de formulação que são adequados para a
15 preparação das composições de acordo com a invenção são conhecidos *per se*. Como carreadores líquidos, podem ser usados: água, tolueno, xileno, éter de petróleo, óleos vegetais, acetona, metil etil cetona, ciclo-hexanona, anidridos ácidos, acetonitrila, acetofenona, acetato de amila, 2-butanona, carbonato de butileno, clorobenzeno, ciclo-hexano, ciclo-hexanol, ésteres alquílicos de
20 ácido acético, diacetona álcool, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenzeno, dietileno glicol, abietato de dietileno glicol, éter butílico de dietileno glicol, éter etílico de dietileno glicol, éter metílico de dietileno glicol, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, 1,4-dioxano, dipropileno glicol, éter metílico de dipropileno glicol, dibenzoato de
25 dipropileno glicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etila, 2-etilexanol, carbonato de etileno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etila, etileno glicol, éter butílico de etileno glicol, éter metílico de etileno glicol, gamabutirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexileno glicol,

isoacetato de amila, acetato de isobornila, isooctano, isoforona, isopropilbenzeno, miristato de isopropila, ácido láctico, laurilamina, mesitol óxido, metóxiopropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato, octanoato de metila, oleato de metila, cloreto de metileno, m-xileno, n-
5 hexano, n-octilamina, ácido octadecanóico, acetato de octilamina, ácido oléico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietileno glicol (PEG400), ácido propiônico, lactato de propila, carbonato de propileno, propileno glicol, éter metílico de propileno glicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietila, trietileno glicol, ácido xilenossulfônico, parafina, óleo mineral, tricloroetileno,
10 percloroetileno, acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, éter metílico de propileno glicol, éter metílico de dietileno glicol, metanol, etanol, isopropanol e álcoois de peso molecular alto, tal como álcool amílico, álcool tetraidrofurfurílico, hexanol, octanol, etileno glicol, propileno glicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona e outros. Água é, no geral, o carreador de encilha para
15 diluir os concentrados. Os carreadores sólidos adequados são, por exemplo, talco, dióxido de titânio, argila de pirofilita, sílica, argila de atapulgita, kieselguhr, calcário, carbonato de cálcio, bentonita, montmorillonita cálcica, cascas de semente de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra pomes, farinha de madeira, cascas de noz trituradas e substâncias similares, como
20 descrito, por exemplo, em CFR 180.1001. (c) & (d).

Um grande número de substâncias ativas na superfície pode ser vantajosamente usado tanto em formulações sólidas quanto líquidas, especialmente naquelas formulações que podem ser diluídas com um carreador antes do uso. As substâncias ativas na superfície podem ser
25 aniônicas, catiônicas, não iônicas ou poliméricas e estas podem ser usadas como emulsificantes, agentes umectantes ou agentes de suspensão ou para outros propósitos. As substâncias ativas na superfície típicas incluem, por exemplo, sais de sulfatos de alquila, tais como dietanolamônio lauril sulfato; sais de alquilsulfonatos de arila, tais como dodecilbenzenosulfonato de cálcio;

produtos de adição de alquilfenol/óxido de alquilenos, tais como etoxilato de nonilfenol; produtos de adição de álcool/óxido de alquilenos, tais como etoxilado de álcool tridecílico; sabões, tais como estearato de sódio; sais de alquilnaftalenossulfonatos, tais como dibutilnaftalenossulfonato de sódio; 5 diésteres alquílicos de sais de sulfossuccinato, tais como di(2-etilexil)sulfossuccinato de sódio; ésteres de sorbitol, tais como oleato de sorbitol; aminas quaternárias, tais como cloreto de lauriltrimetilamônio, ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, tais como estearato de polietileno glicol; copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno e sais de mono- e di-alquilfosfato ésteres e também, além disso, 10 substâncias descritas em, por exemplo, "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual" MC Publishing Corp., Ridgewood New Jersey, 1981.

Além disso, os adjuvantes que podem ser usualmente usados nas formulações pesticidas incluem inibidores de cristalização, modificadores 15 e viscosidade, agentes de suspensão, pigmentos, anti-oxidantes, agentes espumantes, absorvedores de luz, auxiliares de mistura, anti-espumas, agentes complexadores, substâncias neutralizadoras ou modificadoras de pH e tampões, inibidores de corrosão, fragrâncias, agentes umectantes, intensificadores de absorção, micronutrientes, plastificantes, deslizantes, 20 lubrificantes, dispersantes, espessantes, anti-congelantes, microbicidas e também fertilizantes líquidos ou sólidos.

As composições de acordo com a invenção podem incluir, adicionalmente um aditivo que compreende um óleo de origem vegetal ou animal, um óleo mineral, ésteres alquílicos de tais óleos ou misturas de tais 25 óleos e derivados de óleos. A quantidade de aditivo oleoso na composição de acordo com a invenção é, no geral, de 0,01 a 10%, com base na mistura de pulverização. Por exemplo, o aditivo oleoso pode ser adicionado ao tanque de pulverização na concentração desejada após a mistura por pulverização ser preparada. Os aditivos oleosos preferidos compreendem óleos minerais ou um

óleo de origem vegetal, por exemplo, óleo de semente de colza, ou óleo de girassol, óleo vegetal emulsificado, tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres alquílicos de óleos de origem vegetal, por exemplo, os derivados de metila ou um óleo de origem animal, tal como óleo de peixe ou sebo. Um aditivo preferido contém, por exemplo, como componentes ativos, essencialmente 80% em peso de ésteres alquílicos de óleos de peixe e 15% em peso de óleo de semente de colza metilado e também 5% em peso de emulsificadores de costume e modificadores de pH. Os aditivos oleosos especialmente preferidos compreendem ésteres alquílicos de ácidos graxos C₈-C₂₂, especialmente os derivados de metila de ácidos graxos C₁₂-C₁₈, por exemplo, os ésteres metílicos de ácido láurico, ácido palmítico e ácido oléico, sendo de importância. Aqueles ésteres são conhecidos como laurato de metila (CAS-111-82-0), plamitato de metila (CAS-112-39-0) e oleato de metila (CAS-112-62-9). Um derivado de éster metílico de ácido graxo preferido é Emery® 2230 and 2231 (Cognis GmbH). Aqueles e outros derivados de óleo também são conhecidos do Compendium of Herbicide Adjuvants, 5^o Edition, Southern Illinois University, 2000.

A aplicação e a ação dos aditivos oleosos pode ser, além disso, melhorada pela combinação com substâncias ativas na superfície, tais como tensoativos não iônicos, aniônicos ou catiônicos. Os exemplos de tensoativos não iônicos, aniônicos ou catiônicos adequados são listados nas páginas 7 e 8 do WO 97/34485. As substâncias ativas na superfície preferidas são tensoativos aniônicos do tipo dodecilbenzilsulfonato, especialmente os seus sais de cálcio e também os tensoativos não iônicos do tipo etoxilado de álcool graxo. Preferência especial é dada aos álcoois graxos C₁₂-C₂₂ etoxilados tendo um grau de etoxilação de 5 a 40. Os exemplos de tensoativos comercialmente disponíveis são os tipos Genapol (Clariant AG). Também são preferidos os tensoativos de sílica, especialmente heptametiltriloxanos modificados por polialquil-óxido que são comercialmente disponíveis, por exemplo, como

Silwet L-77® e também, tensoativos perfluoretados. A concentração das substâncias ativas na superfície em relação ao aditivo total é, no geral, de 1 a 30% em peso. Os exemplos de aditivos oleosos que consistem de misturas de óleo ou de óleos minerais ou derivados destes com tensoativos são Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) ou ActipronC (BP Oil UK Limited, GB).

Se desejado, também é possível que as substâncias ativas na superfície mencionadas sejam usadas nas formulações por si próprias, isto é, sem aditivos oleosos.

10 Além disso, a adição de um solvente orgânico à mistura de aditivo/tensoativo oleoso contribui para uma intensificação adicional de ação. Os solventes adequados são, por exemplo, Solvesso® (ESSO) ou Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). A concentração de tais solventes pode ser de 10 a 80% em peso do peso total. Os aditivos oleosos que estão presentes em
15 mistura com solventes são descritos, por exemplo, em US-A-4.834.908. Um aditivo oleoso comercialmente disponível divulgado neste é conhecido pelo nome MERGE® (BASF Corporation). Um aditivo oleosos adicional que é preferido de acordo com a invenção é o SCORE® (Syngenta Crop Protection Canada).

20 Além dos aditivos oleosos listados acima, para o propósito de intensificar a ação das composições de acordo com a invenção também é possível que as formulações de alquilpirrolidonas (por exemplo, Agrimax®) sejam adicionadas à mistura de pulverização. As formulações de treliças sintéticas, por exemplo, poliacrilamida, compostos de polivinila ou poli-1-p-
25 menteno (por exemplo, Bond®, Courier® ou Emerald®) também podem ser usados. Também é possível que as soluções contenham ácido propiônico, por exemplo, Eurogkem Pen-e-trate®, sejam adicionadas à mistura de pulverização como agente intensificador de ação.

As composições herbicidas, no geral, compreendem de 0,1 a

99% em peso, especialmente de 0,1 a 95% em peso, os compostos da fórmula I e de 1 a 99,9% em peso de um adjuvante de formulação que, preferivelmente inclui de 0 a 25% em peso de uma substância ativa de superfície. Visto que os produtos comerciais serão preferivelmente formulados como concentrados, o usuário final, normalmente, utilizará formulações diluídas.

As razões de aplicação de compostos da fórmula I pode variar dentro de limites amplos e depende da natureza do solo, do método de aplicação (pré ou pós emergência; aparência da semente; aplicação ao sulco de semente; nenhuma aplicação em lavoura, etc.), da lavoura vegetal, da grama ou erva a ser controlada, das condições climáticas prevaescentes e outros fatores governados pelo método de aplicação, do tempo de aplicação e da lavoura alvo. Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção são, no geral, aplicados em uma taxa de 10 a 2000 g/ha, especialmente de 50 a 1000 g/ha.

As formulações especialmente preferidas têm as seguintes composições (% = por cento em peso):

Concentrados emulsificáveis:

ingrediente ativo:	1 a 95%, preferivelmente 60 a 90%
agente ativo de superfície:	1 a 30%, preferivelmente 5 a 20%
carreador líquido:	1 a 80%, preferivelmente 1 a 35%

Pós:

ingrediente ativo:	0,1 a 10%, preferivelmente 0,1 a 5%
carreador sólido:	99,9 a 90%, preferivelmente 99,9 a 99%

Concentrados de suspensão:

ingrediente ativo:	5 a 75%, preferivelmente 10 a 50%
água:	94 a 24%, preferivelmente 88 a 30%
agente ativo de superfície:	1 a 40%, preferivelmente 2 to 30%

Pós umectáveis:

ingrediente ativo: 0,5 a 90%, preferivelmente 1 a 80%

agente ativo de superfície: 0,5 a 20%, preferivelmente 1 a 15%

carreador sólido: 5 a 95%, preferivelmente 15 a 90%

Grânulos:

5 ingrediente ativo: 0,1 a 30%, preferivelmente 0,1 a 15%

carreador sólido: 99,5 a 70%, preferivelmente 97 a 85%

Os seguintes exemplos, além disso, ilustram, mas não limitam a invenção.

Exemplos de Formulação para herbicidas da fórmula I (% =%

10 em peso)

F1. Concentrados emulsificáveis

a) b) c) d)

ingrediente ativo 5% 10% 25% 50%

dodecilbenzenosulfonato de cálcio 6% 8% 6% 8%

éter poliglicólico de óleo de mamona 4% - 4% 4%

15 (36 mol de óxido de etileno)

éter octilfenol poliglicólico - 4% - 2%

(7 a 8 mol de óxido de etileno)

NMP - - 10% 20%

Mistura de hidrocarboneto arom. 85% 78% 55% 16%

20 C₉-C₁₂

As emulsões de qualquer concentração desejada podem ser obtidas a partir de tais concentrados pela diluição com água.

F2. Soluções

a) b) c) d)

ingrediente ativo 5% 10% 50% 90%

25 1-metóxi-3 - (3 -metóxi-

propóxi)-propano - 20% 20% -

polietileno glicol MW 400 20% 10% - -

NMP - - 30% 10%

mistura de hidrocarboneto arom. 75% 60% - -

C₉-C 12

As soluções são adequadas para o uso na forma de microgotas.

<u>F3. Pós umectáveis</u>		a)	b)	c)	d)
	ingrediente ativo	5%	25%	50%	80%
5	lignossulfonato de sódio	4%	-	3%	-
	lauril sulfato de sódio	2%	3%	-	4%
	diisobutilnaftaleno-				
	sulfonato de sódio	-	6%	5%	6%
	éter octilfenol poliglicólico	-	1%	2%	-
10	(7-8 mol de óxido de etileno)				
	ácido silícico altamente dispersado	1%	3%	5%	10%
	caulim	88%	62%	35%	-

O ingrediente ativo é misturado cuidadosamente com os adjuvantes e a mistura é cuidadosamente triturada em um moinho adequado, produzindo pós umectáveis que podem ser diluídos com água para dar suspensões de qualquer concentração desejada.

<u>F4. Grânulos revestidos</u>		a)	b)	c)
	ingrediente ativo	0,1%	5%	15%
	ácido silícico altamente dispersado	0,9%	2%	2%
20	carreador inorgânico	99.0%	93%	83%
	(diâmetro de 0,1 a 1 mm)			
	por exemplo, CaCO ₃ ou SiO ₂			

O ingrediente ativo é dissolvido em cloreto de metileno e aplicado ao carreador por pulverização e o solvente é então evaporado a vácuo.

<u>F5. Grânulos revestidos</u>		a)	b)	c)
	ingrediente ativo	0,1%	5%	15%
	polietileno glicol MW 200	1,0%	2%	3%
	ácido silícico altamente dispersado	0,9%	1%	2%

carreador inorgânico 98,0% 92% 80%
 (diâmetro de 0,1 a 1 mm)
 por exemplo, CaCO_3 ou SiO_2

- 5 O ingrediente ativo finamente triturado é uniformemente aplicado, em um misturador, ao carreador umedecido com polietileno glicol. Grânulos revestidos não pulverulentos são obtidos desta maneira.

<u>F6. Grânulos de Extrusora</u>		a)	b)	c)	d)
	ingrediente ativo	0.1%	3%	5%	15%
	lignossulfonato de sódio	1.5%	2%	3%	4%
10	carboximetilcellulose	1,4%	2%	2%	2%
	caulim	97.0%	93%	90%	79%

O ingrediente ativo é misturado ou triturado com os adjuvantes e a mistura é umedecida com água. A mistura é extrusada e depois secada em vapor de ar.

<u>F7. Pós</u>		a)	b)	c)
	ingrediente ativo	0,1%	1%	5%
	talco	39,9%	49%	35%
	caulim	60,0%	50%	60%

- 20 Os pós prontos para o uso são obtidos pela mistura do ingrediente ativo com os carreadores e trituração da mistura em um moinho adequado.

<u>F8. Concentrados de Suspensão</u>		a)	b)	c)	d)
	ingrediente ativo	3%	10%	25%	50%
	etileno glicol	5%	5%	5%	5%
25	éter nonilfenol poliglicólico (15 mol de óxido de etileno)	-	1%	2%	-
	lignossulfonato de sódio	3%	3%	4%	5%
	carboximetilcelulose	1%	1%	1%	1%
	solução de formaldeído aquoso				

a 37%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%
emulsão de óleo de sílica	0,8%	0,8%	0,8%	0,8%
água	87%	79%	62%	38%

5 O ingrediente ativo finamente triturado é intimamente
misturado com os adjuvantes dando um concentrado de suspensão a partir do
qual as suspensões de qualquer concentração desejada pode ser obtida pela
diluição com água.

10 A invenção também diz respeito a um método de controlar
plantas que compreende aplicar às plantas ou ao seu local, uma quantidade
herbicidamente eficaz de um composto da fórmula I ou de uma composição
que compreende um tal composto.

15 A invenção também diz respeito a um método de inibir o
desenvolvimento vegetal que compreende aplicar às plantas ou ao seu local
uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto da fórmula I ou de
uma composição que compreende um tal composto.

20 A invenção também diz respeito a um método de controlar
seletivamente gramíneas e ervas daninhas em lavouras de plantas úteis que
compreende aplicação às plantas úteis ou ao seu local ou à área de cultivo,
uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto da fórmula I ou de
uma composição que compreende um tal composto.

As lavouras de plantas úteis em que a composição de acordo
com a invenção pode ser usada incluem cereais, por exemplo, cevada e trigo,
algodão, colza, milho, arroz, soja, beterraba de açúcar e cana de açúcar,
especialmente cereais e milho.

25 As lavouras também incluem árvores, tais como palmeiras,
coqueiros e outras nozes e videiras, tais como uvas.

As gramíneas e as ervas daninhas a serem controladas podem
ser tanto espécies monocotiledôneas, por exemplo, espécies *Agrostis*,
Alopecurus, *Avena*, *Bromus*, *Cyperus*, *Digitaria*, *Echinochloa*, *Lolium*,

Monochoria, Rottboellia, Sagittaria, Scirpus, Setaria, Sida e Sorghum quanto espécies dicotiledôneas, por exemplo Abutilon, Amaranthus, Chenopodium, Chrysanthemum, Galium, Ipomoea, Nasturtium, Sinapis, Solanum, Stellaria, Veronica, Viola e Xantium.

5 As lavouras a serem entendidas como também incluindo aquelas lavouras que se tornaram tolerantes à herbicidas ou classes de herbicidas (por exemplo, inibidores de ALS-, GS-, EPSPS-, PPO- e HPPD) pelos métodos convencionais de criação ou pela engenharia genética. Um exemplo de uma lavoura que foi tornada tolerante à imidazolinonas, por exemplo, imazamox, pelos métodos convencionais de criação é a colza Clearfiel®summer (canola). Os exemplos de lavouras que foram tornadas tolerantes à herbicidas pelos métodos de engenharia genética incluem, por exemplo, variedades de milho resistentes a glifosato e a glifosinato comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais RoundupRead® e 10 Libertilink®.

 As lavouras também devem ser entendidas como sendo aquelas que foram tornadas resistentes a insetos nocivos pelos métodos de engenharia genética, por exemplo, Bt milho (resistente ao perfurador do milho europeu), Bt algidão (resistente ao gorgulho do casulo do algodão) e também 20 Bt batatas (resistentes ao besouro do Colorado beetle). Os exemplos de Bt milho são os híbridos de Bt 176 milho da NIA (Syngenta Seeds). A toxina Bt é uma proteína que é formada naturalmente pela bactéria do solo *Bacillus thuringiensis*. Os exemplos de toxinas ou de plantas transgênicas capazes de sintetizar tais toxinas, são descritos no EP-A-451 878, EP-A-374 753, WO 25 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 e EP-A-427 529. Os exemplos de plantas transgênicas que compreendem um ou mais genes que codificam quanto a uma resistência inseticida e expressam uma ou mais toxinas são KnockOut® (milho), Yield Gard® (milho), NuCOTIN33B® (algodão), Boligard® (algodão), NewLeaf® (batatas), NatureGard® e Protexcta®. As

lavouras vegetais ou seu material de semente podem ser tanto resistentes a herbicidas quanto, ao mesmo tempo, resistentes à alimentação por insetos (eventos transgênicos "amontoados"). Por exemplo, a semente pode ter a capacidade de expressar uma proteína Cry3 inseticida enquanto, ao mesmo tempo está sendo tolerante ao glifosato.

As lavouras também devem ser entendidas como sendo aquelas que são obtidas pelos métodos convencionais de criação ou engenharia genética e contém os denominados tratos de saída (por exemplo, capacidade de armazenagem melhorada, valor nutricional mais alto e sabor melhorado).

As áreas sob cultivo incluem terra em que as plantas de lavoura já estão em desenvolvimento e a terra pretendida para o cultivo com aquelas plantas de lavoura.

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção também podem ser usados em combinação com outros herbicidas. Em particular, as seguintes misturas do composto da fórmula I são importantes:

Misturas de um composto da fórmula I com S-metolaclor (549) ou um composto da fórmula I com metolaclor (548).

Misturas de um composto da fórmula I com uma triazina (por exemplo, composto da fórmula I + ametrin (20), composto da fórmula I + atrazina (37), composto da fórmula I + cianazina (183), composto da fórmula I + dimetametrin (259), composto da fórmula I + metribuzin (554), composto da fórmula I + prometon (665), composto da fórmula I + prometrin (666), composto da fórmula I + propazina (672), composto da fórmula I + simazina (730), composto da fórmula I + siinetrin (732), composto da fórmula I + terbumeton (774), composto da fórmula I + terbutilazina (775), composto da fórmula I + terbutrin (776), composto da fórmula I + trietazina (831)). Particularmente preferidas são misturas de um composto da fórmula I com atrazina, metribuzin, prometrin ou com tributilazina.

Misturas de um composto da fórmula I com um inibidor de HPPD (por exemplo, composto da fórmula I + isoxaflutol (479), composto da fórmula I + mesotriona (515), composto da fórmula I + sulcotriona (747), composto da fórmula I + tembotriona (CAS RN 335104-84-2), composto da fórmula I + topramezona (CAS RN 210631-68-8), composto da fórmula I + 4-hidróxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona (CAS RN 352010-68-5), composto da fórmula I + 4-hidróxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona).

10 Misturas de compostos da fórmula I com um inibidor de HPPD e uma triazina. As misturas de um composto da fórmula I com glifosato (419).

Misturas de um composto da fórmula I com glifosato e um inibidor de HPPD (por exemplo, composto da fórmula I + glifosato + isoxaflutol, composto da fórmula I + glifosato + mesotriona, composto da fórmula I + glifosato + sulcotriona, composto da fórmula I + glifosato + tembotriona, composto da fórmula I + glifosato + topramezona, composto da fórmula I + glifosato + 4-hidróxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo-[3.2.1]oct-3-en-2-ona, composto da fórmula I + glifosato + 4-hidróxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona).

Misturas de um composto da fórmula I com glufosinato-amônio (418).

Misturas de um composto da fórmula I com glifosinato-amônio e um inibidor de HPPD (por exemplo, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + isoxaflutol, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + mesotriona, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + sulcotriona, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + tembotriona, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + topramezona, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + 4-hidróxi-3-[[2-[(2-metoxietoxi)metil]-6-

(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]-oct-3-en-2-ona, composto da fórmula I + glifosinato-amônio + 4-hidróxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona).

5 Misturas de um composto da fórmula I com a triazolinona (por exemplo, composto da fórmula I + amicarbazona (21)).

Misturas de um composto da fórmula I com um inibidor de ALS (por exemplo, composto da fórmula I + clorsulfuron (147), composto da fórmula I + cinosulfuron (154), composto da fórmula I + cloransulam-metila (164), composto da fórmula I + etametsulfuronmetila (306), composto da
 10 fórmula I + flazasulfuron (356), composto da fórmula I + foramsulfuron (402), composto da fórmula I + flumetsulam (374), composto da fórmula I + imazametabenz-metila (450), composto da fórmula I + imazamox (451), composto da fórmula I + imazapic (452), composto da fórmula I + imazapir (453), composto da fórmula I + imazethapir (455), composto da fórmula I +
 15 iodosulfuron-metil-sódio (466), composto da fórmula I + metsulfuron-metil (555), composto da fórmula I + nicosulfuron (577), composto da fórmula I + oxasulfuron (603), composto da fórmula I + primisulfuron-metila (657), composto da fórmula I + prosulfuron (684), composto da fórmula I + piritiobac-sódio (709), composto da fórmula I + rimsulfuron (721), composto da fórmula I + sulfosulfuron (752), composto da fórmula I + tifensulfuron-metila (tiameturon-metil) (795), composto da fórmula I + triasulfuron (817), composto da fórmula I + tribenuron-metila (822), composto da fórmula I + trifloxisulfuron-sódio (833), composto da fórmula I + tiencarbazona (BAY636)). Particularmente preferidas são misturas de um composto da
 20 fórmula I com flazasulfuron, foramsulfuron, flumetsulam, imazapir, imazetapir, idosulfuron-metil-sódio, nicosulfuron, rimsulfuron, trifloxisulfuron-sódio ou com ácido 4-[(4,5-diidro-3-metóxi-4-metil-5-oxo)-1H-1,2,4-triazol-1-ilcarbonilsulfamoil]-5-metiltiofene-3-carboxílico (BAY636).

Misturas de um composto da fórmula I com um inibidor de PPO (por exemplo, composto da fórmula I + fomesafen (401), composto da fórmula I + flumioxazin (376), composto da fórmula I + sulfentrazone (749), composto da fórmula I + éster etílico do ácido [3-[2-cloro-4-fluoro-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenóxi]-2-piridilóxi]acético) (CAS RN 353292-31-6). Particularmente preferidas são misturas de um composto da fórmula I com flumioxazin, sulfentrazone ou éster etílico do ácido [3-[2-cloro-4-fluoro-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-il)fenóxi]-2-piridilóxi]acético.

10 Misturas de um composto da fórmula I com dicloreto de paraquat (614).

Misturas de um composto da fórmula I com pendimetalin (621) ou um composto da fórmula I com trifluralin (836). Particularmente preferidas são misturas de um composto da fórmula I com pendimetalin.

15 Misturas de um composto da fórmula I com metamitron (521).

Misturas de um composto da fórmula I com clomazona (159).

Misturas de um composto da fórmula I com metazaclor (524).

Misturas de um composto da fórmula I com clodinafop-propargil (156) ou um composto da fórmula I com pinoxaden (CAS RN 243973-20-8).

Os parceiros de mistura do composto da fórmula I também podem estar na forma de ésteres ou sais, como mencionado, por exemplo, em The Pesticide Manual, 13ª Edição (BCPC), 2003. A referência ao glifosinato-amônio também aplica-se ao glifosinato, a referência ao cloransulam-metila também aplica-se ao cloransulam e a referência ao piritiobac-sódio também aplica-se ao piritiobac, etc.

A razão de mistura do composto da fórmula I para o parceiro de mistura é, preferivelmente, de 1: 100 a 1000: 1.

As misturas podem ser vantajosamente usadas nas formulações

mencionadas acima (caso no qual o "ingrediente ativo" diz respeito à mistura respectiva do composto da fórmula I com o parceiro de mistura).

Além disso, os compostos da fórmula I de acordo com a invenção também podem ser usados em combinação com outros herbicidas:

5 composto da fórmula I + acetoclor (5), composto da fórmula I + acifluorfen-sódio (7), composto da fórmula I + aclonifen (8), composto da fórmula I + acroleína (10), composto da fórmula I + alaclor (14), composto da fórmula I + aloxidim (18), composto da fórmula I + álcool alílico (CAS RN 107-18-6), composto da fórmula I + amidosulfuron (22), composto da fórmula I + aminopiraldid (CAS RN 150114-71-9), composto da fórmula I + amitrol (aminotriazol) (25), composto da fórmula I + sulfamato de amônio (26), composto da fórmula I + anilofos (31), composto da fórmula I + asulam (36), composto da fórmula I + atraton (CAS RN 1610-17-9), composto da fórmula I + aviglicina (39), composto da fórmula I + azafenidina (CAS RN 68049-83-2), composto da fórmula I + azimsulfuron (43), composto da fórmula I + BAS 800H (CAS RN 372137-35-4), composto da fórmula I + BCPC (CAS RN 2164-13-8), composto da fórmula I + beflubutamida (55), composto da fórmula I + benazolina (57), composto da fórmula I + bencarbazona (CAS RN 173980-17-1), composto da fórmula I + benfluralina (59), composto da fórmula I + benfuresato (61), composto da fórmula I + bensulfuron-metila (64), composto da fórmula I + bensulida (65), composto da fórmula I + bentazona (67), composto da fórmula I + benzfendizona (CAS RN 158755-95-4), composto da fórmula I + benzobiciclona (69), composto da fórmula I + benzofenap (70), composto da fórmula I + bifenox (75), composto da fórmula I + bilanafos (bialafos) (77), composto da fórmula I + bispiribac-sódio (82), composto da fórmula I + borax (86), composto da fórmula I + bromacil (90), composto da fórmula I + bromobutide (93), composto da fórmula I + bromofenoxim (CAS RN 13181-17-4), composto da fórmula I + bromoxinil (95), composto da fórmula I + butaclor (100), composto da fórmula I +

butafenacil (101), composto da fórmula I + butamifos (102), composto da fórmula I + butralin (105), composto da fórmula I + butroxidim (106), composto da fórmula I + butilate (108), composto da fórmula I + cacodilic acid (CAS RN 75-60-5), composto da fórmula I + calcium clorate (CAS RN 10137-74-3), composto da fórmula I + cafenstrole (110), composto da fórmula I + carbetamida (117), composto da fórmula I + carfentrazoneetila (121), composto da fórmula I + CDEA (CAS RN 2315-36-8), composto da fórmula I + CEPC (CAS RN 587-56-4), composto da fórmula I + clorbromuron (CAS RN 13360-45-7), composto da fórmula I + clorflurenol- metila (133), composto da fórmula I + cloridazon (134), composto da fórmula I + clorimuron-etila (135), composto da fórmula I + ácido cloroacético (138), composto da fórmula I + clorotoluron (143), composto da fórmula I + clorpropham (144), composto da fórmula I + clortaldimetila (148), composto da fórmula I + cinidon-etila (152), composto da fórmula I + cinmetilin (153), composto da fórmula I + cisanilida (CAS RN 34484-77-0), composto da fórmula I + clefoxidim (CAS RN 211496-02-5), composto da fórmula I + cletodim (155), composto da fórmula I + clomeprop (160), composto da fórmula I + clopiralid (162), composto da fórmula I + CMA (CAS RN 5902-95-4), composto da fórmula I + 4-CPB (CAS RN 3547-07-7), composto da fórmula I + CPMF, composto da fórmula I + 4-CPP (CAS RN 3307-39-9), composto da fórmula I + CPPC (CAS RN 2150-32-5), composto da fórmula I + cresol (CAS RN 1319-77-3), composto da fórmula I + cumiluron (180), composto da fórmula I + cianamida (182), composto da fórmula I + ciclanilida (186), composto da fórmula I + cicloato (187), composto da fórmula I + ciclosulfamuron (189), composto da fórmula I + cicloxidim (190), composto da fórmula I + cialofop-butil (195), composto da fórmula I + 2,4-D (211), composto da fórmula I + 3,4-DA (CAS RN 588-22-7), composto da fórmula I + daimuron (213), composto da fórmula I + dalapon (214), composto da fórmula I + dazomet (216), composto da fórmula I + 2,4-DB

(217), composto da fórmula I + 3,4-DB, composto da fórmula I + 2,4-DEB (CAS RN 94-83-7), composto da fórmula I + desmedifam (225), composto da fórmula I + desmetrina (CAS RN 1014-69-3), composto da fórmula I + dicamba (228), composto da fórmula I + diclobenil (229), composto da
5 fórmula I + orto-diclorobenzeno (CAS RN 95-50-1), composto da fórmula I + paradiclorobenzeno (CAS RN 106-46-7), composto da fórmula I + diclorprop (234), composto da fórmula I + diclorprop-P (235), composto da fórmula I + diclofop-metila (238), composto da fórmula I + diclosulam (241), composto da fórmula I + difenzoquat metilsulfato (248), composto da fórmula I +
10 diflufenican (251), composto da fórmula I + diflufenzopir (252), composto da fórmula I + dimefuron (256), composto da fórmula I + dimepiperato (257); composto da fórmula I + dimetaclor (258), composto da fórmula I + dimetenamid (260), composto da fórmula I + dimetenamid-P, composto da fórmula I + dimetipin (261), composto da fórmula I + dimetilarsinic acid
15 (264), composto da fórmula I + dinitramina (268), composto da fórmula I + dinoterb (272), composto da fórmula I + difenamid (274), composto da fórmula I + dipropetrin (CAS RN 4147-51-7), composto da fórmula I + diquat dibrometo (276), composto da fórmula I + ditiopir (280), composto da fórmula I + diuron (281), composto da fórmula I + DNOC (282), composto da
20 fórmula I + 3,4-DP (CAS RN 3307-41-3), composto da fórmula I + DSMA (CAS RN 144-21-8), composto da fórmula I + EBEP, composto da fórmula I + endotal (295), composto da fórmula I + EPTC (299), composto da fórmula I + esprocarb (303), composto da fórmula I + etalfluralin (305), composto da fórmula I + ethefon (307), composto da fórmula I + etofumesato (311),
25 composto da fórmula I + etoxifen (CAS RN 188634-90-4), composto da fórmula I + etoxifen-etila (CAS RN 131086-42-5), composto da fórmula I + etoxisulfuron (314), composto da fórmula I + etobenzanid (318), composto da fórmula I + fenoxaprop-P-etila (339), composto da fórmula I + fentrazamida (348), composto da fórmula I + sulfato ferroso (353), composto da fórmula I

+ flamprop, composto da fórmula I + flamprop-M (355), composto da fórmula I + florasulam (359), composto da fórmula I + fluazifop-butil (361), composto da fórmula I + fluazifop-P-butil (362), composto da fórmula I + fluazolato (isopropazol) (CAS RN 174514-07-9), composto da fórmula I + flucarbazonossódio (364), composto da fórmula I + flucetosulfuron (CAS RN 412928-75-7), composto da fórmula I + flucloralin (365), composto da fórmula I + flufenacet (BAY FOE 5043) (369), composto da fórmula I + flufenpir-etila (371), composto da fórmula I + flumetralin (373), composto da fórmula I + flumiclorac-pentil (375), composto da fórmula I + flumipropin (flumipropin) (CAS RN 84478-52-4), composto da fórmula I + fluometuron (378), composto da fórmula I + fluoroglicofen-etila (380), composto da fórmula I + flupoxam (CAS RN 119126-15-7), composto da fórmula I + flupropacil (CAS RN 120890-70-2), composto da fórmula I + flupropanato (383), composto da fórmula I + flupirsulfuron-metil-sódio (384), composto da fórmula I + flurenol (387), composto da fórmula I + fluridona (388), composto da fórmula I + flurocloridona (389), composto da fórmula I + fluroxipir (390), composto da fórmula I + flurtamone (392), composto da fórmula I + flutiacet-metila (395), composto da fórmula I + fosamina (406), composto da fórmula I + halosulfuron-metila (426), composto da fórmula I + haloxifop (427), composto da fórmula I + haloxifop-P (428), composto da fórmula I + HC-252 (429), composto da fórmula I + hexazinona (440), composto da fórmula I + imazaquin (454), composto da fórmula I + imazosulfuron (456), composto da fórmula I + indanofan (462), composto da fórmula I + iodometano (CAS RN 74-88-4), composto da fórmula I + ioxinil (467), composto da fórmula I + isoproturon (475), composto da fórmula I + isouron (476), composto da fórmula I + isoxaben (477), composto da fórmula I + isoxaclortol (CAS RN 141112-06-3), composto da fórmula I + isoxapirifop (CAS RN 87757-18-4), composto da fórmula I + carbutilato (482), composto da fórmula I + lactofen (486), composto da fórmula I +

lenacil (487), composto da fórmula I + linuron (489), composto da fórmula I + MAA (CAS RN 124-58-3), composto da fórmula I + MAMA (CAS RN 2321-53-1), composto da fórmula I + MCPA (499), composto da fórmula I + MCPA-tioetila (500), composto da fórmula I + MCPB (501), composto da
5 fórmula I + mecoprop (503), composto da fórmula I + mecoprop-P (504), composto da fórmula I + mefenacet (505), composto da fórmula I + mefluidide (507), composto da fórmula I + mesosulfuron-metila (514), composto da fórmula I + metam (519), composto da fórmula I + metamifop (mefluoxafop) (520), composto da fórmula I + metabenzthiazuron (526),
10 composto da fórmula I + metazol (CAS RN 20354-26-1), composto da fórmula I + ácido metilarsônico (536), composto da fórmula I + metildimron (539), composto da fórmula I + metil isotiocianato (543), composto da fórmula I + metobenzuron (547), composto da fórmula I + metobromuron (CAS RN 3060-89-7), composto da fórmula I + metosulam (552), composto
15 da fórmula I + metoxuron (553), composto da fórmula I + MK-616 (559), composto da fórmula I + molinato (560), composto da fórmula I + monolinuron (562), composto da fórmula I + MSMA (CAS RN 2163-80-6), composto da fórmula I + naproanilida (571), composto da fórmula I + napropamida (572), composto da fórmula I + naptalam (573), composto da
20 fórmula I + neburon (574), composto da fórmula I + nipiraclofen (CAS RN 99662-11-0), composto da fórmula I + n-metil-glifosato, composto da fórmula I + nonanoic acid (583), composto da fórmula I + norflurazon (584), composto da fórmula I + oleic acid (fatty acids) (593), composto da fórmula I + orbencarb (595), composto da fórmula I + ortosulfamuron (CAS RN
25 213464-77-8), composto da fórmula I + oryzalin (597), composto da fórmula I + oxadiargil (599), composto da fórmula I + oxadiazon (600), composto da fórmula I + oxaziclomefeno (604), composto da fórmula I + oxifluorfen (610), composto da fórmula I + pebulato (617), composto da fórmula I + penoxsulam (622), composto da fórmula I + pentaclorofenol (623), composto

da fórmula I + pentanoclor (624), composto da fórmula I + pentoxazona (625), composto da fórmula I + petoxamid (627), composto da fórmula I + óleos de petróleo (628), composto da fórmula I + fenmedifam (629), composto da fórmula I + picloram (645), composto da fórmula I + picolinafen (646), composto da fórmula I + piperofos (650), composto da fórmula I + arsenito de potássio (CAS RN 10124-50-2), composto da fórmula I + azida de potássio (CAS RN 20762-80-1), composto da fórmula I + pretilaclor (656), composto da fórmula I + prodiamina (661), composto da fórmula I + profluazol (CAS RN 190314-43-3), composto da fórmula I + profoxidim (663), composto da fórmula I + proexadiona cálcica (664), composto da fórmula I + propaclor (667), composto da fórmula I + propanil (669), composto da fórmula I + propaquizafoxop (670), composto da fórmula I + profam (674), composto da fórmula I + propisoclor (667), composto da fórmula I + propoxycarbazona-sódio (procarbazona-sódio) (679), composto da fórmula I + propizamida (681), composto da fórmula I + prosulfocarb (683), composto da fórmula I + piraclonil (pirazogil) (CAS RN 158353-15-2), composto da fórmula I + piraflufenetila (691), composto da fórmula I + pirasulfotol (CAS RN 365400-11-9), composto da fórmula I + pirazolinato (692), composto da fórmula I + pirazosulfuron-etila (694), composto da fórmula I + pirazoxifen (695), composto da fórmula I + piribenzoxim (697), composto da fórmula I + piributicarb (698), composto da fórmula I + piridafol (CAS RN 40020-01-7), composto da fórmula I + piridato (702), composto da fórmula I + piriftalid (704), composto da fórmula I + piriminobac-metila (707), composto da fórmula I + pirimisulfan (CAS RN 221205-90-9), composto da fórmula I + piroxasulfona (CAS RN 447399-55-5), composto da fórmula I + piroxsulam (triflosulam) (CAS RN 422556-08-9), composto da fórmula I + quinclorac (712), composto da fórmula I + quinmerac (713), composto da fórmula I + quinoclamina (714), composto da fórmula I + quizalofop (717), composto da fórmula I + quizalofop-P (718), composto da

fórmula I + sequestreno, composto da fórmula I + setoxidim (726), composto da fórmula I + siduron (727), composto da fórmula I + SMA (CAS RN 3926-62-3), composto da fórmula I + arsenito de sódio (CAS RN 7784-46-5), composto da fórmula I + azida de sódio (CAS RN 26628-22-8), composto da
5 fórmula I + clorato de sódio (734), composto da fórmula I + sulfometuron-metila (751), composto da fórmula I + sulfosato (CAS RN 81591-81-3), composto da fórmula I + ácido sulfúrico (755), composto da fórmula I + óleos de alcatrão (758), composto da fórmula I + 2,3,6-TBA (759), composto da fórmula I + TCA-sódio (760), composto da fórmula I + tebutam (CAS RN
10 35256-85-0), composto da fórmula I + tebutiuron (765), composto da fórmula I + tepraloxidim (771), composto da fórmula I + terbacil (772), composto da fórmula I + tefuriltriona (CAS RN 473278-76-1), composto da fórmula I + tenilclor (789), composto da fórmula I + tidiazimin (CAS RN 123249-43-4), composto da fórmula I + tiazafluron (CAS RN 25366-23-8), composto da
15 fórmula I + tiazopir (793), composto da fórmula I + tiobencarb (797), composto da fórmula I + tiocarbazil (807), composto da fórmula I + tralcoxidim (811), composto da fórmula I + trialato (816), composto da fórmula I + triaziflam (819), composto da fórmula I + tricamba (CAS RN 2307-49-5), composto da fórmula I + triclopir (827), composto da fórmula I + triflusulfuron-metila (837), composto da fórmula I + triidroxitriazina (CAS
20 RN 108-80-5), composto da fórmula I + trinexapac-etila (CAS RN 95266-40-3) e composto da fórmula I + tritosulfuron (843).

Os parceiros de mistura do composto da fórmula I também podem estar na forma de ésteres ou sais, como mencionado, por exemplo, em
25 The Pesticide Manual, 13ª Edição (BCPC), 2003. A referência ao acifluorfen-sódio também aplica-se ao acifluorfen e a referência ao bensulfuron-metila também aplica-se ao bensulfuron, etc.

A razão de mistura do composto da fórmula I ao parceiro de mistura é preferivelmente de 1: 100 a 1000: 1.

As misturas podem ser vantajosamente usadas nas formulações mencionadas acima (caso no qual "ingrediente ativo" diz respeito à mistura respectiva do composto da fórmula I com o parceiro de mistura).

Os compostos da fórmula I de acordo com a invenção também podem ser usados em combinação com um ou mais protetores. Também, as misturas de um composto da fórmula I de acordo com a invenção com um ou mais além dos herbicidas também podem ser usados em combinação com um ou mais protetores. Os protetores podem ser AD 67 (MON 4660) (11), benoxacor (63), cloquintocet-mexil (163), ciometrinil e o isômero (Z) correspondente, ciprosulfamida (CAS RN 221667-31-8), diclormid (231), fenclorazol-etila (331), fenclorim (332), flurazol (386), fluxofenim (399), furilazol (413) e o isômero R correspondente, isoxadifen-etila (478), mefenpir-dietila (506), oxabetrinil (598), anidrido naftálico (CAS RN 81-84-5) e N-isopropil-4-(2-metoxibenzoilsulfamoil)-benzamida (CAS RN 221668-34-4). Particularmente preferidas são as misturas de um composto da fórmula I com benoxacor (isto é, o composto da fórmula I + benoxacor).

Os protetores do composto da fórmula I também podem estar na forma de ésteres ou sais, como mencionado, por exemplo, em The Pesticide Manual, 13ª Edição (BCPC), 2003. A referência ao cloquintocet-mexil também aplica-se ao sal de lítio, sódio, potássio, cálcio, magnésio, alumínio, ferro, amônio, amônio quaternário, sulfônio ou fosfônio destes como divulgado no WO 02/34048 e a referência ao fenclorazoleetil também aplica-se ao fenclorazol, etc.

Preferivelmente a razão de mistura de composto da fórmula I para o protetor é de 100: 1 a 1: 10, especialmente de 20: 1 a 1: 1.

As misturas podem ser vantajosamente usadas nas formulações mencionadas acima (caso no qual "ingrediente ativo" diz respeito à mistura respectiva do composto da fórmula I com o *protetor*).

As misturas preferidas de um composto da fórmula I com

herbicidas adicionais e protetores include:

Misturas de um composto da fórmula I com uma triazina e um protetor.

5 Misturas de um composto da fórmula I com glifosato e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com glifosinato e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com isoxaflutol e um protetor.

10 Misturas de um composto da fórmula I com isoxaflutol e uma triazina e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com isoxaflutol e glifosato e um protetor.

15 Misturas de um composto da fórmula I com isoxaflutol e glifosinato e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com mesotriona e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com mesotriona e uma triazina e um protetor.

20 Misturas de um composto da fórmula I com mesotriona e glifosato e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com mesotriona e glifosinato e um protetor.

25 Misturas de um composto da fórmula I com sulcotriona e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com sulcotriona e uma triazina e um protetor.

Misturas de um composto da fórmula I com sulcotriona e glifosato e um protetor.

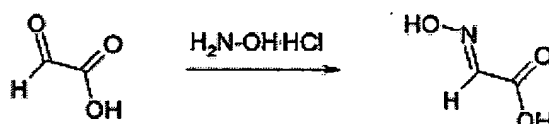
Misturas de um composto da fórmula I com sulcotriona e glifosinato e um protetor.

Os seguintes exemplos ainda ilustram, mas não limitam a invenção.

5 Exemplos de Preparação:

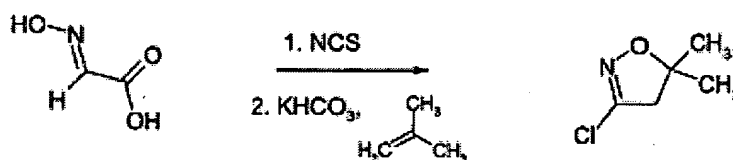
1) Métodos para a fabricação de derivados de 5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol

Exemplo I1: Preparação de ácido hidroxiimino-acético



Ácido glioxílico aquoso (50% em peso) (11,9 mol) e cloridreto de hidroxil amina (627 g, 9 moles) foram misturados e concentrados. Acetonitrila (1 litro) foi adicionada, a solução esfriada a 5°C e filtrado. O líquido principal foi concentrado a 50% do volume, armazenado a 5°C durante a noite e filtrado novamente. Este processo foi repetido duas vezes. Os sólidos foram combinados e secados para dar ácido hidroxiimino-acético como cristais brancos (546 g, 68% de rendimento).

15 Exemplo I2: Preparação de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol

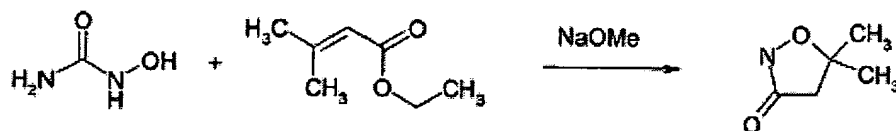


Ácido hidroxiimino-acético (Exemplo I1) (107 g, 1,2 mol) foi dissolvido em 1,2-dimetóxi-etano (1,4 litro) e aquecido a 70°C. N-clorosuccinimida (NCS) (320,4 g, 2,4 mol) foi adicionada em porções dentro de 1 hora a 70°C. A mistura de reação foi agitada a 70°C por 1 hora. A mistura de reação foi esfriada a 5°C e hidrogeno carbonato de potássio (535 g, 4,45 mol) e água (54 g) foram adicionados. 2-Metil-propeno (134,6 g, 2,4 moles) foi introduzido na suspensão por 20 minutos a 5°C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada até a temperatura ambiente por 18 horas. A mistura de reação foi vertida em água (1,5 litros) e a mistura extraída com hexano (3 x 500 ml). Os extratos

orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de sódio e concentrado. O resíduo foi destilado para dar 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol como um líquido (60,7 g, 37,8% de rendimento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,47 (s, 6H, Me), 2,92 (s, 2 H, CH_2) ppm.

5 Exemplo I3: Preparação de 5,5-dimetil-isoxazolidin-3-ona



Sódio (1,72 g, 75 mmol) foi dissolvido em metanol (30 ml) em temperatura ambiente. Hidróxi uréia (3,8 g, 50 mmol) foi adicionada lentamente, então dimetilacrilato de etila (6,4 g, 50 mmol) foi adicionada às gotas. A mistura de reação foi armazenada em temperatura ambiente por 18 horas. O sólido foi removido por filtração e o filtrado foi concentrado. O resíduo foi dissolvido em água e agitado por 15 minutos, depois, ácido clorídrico aquoso (2M) foi adicionado às gotas para acidificar a mistura. A solução aquosa foi extraída com clorofórmio. O extrato orgânico foi lavado com salmoura, secado em sulfato de magnésio e concentrado para dar 5,5-dimetil-isoxazolidin-3-ona como um sólido branco (2,8 g, 49% de rendimento).

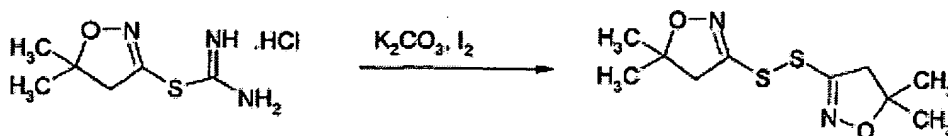
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,43 (s, 6H, Me), 2,58 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Exemplo I4: Preparação de 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol



5,5-Dimetil-isoxazolidin-3-ona (Exemplo I3) (0,5 g, 0,57 mmol) foi dissolvido em oxicloreto de fósforo (10 ml) e aquecido até o refluxo por 5 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo dividido entre água e éter dietílico. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada para dar 3-cloro-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol como um óleo móvel marrom (0,4 g, 69% de rendimento).

Exemplo I5: Preparação de 2-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-bissulfeto



Cloridreto de 2-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-

isotiouréia (29 g, 138 mmol) (preparado como descrito em WO 06/068092) e carbonato de potássio (39 g, 416 mmol) foram dissolvidos em metanol (250 ml) e iodo (18 g, 100 mmol) foi adicionada em porções em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo dissolvido em água e a mistura aquosa extraída diversas vezes com acetato de etile. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrados para dar 2-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-bissulfeto como um sólido amarelo claro (14,1 g, 78% de rendimento).

2) Métodos para a fabricação de derivados de triazol.

A síntese de éster etílico do ácido 1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi descrita em Synthesis, 1985, 178-180.

O éster etílico do ácido 1-terc-Butil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi reduzido como descrito no Exemplo I6 para dar [1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,65 (s, 9H, Me), 4,76 (s, 2 H, CH₂), 7,60 (s, 1 H, CH) ppm.

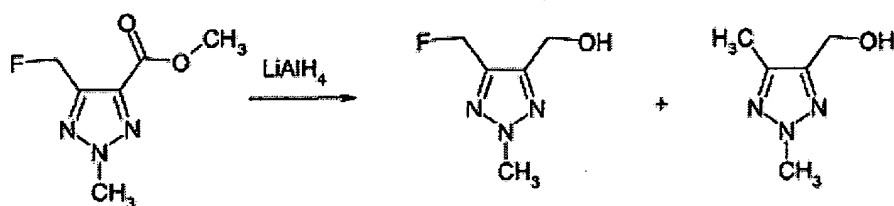
O [1-terc-Butil-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol foi brometado como descrito no Exemplo 17 para dar 4-bromometil-1-terc-butil-1H-[1,2,3]triazol.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,65 (s, 9H, Me), 4,58 (s, 2 H, CH₂), 7,63 (s, 1 H, CH) ppm.

A síntese de éster metílico do ácido 5-(difluorometil)-2-metil-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico foi descrita em WO 2004/018438.

Exemplo I6: Preparação de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-

metanol e (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol



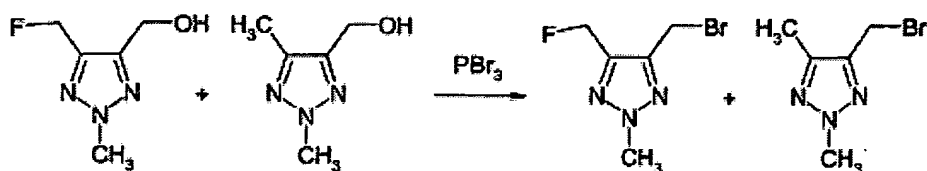
A uma solução de hidreto de lítio alumínio (2M em THF) (2,83 ml, 5,65 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada às gotas uma solução de éster metílico do ácido 5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (preparado como descrito em WO 04/018438) (978 mg, 5,65 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) a 0°C. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e foi agitada até a temperatura ambiente por 40 minutos. A mistura de reação foi extinta pela adição sucessiva de água (200 µl), hidróxido de sódio aquoso (2M) (350 µl) e água (400 µl). O precipitado foi removido por filtração e o filtrado foi evaporado para dar uma mistura 4: 1 de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol e (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol como um líquido amarelo claro (610 mg, 76% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 4,19 (d, 3 H, Me), 4,83 (s, 2 H, CH₂), 5,52 (d, 2 H, CH₂) ppm.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,31 (s, 3 H, Me), 4,11 (s, 3 H, Me), 4,72 (s, 2 H, CH₂) ppm.

O mesmo método foi usado com éster etílico do ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (preparado como descrito em WO 04/018438) como o material de partida para dar (2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,03 (t, 1 H, OH), 4,24 (s, 3 H, Me), 4,84 (d, 2 H, CH₂) ppm.

Exemplo I7: Preparação de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



A mistura 4: 1 de (5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol e (2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol (610 mg, 4,21 mmol) (Exemplo I6) foi dissolvido em éter dietílico (10 ml) sob nitrogênio em temperatura ambiente e tribrometo de fósforo (395 μ l, 4,21 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 24 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de água fria e a mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado para dar uma mistura 4: 1 de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]-triazol como um líquido laranja (954 mg).

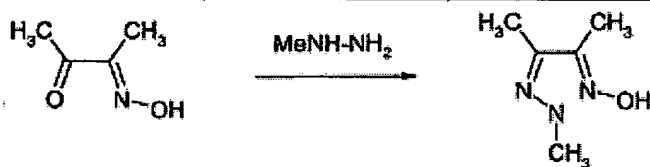
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,18 (d, 3 H, Me), 4,57 (s, 2 H, CH_2), 5,51 (d, 2 H, CH_2) ppm.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3 H, Me), 4,11 (s, 3 H, Me), 4,50 (s, 2 H, CH_2) ppm.

O mesmo método foi usado com (2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-il)-metanol como o material de partida para dar 4-bromometil-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,19 (s, 3 H, Me), 4,49 (s, 2 H, CH_2) ppm.

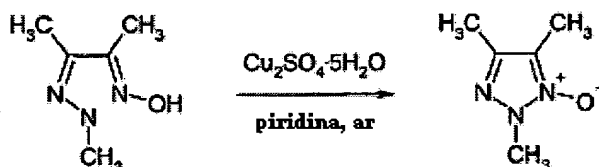
Exemplo I8: Preparação de 3-(metil-hidrazono)-butan-2-ona oxima



Butano-2,3-diona monooxima (2,6 g, 25,8 mmol) foi dissolvido em etanol (100 ml) depois metilidrazina (1,13 g, 24,5 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 2 horas. Metilidrazina (0,6 g, 12 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada em 80°C por 1,5 hora. Metilidrazina (0,6 g, 12 mmol) foi

adicionada e a mistura de reação agitada a 80°C por outra 1,5 hora, depois em temperatura ambiente por 48 horas. A mistura de reação foi concentrada para dar 3-(metilhidrazono)-butan-2-ona oxima como um sólido cristalino amarelo claro (3,3 g, 100% de rendimento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,89 (s, 3 H, Me), 2,11 (s, 3 H, Me), 3,09 (s, 3 H, Me), 4,8-5,3 (bs, 1 H, OH) ppm.

Exemplo I9: Preparação de 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]triazol 1-óxido



3-(Metil-hidrazono)-butan-2-ona oxima (3,3 g, 25,8 mmol) (Exemplo I8) foi dissolvido em tetraidrofurano (135 ml), depois piridina aquosa (15%) (157 ml, 0,29 mol) foi adicionada, seguido por uma pasta de sulfato de cobre (II) (15,7 g, 62,8 mmol) em água (35 ml). A mistura de reação foi agitada a 80°C por 2 horas, depois esfriado até a temperatura ambiente e extraído três vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com sulfato de cobre aquoso (II) (10%), secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: metanol / diclorometano) para dar 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]triazol 1-óxido como líquido incolor (0,7 g, 21% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,19 (s, 3 H, Me), 2,23 (s, 3 H, Me), 3,93 (s, 3 H, Me) ppm.

Exemplo I10: Preparação de 5-bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]triazol 1-óxido

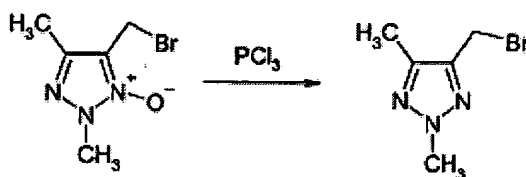


N-Bromossuccinimida (NBS) (186 mg, 1,0 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) (14 mg, 0,087 mmol) foram adicionados a uma solução de 2,4,5-trimetil-2H-[1,2,3]-triazol 1-óxido (110 mg, 0,87 mmol)

(Exemplo I9) em tetracloreto de carbono (7 ml). A mistura de reação foi aquecida a 70°C por 1 hora depois esfriado até a temperatura ambiente e filtrado. O solvente foi removido para dar 5-bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]-triazol 1-óxido como uma goma marrom.

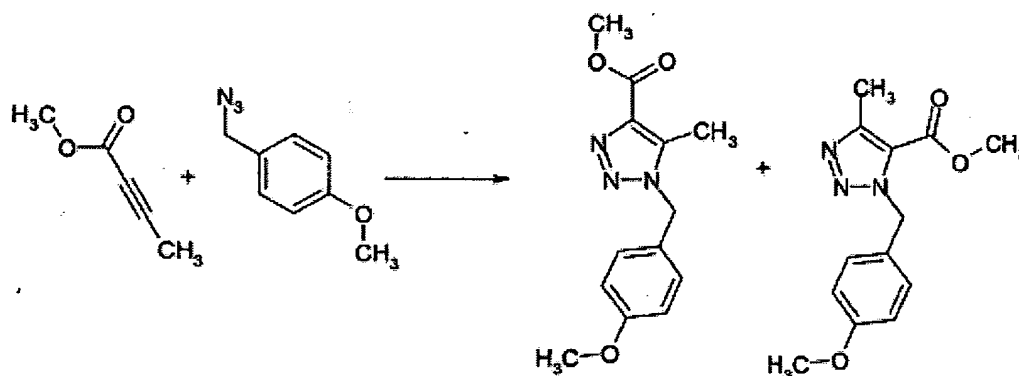
- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,31 (s, 3 H, Me), 3,95 (s, 3 H, Me), 4,42 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Exemplo I11: Preparação alternativa de 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



- 10 5-Bromometil-2,4-dimetil-2H-[1,2,3]triazol 1-óxido (4,83 g, 23,3 mmol) (Exemplo I10) foi dissolvido em tetracloreto de carbono (50 ml), então tricloreto de fósforo (6,8 ml, 77,8 mol) foi adicionada às gotas. A mistura de reação foi agitada a 75°C por 2,5 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição lenta em água quente, depois esfriado e diluído com água fria. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com
- 15 diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: metanol / diclorometano) para dar 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol como um óleo amarelo (1,47 g, 33% de rendimento). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,3 (s, 3 H, Me),
- 20 4,1 (s, 3 H, Me), 5,5 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Exemplo I12: Preparação de éster metílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



4-Metoxibenzil azida (preparação descrita em, por exemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (5,47 g, 33,6 mmol) foi dissolvido em tolueno (20 ml) e metil-2-butinoato (6,72 ml, 67,1 mmol) foi adicionada às gotas em temperatura ambiente durante 5 minutos. A mistura de reação foi aquecida a 100°C por 14 horas. A solução foi esfriada em temperatura ambiente e o solvente foi evaporado para produzir um líquido amarelo claro que foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 0 a 50% acetato de etila em hexano) para dar uma mistura de éster metílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-metil-3H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico como um óleo amarelo claro (7,35 g, 85% de rendimento). Isômero 1 (principal) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,46 (s, 3 H, Me), 3,79 (s, 3 H, Me), 3,94 (s, 3 H, Me), 5,47 (s, 2 H, CH₂), 6,82-6,88 (m, 2 H, CH), 7,13 (d, 2 H, CH) ppm. Isômero 2 (menor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 2,51 (s, 3 H, Me), 3,77 (s, 3 H, Me), 3,90 (s, 3 H, Me), 5,80 (s, 2 H, CH₂), 6,82-6,88 (m, 2 H, CH), 7,28 (d, 2 H, CH) ppm.

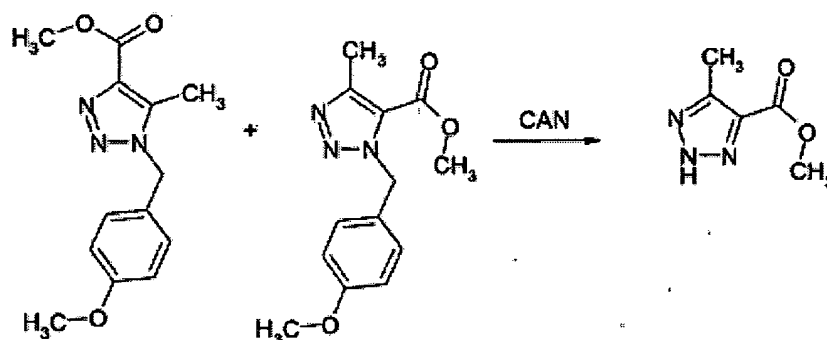
O mesmo método foi usado com éster etílico do ácido pent-2-inóico como o material de partida para dar uma mistura de éster etílico do ácido 5-etil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 5-etil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Isômero 1 (principal) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, 3 H, Me), 1,42 (t, 3 H, Me), 2,88-2,96 (m, 2 H, CH₂), 3,79 (s, 3 H, Me), 4,42 (q, 2 H, CH₂), 5,48 (s, 2 H, CH₂), 6,82-6,87 (m, 2 H, CH), 7,14 (d, 2 H, CH)

ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,29 (t, 3 H, Me), 1,36 (t, 3 H, Me), 2,88-2,96 (m, 2 H, CH_2), 3,78 (s, 3 H, Me), 4,35 (q, 2 H, CH_2), 5,81 (s, 2 H, CH_2), 6,82-6,87 (m, 2 H, CH), 7,28 (d, 2 H, CH) ppm.

5 Exemplo I13: Preparação de Éster metílico do ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A mistura de éster metílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Exemplo I12) (7,35 g, 28,6 mmol) foi dissolvido em acetonitrila / água (9: 1) (100 ml) e nitrato de cério(IV) amônio (CAN) (31,4 g, 57,2 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada até a temperatura ambiente por 16 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo dividido entre água e acetato de etila. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com mais acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrados. O diclorometano (50 ml) foi adicionado ao resíduo que fez com que um sólido branco se precipite (1,77 g, 40% de rendimento). O sólido foi isolado por intermédio de filtração. O líquido principal foi evaporado e o resíduo novamente tratado com diclorometano (50 ml). Isto fez com que mais sólido branco se precipite. O sólido foi isolado por intermédio de filtração e os sólidos combinados foram secados para dar éster metílico do ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,6 g, 59% de rendimento).

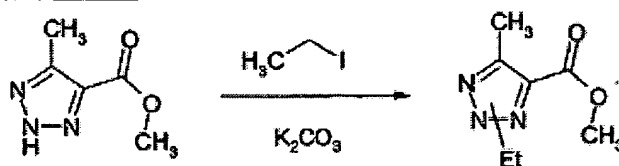
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,62 (s, 3 H, Me), 4,0 (s, 3 H, Me) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster etílico do

ácido 5-etil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 5-etil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida para dar éster etílico do ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,36 (t, 3 H, Me), 1,42 (t, 3 H, Me), 3,08 (q, 2 H, CH_2), 4,44 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Exemplo I14: Preparação de éster metílico do ácido 2-etil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster metílico do ácido 3-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 1-etil-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



- O éster metílico do ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,77 g, 12,6 mmol) (Exemplo I13) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (12 ml) e iodeto de etila (16,3 mmol, 1,31 ml) e carbonato de potássio (2,26 g, 16,3 mmol) foram adicionados a 0°C . A mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada por 5 horas sob uma atmosfera de nitrogênio. A solução foi dividido entre água e éter dietílico. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com mais éter dietílico. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado para dar uma mistura de éster metílico do ácido 2-etil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster metílico do ácido 3-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 1-etil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como um óleo amarelo (1,10 g, 52% de rendimento).

- Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,6 (t, 3 H, Me), 2,52 (s, 3 H, Me), 3,95 (s, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (médio) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5 (t, 3 H,

Me), 2,54 (s, 3 H, Me), 3,96 (s, 3 H, Me), 4,73 (q, 2 H, CH₂) ppm.

Isômero 3 (menor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,53 (t, 3 H, Me), 2,6 (s, 3 H, Me), 3,95 (s, 3 H, Me), 4,35 (q, 2 H, CH₂) ppm.

O mesmo método foi usado com éster etílico do ácido 5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida (preparado como descrito em Exemplo I12 a partir de etil-2-butinoato, seguido por desproteção como descrito no Exemplo I13) e iodeto de iso-propila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-iso-propil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico do ácido 3-iso-propil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 1-iso-propil-5-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

Isômero 1 (principal) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3 H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,52 (s, 3 H, Me), 4,31-4,45 (m, 2 H, CH₂), 4,83 (sept, 1 H, CH) ppm.

Isômero 2 (médio) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3 H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,53 (s, 3 H, Me), 4,31-4,45 (m, 2 H, CH₂), 5,44 (sept, 1 H, CH) ppm.

Isômero 3 (menor) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,38-1,44 (m, 3 H, Me), 1,56-1,63 (m, 6H, Me), 2,59 (s, 3 H, Me), 4,31-4,45 (m, 2 H, CH₂), 4,58 (sept, 1 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com éster etílico do ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida e iodeto de metila como o reagente para dar éster etílico do ácido 5-etil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

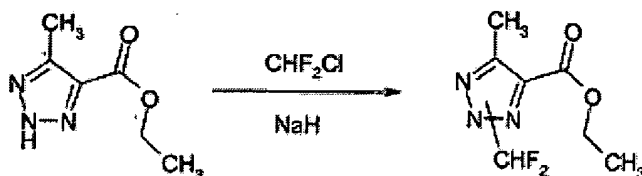
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,32 (t, 3 H, Me), 1,41 (t, 3 H, Me), 2,95 (q, 2 H, CH₂), 4,20 (s, 3 H, Me), 4,42 (q, 2 H, CH₂) ppm.

O mesmo método foi usado com éster etílico do ácido 5-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida e iodeto de etila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2,5-dietil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,2-1,30 (m, 3 H, Me), 1,35-1,45 (m, 3 H, Me), (1,41 (t, 3 H, Me), 2,95 (q, 2 H, CH_2), 4,38-4,44 (m, 4 H, CH_2) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo 17 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I15: Preparação de éster etílico do ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-difluorometil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Hidreto de sódio (60% de dispersão em óleo mineral) (570 mg, 14,2 mmol) foi lavado sob nitrogênio com iso-hexano e colocado em suspensão em tetraidrofurano seco (50 ml) em um frasco de três bocas adaptado com um condensador de gelo seco. Uma solução de éster etílico do ácido 5-metil-2H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico (2 g, 12,9 mmol) (Exemplo I13) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionada às gotas. A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 30 minutos. Clorodifluorometano foi passado através da solução por 10 minutos e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 1,5 hora. Mais clorodifluorometano foi passado através da solução por alguns minutos e a mistura de reação agitada por outra 1,5 hora. A reação foi extinta pela adição de água e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / iso-hexano) para dar éster etílico do ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,3 g, 49% de rendimento) e uma mistura 1: 2 de éster etílico do ácido 2-difluorometil-5-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-difluorometil-5-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

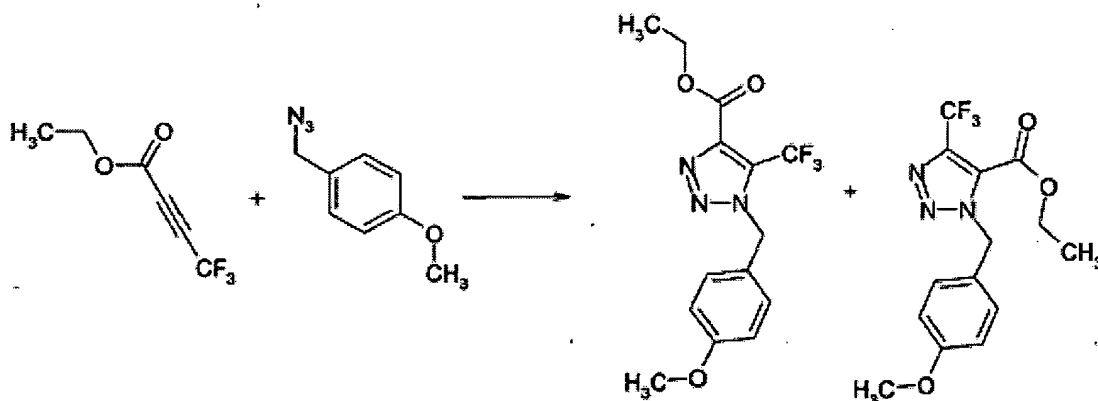
(250 mg, 9% de rendimento).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,44 (t, 3 H, Me), 2,80 (s, 3 H, Me), 4,47 (q, 2 H, CH_2), 7,64 (t, 1 H, CHF_2) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,45 (t, 3 H, Me), 2,60 (s, 3 H, Me), 4,47 (q, 2 H, CH_2), 7,33 (t, 1 H, CHF_2) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I16: Preparação de éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



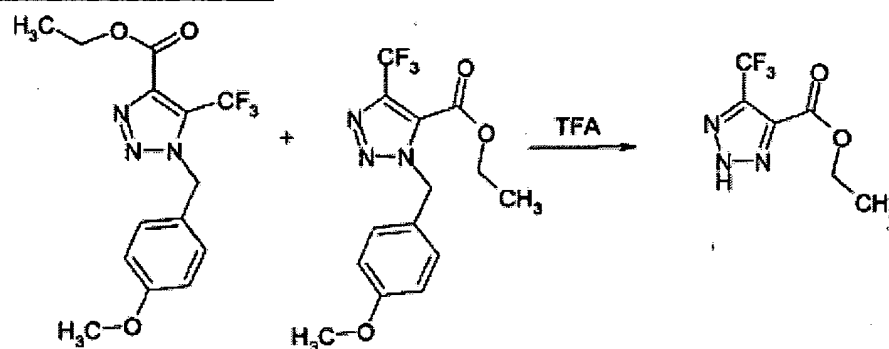
4,4,4-trifluoro-2-butinocarboxilato de etila (preparado de acordo com Organic Syntheses, 1992, 70, 246-55) (1,65 g, 10,1 mmol) foi adicionada a uma solução de 4-metoxibenzil azida (preparação descrita em por exemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (1,65 g, 9,9 mmol) em tolueno (10 ml) e a mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / iso-hexano) para dar uma mistura a 1,4: 1 de éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,85 g, 87% de rendimento).

Isômero 1 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H,

Me), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,4 (q, 2 H, CH₂), 5,85 (s, 2 H, CH₂), 6,9 (d, 2 H, CH), 7,35 (d, 2 H, CH) ppm.

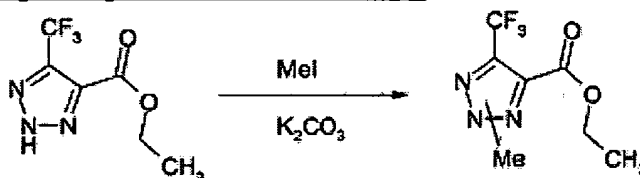
Isômero 2 (principal) ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (t, 3 H, Me), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH₂), 5,7 (s, 2 H, CH₂), 6,85 (d, 2 H, CH), 7,2 (d, 2 H, CH) ppm.

Exemplo I17: Preparação de éster etílico do ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A mistura 1,4: 1 de éster etílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,85 g, 8,66 mmol) (Exemplo I16) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (TFA) (15 ml) e a mistura foi aquecida a 60°C por 2 horas. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: metanol / diclorometano) para dar éster etílico do ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,75 g, 96,6% de rendimento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,4 (t, 3 H, Me), 4,5 (q, 2 H, CH₂), 12,2-12,6 (bs, 1 H, NH) ppm.

Exemplo I18: Preparação de éster etílico do ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico do ácido 3-metil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



O éster etílico do ácido 5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (2,1 g, 10,0 mmol) (Exemplo I17) foi dissolvido em acetonitrila (15 ml) e iodeto de metila (1,12 ml, 12,0 mmol) e carbonato de potássio (2,76 g, 20,0 mmol) foram adicionados em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi diluído com diclorometano (50 ml) e água (50 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída diversas vezes com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / isoexano) para dar uma mistura de 64: 30: 6 de éster etílico do ácido 2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, éster etílico do ácido 3-metil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 1-metil-5-trifluorometil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,71 g, 76% de rendimento).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 4,32 (s, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (médio) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 4,38 (s, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 4,30 (m, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2) ppm.

O mesmo método foi usado com iodeto de etila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-etil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-etil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mistura 3,4: 1).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,65 (t, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 4,6 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,55 (t, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 4,8 (q, 2 H, CH_2) ppm.

O mesmo método foi usado com iodeto de iso-propila como o

reagente para dar éster etílico do ácido 2-isopropil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-isopropil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mistura 4,5: 1).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,65 (d, 6H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 4,95-4,5 (m, 1 H, CH) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,7 (d, 6H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 5,4-5,5 (m, 1 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com iodeto de ciclopentila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-ciclopentil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,7-1,8 (m, 2 H, CH_2), 1,9-2,0 (m, 2 H, CH_2), 2,2-2,3 (m, 4H, CH_2), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 5,1 (m, 1H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com iodeto de alila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-alil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-alil-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mistura 4: 1).

Isômero 1 (principal): ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 5,1 (d, 2 H, CH_2), 5,35-5,45 (m, 2 H, CH_2), 6,0-6,1 (m, 1 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com 2-metóxi-iodeto de etila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-(2-metóxi-etil)-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(2-metóxi-etil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mistura 4: 1).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 3,35 (s, 3 H, Me), 3,9 (t, 2 H, CH_2), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 4,7 (t, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 3,3 (s, 3 H, Me), 3,8 (t, 2 H, CH_2), 4,45 (q, 2 H, CH_2), 4,95 (t, 2 H, CH_2) ppm.

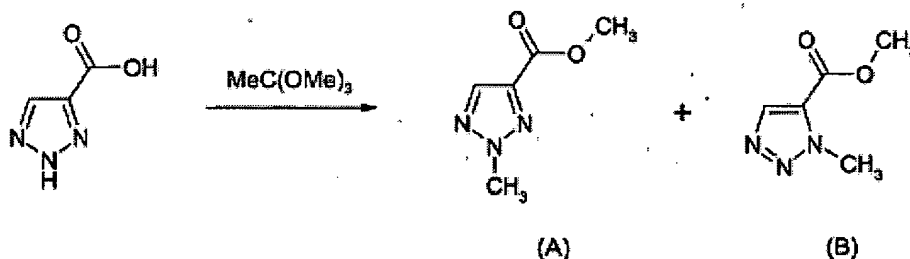
O mesmo método foi usado com ciclobutiliodeto de metila como o reagente para dar éster etílico do ácido 2-(ciclobutil-metil)-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 3-(ciclobutil-metil)-5-trifluorometil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (mistura 4: 1).

Isômero 1 (principal) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,8-2,0 (m, 4 H, CH_2), 2,0-2,15 (m, 2 H, CH_2), 2,95-3,1 (m, 1 H, CH), 4,55 (q, 2 H, CH_2), 4,65 (d, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero 2 (menor) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,4 (t, 3 H, Me), 1,8-2,0 (m, 4 H, CH_2), 2,0-2,15 (m, 2 H, CH_2), 2,85-2,95 (m, 1 H, CH), 4,55 (q, 2 H, CH_2), 4,78 (d, 2 H, CH_2) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I19: Preparação de éster metílico do ácido 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



A uma solução de ácido 2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (734 mg, 6,5 mmol) em tolueno (10 ml), foi adicionado trimetilortoacetato (2,48 ml, 19,5 mmol). A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 16 horas. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e foi concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 10-30% de acetato de etila em hexano) para dar éster metílico do ácido 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero A) (40 mg, 4% de rendimento) e éster metílico do ácido 3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero B) (223 mg, 24% de rendimento).

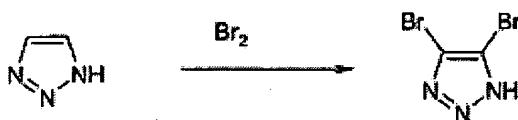
Isômero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 3,96 (s, 3 H, Me), 4,28 (s, 3 H, Me), 8,05 (s, 1 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com trietilortoacetato como o reagente para dar éster metílico do ácido 2-etil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero A) e éster metílico do ácido 3-etil-3H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico (isômero B).

Isômero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3 H, Me), 1,60 (t, 3 H, Me), 4,43 (q, 2 H, CH_2), 4,55 (q, 2 H, CH_2), 8,04 (s, 1H, CH) ppm.

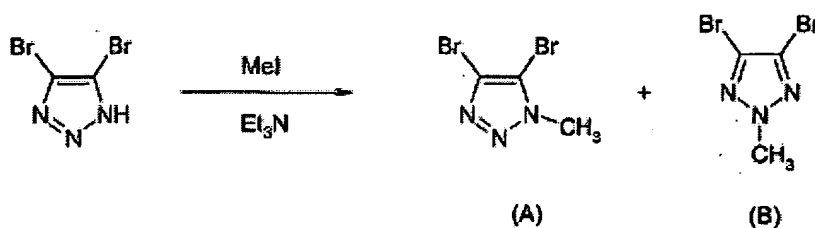
Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I20: Preparação de 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]triazol



A uma solução de 1H-[1,2,3]triazol (1,26 ml, 21,7 mmol) em água (10 ml) a 50°C, foi adicionado bromo (1,5 ml, 29 mmol). A mistura de reação foi agitada a 50°C por 1,5 hora. O sólido branco (2,375 g) foi isolado por intermédio de filtração e lavado com água (5 ml). Aos filtrados combinados foi adicionado mais bromo (1,5 ml, 29 mmol). A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 20 horas. Mais sólido branco (1,83 g) foi isolado por intermédio de filtração e lavado com água (5 ml). Aos filtrados combinados foi adicionado mais bromo (1,5 ml, 29 mmol). A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 20 horas. Mais sólido branco (375 mg) foi isolado por intermédio de filtração e lavado com água (5 ml). Os sólidos brancos foram combinados e secados para dar 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]-triazol (4,92 g, 93% de rendimento). P. f. 194,7°C.

Exemplo I21: Preparação de 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol e 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

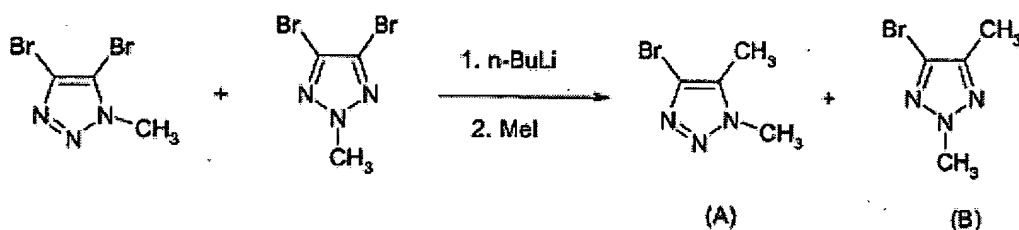


A uma solução de 4,5-dibromo-1H-[1,2,3]triazol (2,26 g, 10 mmol) (Exemplo 120) e trietil amina (1,5 ml, 10 mmol) em diclorometano (50 ml), foi adicionado iodeto de metila (625 A1, 10 mmol). A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 24 horas. Mais, trietil amina (0,75 ml, 5 mmol) e mais iodeto de metila (312 A1, 5 mmol) foram adicionados e a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de cloreto de amônio aquoso (saturado) (15 ml). As fases foram separadas e a fase orgânica foi secada em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 10-30% acetato de etila em hexano) para dar 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (isômero B) (625 mg, 26% de rendimento) e 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (isômero A) (825 mg, 34% de rendimento).

Isômero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,09 (s, 3 H, Me) ppm.

Isômero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,18 (s, 3 H, Me) ppm.

15 Exemplo I22: Preparação de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol



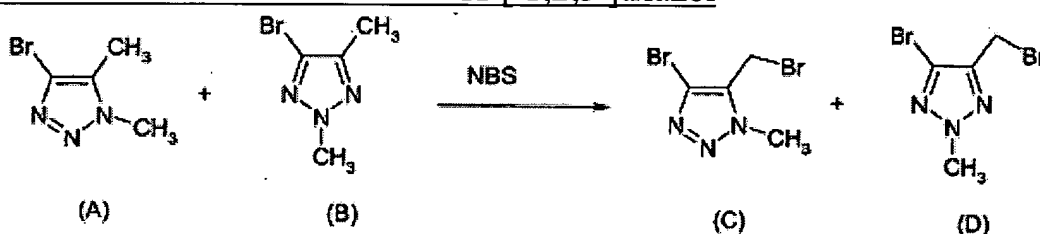
A uma solução de 4,5-dibromo-1-metil-1H-[1,2,3]triazol e 4,5-dibromo-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (1,5 g, 6,23 mmol) (Exemplo I21) em tetraidrofurano (25 ml) a -80°C , foi lentamente adicionado n-butil lítio (2,5M em THF) (3 ml, 7,48 mmol) seguido 20 minutos depois por iodeto de metila (775 A1, 12,46 mmol). A mistura de reação foi agitada a -80°C por 2 horas. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e extinta com pela adição de ácido clorídrico aquoso (1M). A mistura foi extraída com

diclorometano, o extrato orgânico secado em sulfato de magnésio e concentrado para dar uma mistura de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol (isômero A) e 4-bromo-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (isômero B) (1,096 g, 89% de rendimento).

5 Isômero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,30 (s, 3 H, Me), 4,00 (s, 3 H, Me) ppm.

Isômero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 2,24 (s, 3 H, Me), 4,10 (s, 3 H, Me) ppm.

Exemplo I23: Preparação de 4-bromo-5-bromometil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol e 4-bromo-5-bromometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

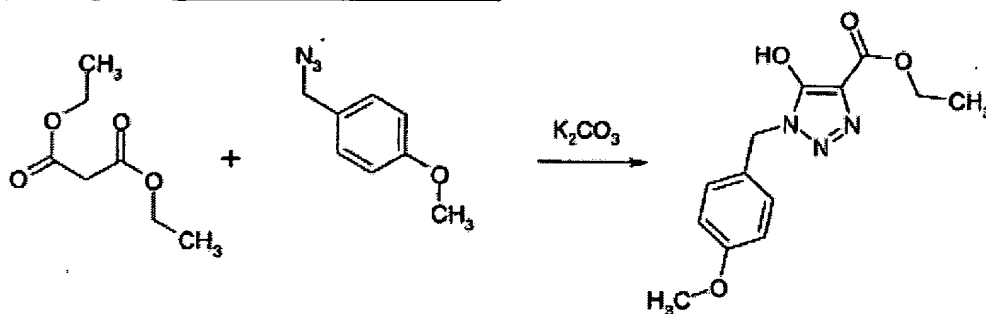


A mistura de 4-bromo-1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol e 4-bromo-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo 122) (950mg, 4,32 mmol) foram dissolvidos em tetracloreto de carbono (15ml). N-Bromossuccinimida (NBS) (845mg, 4,75 mmol) e 2,2'-azobisisobutironitrila (AIBN) (71 mg, 0,43 mmol) foram adicionados sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada e irradiada com um lâmpada UV. Após um período curto, a mistura foi submetida ao refluxo com o calor da lâmpada. A mistura foi filtrada, o sólido foi lavado com diclorometano e os filtratos combinados foram concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila/ hexano) para dar 4-bromo-5-bromometil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (isômero C) (422 mg, 38% de rendimento) e 4-bromo-5-bromometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (isômero D) (373 mg, 34% de rendimento). Isômero C ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,12 (s, 3 H, Me), 4,45 (s, 2 H, CH_2) ppm. Isômero D ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 4,17 (s, 3 H, Me), 4,45 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Os intermediários de bromometil foram ligados como descrito

no Exemplo I39.

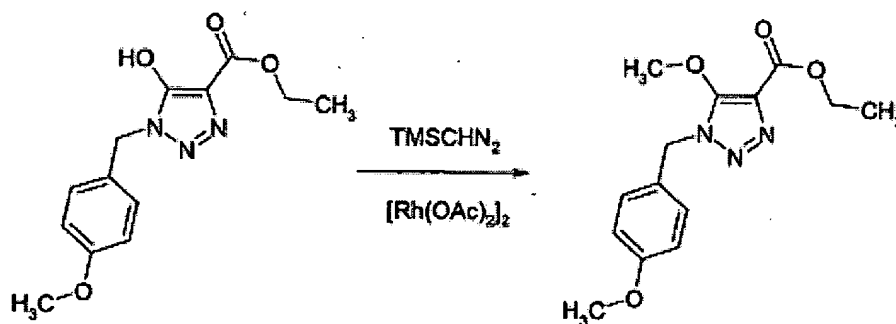
Exemplo I24: Preparação de éster etílico do ácido 5-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



4-Metoxibenzil azida (preparação descrita em por exemplo, J.

- 5 Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (42 g, 0,253 mol) foi dissolvido em dimetilsulfóxido seco (272 ml) e carbonato de potássio em pó (139 g, 1 mol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente enquanto o malonato de dietila (56 g, 0,35 mol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada a 40°C por 72 horas. A mistura de reação foi
- 10 esfriada a (PC e extinguiu pela adição de ácido clorídrico aquoso (5M) (675 ml). A mistura foi agitada até a temperatura ambiente por 2 horas. O sólido foi isolado por intermédio de filtração, lavados com água e hexano e secado para dar éster etílico do ácido 5-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como um sólido branco (47,5 g, 68% de
- 15 rendimento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,29 (t, 3 H, Me), 3,72 (s, 3 H, Me), 4,25 (q, 2 H, CH₂), 5,27 (s, 2 H, CH₂), 7,07 (q, 4 H, CH) ppm.

Exemplo I25: Preparação de éster etílico do ácido 5-metóxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Éster etílico do ácido 5-Hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-

[1,2,3]triazol-4-carboxílico (26,18 g, 0,944 mol) (Exemplo I24) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida seco (300 ml) e dímero de acetato de dímico (II) (300 mg) foi adicionado. A mistura de reação foi esfriada a 20°C e (trimetilsilil)diazometano (TMSCHN₂) (2M em éter dietílico) (142 ml, 0,284 mol) foi adicionado durante 2 horas e a mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi esfriada a CPC e extinguiu pela adição seqüencial de metanol (75 ml), ácido acético glacial (5 ml) e água (1 ml). A mistura foi extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados três vezes com brina, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 10 a 55% acetato de etila em hexano) para dar éster etílico do ácido 5-metóxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como um óleo cor de palha (15,2 g, 55% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (q, 3 H, Me), 3,80 (s, 3 H, Me), 4,13 (s, 3 H, Me), 4,41 (t, 2 H, CH₂), 5,31 (s, 2 H, CH₂), 7,1 (q, 4 H, CH) ppm.

Éster etílico do ácido 5-Metóxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi desprotegido como descrito no Exemplo I13 para dar éster etílico do ácido 5-metóxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, 3 H, Me), 4,11 (s, 3 H, Me), 4,47 (q, 2 H, CH₂) ppm.

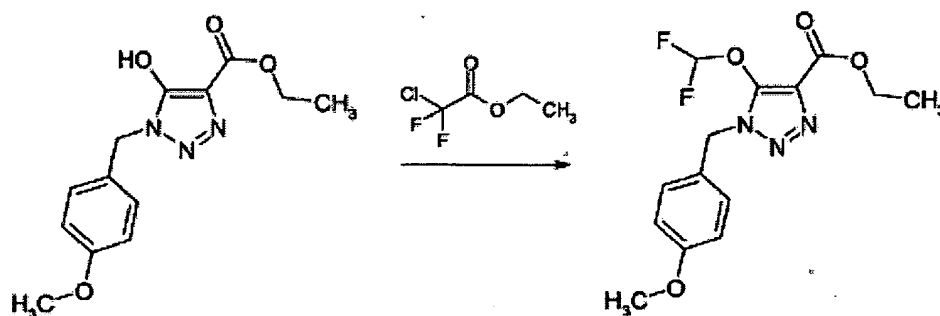
Éster etílico do ácido 5-Metóxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi metilado com iodeto de metila de acordo com o método descrito no Exemplo I14 para dar éster etílico do ácido 5-metóxi-1metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero A) e éster etílico do ácido 5-metóxi-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero B).

Isômero A ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,39 (q, 3 H, Me), 4,15 (s, 3 H, Me), 4,24 (s, 3 H, Me), 4,40 (q, 2 H, CH₂) ppm.

Isômero B ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,35 (t, 3 H, Me), 3,99 (s, 3 H, Me), 4,07 (s, 3 H, Me), 4,36 (q, 2 H, CH₂) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I26: Preparação de éster etílico do ácido 5-difluorometóxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]-triazol-4-carboxílico



A uma solução de éster etílico do ácido 5-hidróxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (1,0 g, 3,606 mmol) (Exemplo 124) em N,N-dimetilformamida (18 ml) foi adicionado ao carbonato de potássio (1,568 g, 11,36 mmol). A mistura de reação foi aquecida a 80°C e etil 2-cloro-2,2-difluoroacetato (1,715 g, 10,8 mmol) adicionado a 80°C durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada a 80°C por 1 hora. A mistura de reação foi deixada esfriar até a temperatura ambiente e foi extinta pela adição de água (5 ml), acetato de etila (10 ml) e ácido clorídrico aquoso (2M) (9 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa extraída duas vezes com mais acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 10 a 40% de acetato de etila em hexano) para dar éster etílico do ácido 5-difluorometóxi-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico de um óleo cor de palha que solidificou em repouso (0,726 g, 62% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, 3 H, Me), 3,80 (s, 3 H, Me), 4,43 (q, 2 H, CH₂), 5,39 (s, 2 H, CH₂), 6,88 (d, 2 H, CH), 7,3 (d, 2 H, CH), 7,32 (t, 1 H, CHF₂) ppm.

Éster etílico do ácido 5-Difluorometóxi-1-(4-metóxi-benzil)-

1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi desprotegido como descrito no Exemplo I13 para dar éster etílico do ácido 5-difluorometóxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,43 (t, 3 H, Me), 4,48 (t, 2 H, CH₂), 7,05 (t, 1 H, CHF₂) ppm.

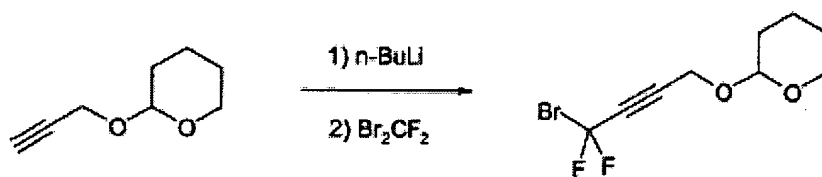
Éster etílico do ácido 5-Difluorometóxi-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico foi metilado com iodeto de metila de acordo com o método descrito em Exemplo I14 para dar éster etílico do ácido 5-difluorometóxi-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero A) e éster etílico do ácido 5-difluorometóxi-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (isômero B).

Isômero A ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, 3 H, Me), 4,49 (s, 3 H, Me), 4,41 (q, 2 H, CH₂), 7,19 (t, 1 H, CHF₂) ppm.

Isômero B ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (t, 3 H, Me), 4,18 (s, 3 H, Me), 4,42 (q, 2 H, CH₂), 6,92 (t, 1 H, CHF₂) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I27: Preparação de 2-(4-bromo-4,4-difluoro-but-2-ínilóxi)-tetraiidro-piran



2-Prop-2-ínilóxi-tetraiidro-piran (10,0 g, 71,3 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano seco (175 ml) sob nitrogênio e a solução foi esfriada a -40°C. O n-Butil lítio (1,6 M em hexano) (44,6 ml, 71,3 mmol) foi adicionada durante 5 minutos, mantendo a temperatura entre -35°C e -40°C. A reação foi agitada por 15 minutos, então dibromodifluorometano (14,89 g, 71,3 mmol) foi adicionado em uma porção e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura de reação foi

extinta com diidrogenofosfato de potássio aquoso (10%) e extraído três vezes com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: éter dietílico/ hexano) para dar 2-(4-bromo-4,4-difluoro-but-2-inilóxi)-tetraidro-piran como um óleo incolor (17,6 g, 91,7% de rendimento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,9 (m, 6H, CH_2), 3,5-3,6 (m, 1 H, CH_2), 3,8-3,9 (m, 1H, CH_2), 4,4 (m, 2 H, CH_2), 4,8 (m, 1 H, CH) ppm.

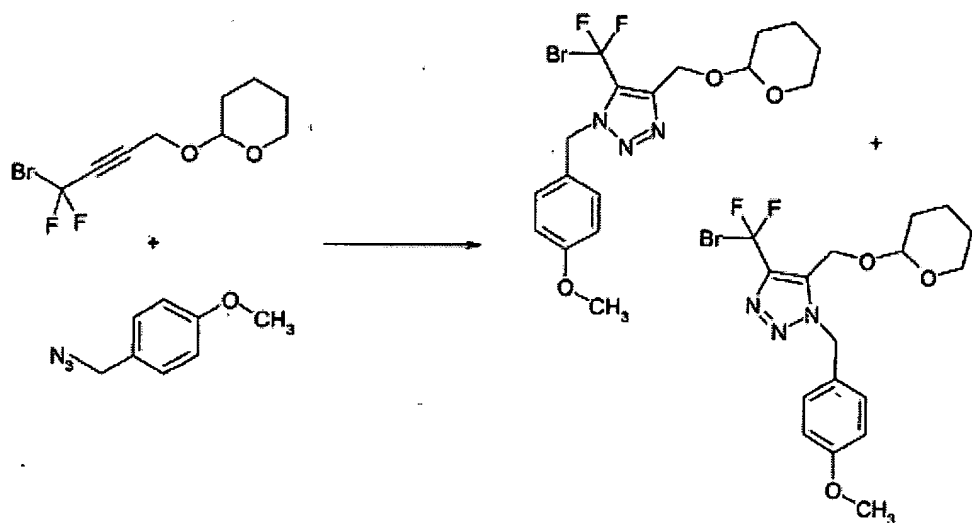
O mesmo método foi usado com anidrido acético como o reagente para dar 5-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-pent-3-in-2-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 1,9-2,08 (s, 3 H, Me), 3,53 (m, 1 H, CH_2), 3,82 (m, 1 H, CH_2), 4,29 (m, 1H, CH_2), 4,33 (m, 1 H, CH_2), 4,8 (m, 1 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com cloroformiato de metila como o reagente para dar 5-(tetraidro-piran-2-ilóxi)-pent-3-in-2-ona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 3,56 (m, 1H, CH_2), 3,8 (s, 3 H, Me), 3,82 (m, 1 H, CH_2), 4,4 (s, 2 H, CH_2), 4,81 (m, 1H, CH) ppm.

Exemplo I28: Preparação de 4-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-4-(tetraidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol



2-(4-Bromo-4,4-difluoro-but-2-inilóxi)-tetraiidropiran

(Exemplo I27) (10,0 g, 37 mmol) foi dissolvido em tolueno (250 ml), 4-metoxibenzil azida (preparação descrita em por exemplo, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1982 (2), 627-630) (6,0 g, 37 mmol) foi adicionada e a mistura foi aquecida em refluxo por 16 horas. A mistura foi esfriada em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar a 2: 1-mistura de 4-(bromo-difluorometil)-1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-4-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol (14,39 g, 89% de rendimento).

Principal isômero ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,5-3,6 (m, 2 H, CH_2), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,55 (d, 1H, CH_2), 4,55-4,6 (m, 1 H, CH), 4,75 (d, 1 H, CH_2), 5,5 (s, 2 H, CH_2), 6,85 (d, 2 H, CH), 7,2 (d, 2 H, CH) ppm.

Menor isômero ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,8 (s, 3 H, Me), 3,85-3,95 (m, 2 H, CH_2), 4,65 (d, 1 H, CH_2), 4,75-4,8 (m, 1H, CH), 4,9 (d, 1 H, CH_2), 5,52 (s, 2 H, CH_2), 6,85 (d, 2 H, CH), 7,25 (d, 2 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com 5-(tetraiidro-piran-2-ilóxi)-pent-3-in-2-ona como o material de partida para dar uma mistura de 1-[1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[3-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

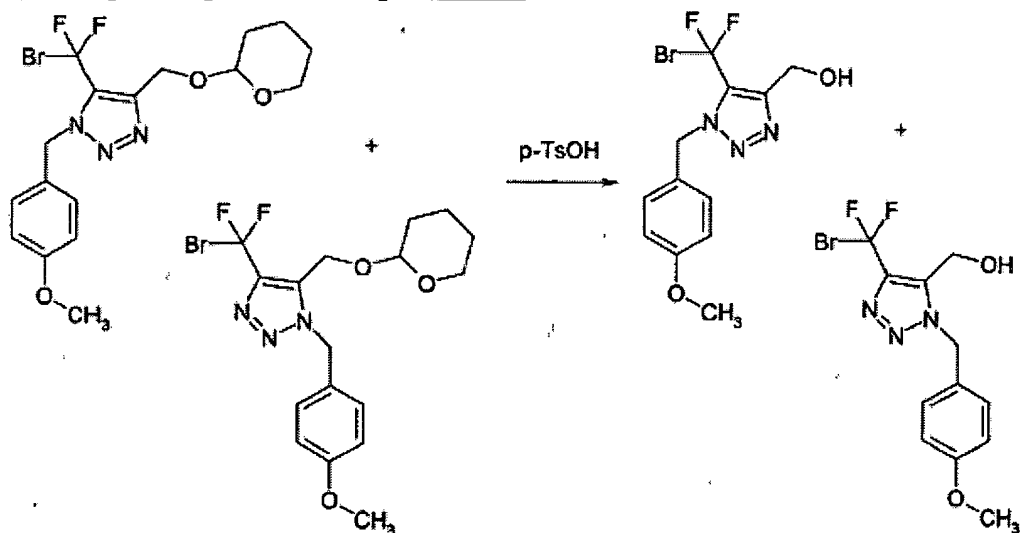
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,85 (m, 6H, CH_2), 2,63-2,7 (s, 3 H, Me), 3,5-3,58 (m, 1 H, CH_2), 3,79-3,80 (s, 3 H, Me), 4,63-4,73 (m, 1H, CH), 4,8 (m, 1 H, CH_2), 5,06 (d, 2 H, CH_2), 5,68-5,8 (s, 2 H, CH_2), 6,84 (m, 2 H, CH), 7,22-7,3 (m, 2 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com éster metílico do ácido 4-(tetraiidro-piran-2-ilóxi)-but-2-inóico como o material de partida para dar

uma mistura de éster metílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,5-1,8 (m, 6H, CH_2), 3,54-3,85 (m, 1 H, CH_2), 3,78-3,79 (s, 3 H, Me), 3,91-3,95 (s, 3 H, Me), 4,63-4,82 (m, 1 H, CH), 4,74-4,85 (d, 1 H, CH_2), 4,99-5,01 (d, 2 H, CH_2), 5,64-5,82 (s, 2 H, CH_2), 6,84 (m, 2 H, CH), 7,2-7,3 (m, 2 H, CH) ppm.

10 Exemplo I29: Preparação de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol e [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol



- A mistura 2: 1 de 4-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-4-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol (Exemplo I28) (10,5 g, 24,8 mmol) foi dissolvido em metanol (100 ml), e monodrato de ácido sulfônico p-tolueno (5,4 g, 28,3 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar a mistura 2: 1 de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol e [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-
- 15
- 20

1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol como um óleo incolor (7,04 g, 82% de rendimento).

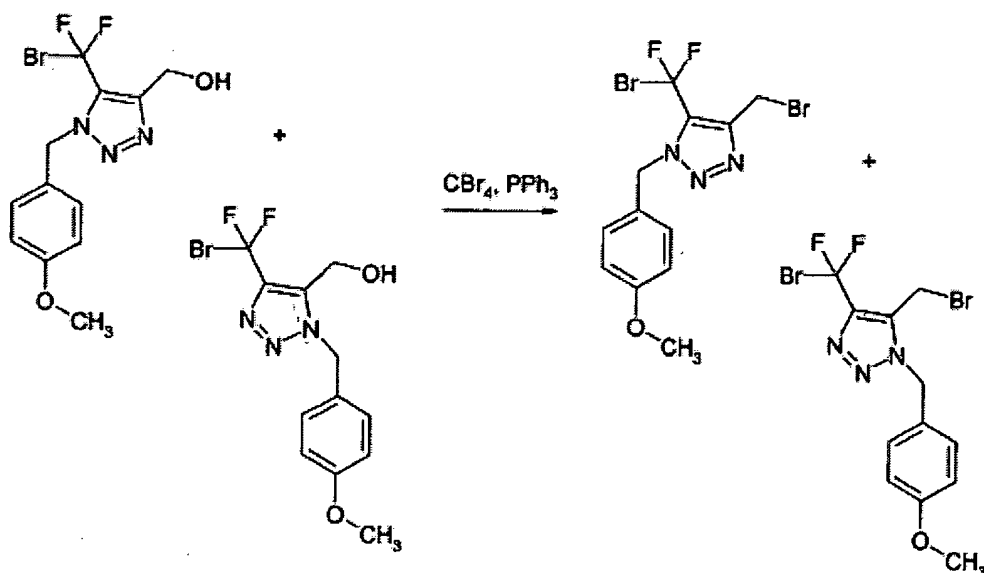
Principal isômero ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃): 3,8 (s, 3 H, Me), 4,81 (s, 2 H, CH₂), 5,8 (s, 2 H, CH₂), 6,85 (d, 2 H, CH), 7,2 (d, 2 H, CH) ppm.

5 Menor isômero ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, 3 H, Me), 4,83 (s, 2 H, CH₂), 5,9 (s, 2 H, CH₂), 6,85 (d, 2 H, CH), 7,25 (d, 2 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de 1-[1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[3-(4-metoxibenzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona como o material de partida para dar uma mistura de 1-[5-hidroximetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[5-hidroximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]-triazol-4-il]-etanona. A mistura foi usado sem purificação adicional.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster metílico do ácido 1-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 3-(4-metóxi-benzil)-5-(tetraiidro-piran-2-iloximetil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida para dar uma mistura de éster metílico do ácido 5-hidroximetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-hidroximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico. A mistura foi usada sem purificação adicional.

Exemplo I30: Preparação de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-bromometil-1-(4-metoxibenzil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol

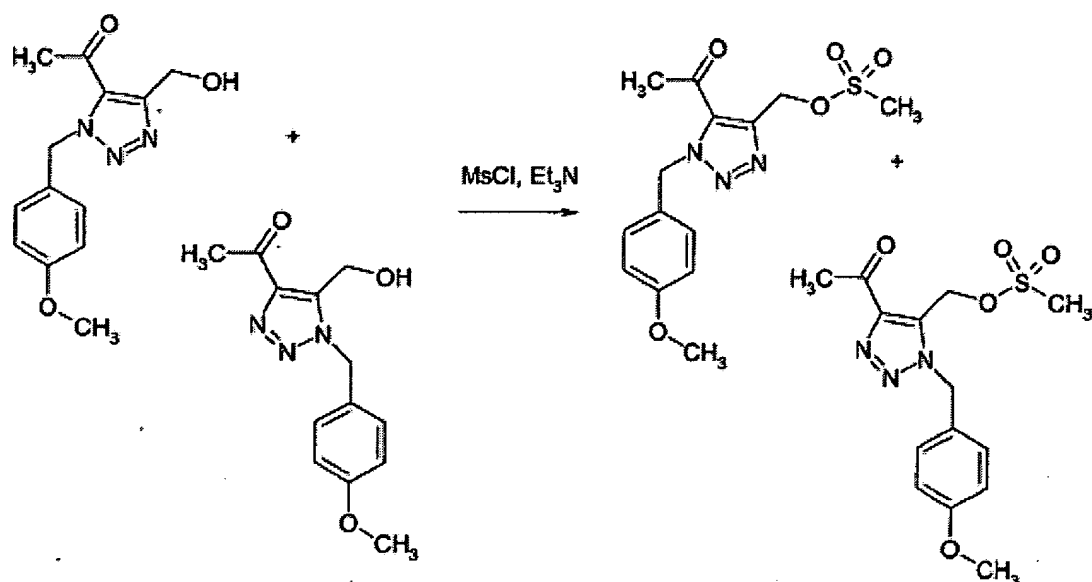


A mistura 2: 1 de [5-(bromo-difluoro-metil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol e [5-(bromo-difluoro-metil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-metanol (Exemplo I29) (7,0 g, 20 mmol) foi dissolvido em diclorometano (100 ml) e trifetil fosfina (6,3 g, 24,0 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi esfriada a 0°C e uma solução de tetrabrometo de carbono (7,96 g, 24,0 mmol) em diclorometano (10 ml) foi adicionado às gotas. A mistura de reação foi agitada por 2 horas a 0°C, concentrado e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar a mistura 3: 1 de 4-(bromo-difluorometil)-5-bromometil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol como um óleo incolor (7,35 g, 89% de rendimento).

Principal isômero ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,8 (s, 3 H, Me), 4,35 (s, 2 H, CH₂), 5,61 (s, 2 H, CH₂), 6,9 (d, 2 H, CH), 7,25 (d, 2 H, CH) ppm.

Menor isômero ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 3,78 (s, 3 H, Me), 4,6 (s, 2 H, CH₂), 5,61 (s, 2 H, CH₂), 6,9 (d, 2 H, CH), 7,25 (d, 2 H, CH) ppm.

Exemplo I31: Preparação de éster 5-acetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4 ilmetílico do ácido metanosulfônico e éster 5-acetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico do ácido metanosulfônico

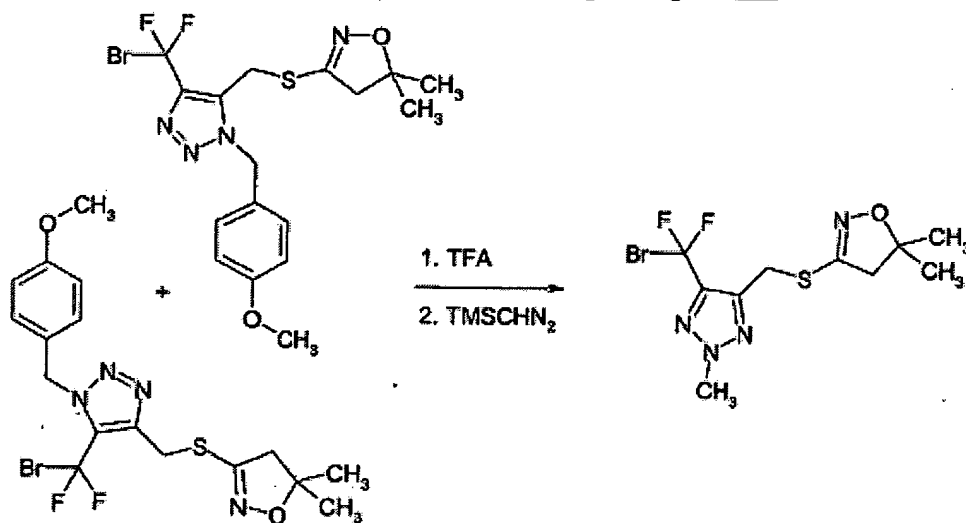


A uma solução de a mistura de 1-[5-hidroximetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[5-hidroximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]-triazol-4-il]-etanona (3,19 g, 12,2 mmol) em diclorometano (75 ml) foi adicionada cloreto de metanossulfonila (0,95 ml, 12,2 mmol) seguido pela adição de trietilamina (1,87 ml, 13,4 mmol) em temperatura ambiente. As misturas de reação foram agitadas em temperatura ambiente por 2 horas. As misturas de reação foram concentradas e redissolvidas em acetonitrila. Os sólidos foram removidos por filtração e lavados com acetonitrila. Os filtrados combinados foram concentrados para dar uma mistura de éster 5-acetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico do ácido metanosulfônico e éster 5-acetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico do ácido metassulfônico. A mistura foi usada sem purificação adicional.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster metílico do ácido 5-hidroximetil-1-(4-metoxibenzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-hidroximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico como o material de partida para dar uma mistura de éster metílico do ácido 5-metanosulfoniloximetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-metanosulfoniloximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

A mistura foi usada sem purificação adicional.

Exemplo I32: Preparação de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



A mistura de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol e 5-(bromo-difluorometil)-4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metoxibenzil)-1H-[1,2,3]triazol (Exemplo I40) (200 mg, 0,43 mmol) foi dissolvido em ácido trifluoroacético (245 mg, 2,15 mmol) e anisol (69 mg, 0,64 mmol). A mistura foi aquecida a 60 a 65°C por 3 horas. A mistura foi diluída com fluorobenzeno e concentrada.

O resíduo foi dissolvido em metanol seco (10 ml) e trimetilsilil diazometano (TMSCHN₂) (2M em hexano) (3 ml, 6 mmol) foi adicionada às gotas durante 10 minutos. Mais trimetilsilil diazometano (TMSCHN₂) (2M em hexano) (4 ml, 8 mmol) foi adicionada e a mistura agitada por 15 minutos. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano), para dar 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil 2H-[1,2,3]triazol (110 mg, 72% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,41 (s, 6H, Me), 2,82 (s, 2 H, CH₂), 4,21 (s, 3 H, Me), 4,4 (s, 2 H, CH₂) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de 1-[5-(5,5-

dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona (Exemplo I40) como o material de partida para dar 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,44 (s, 6H, Me), 2,72 (s, 3 H, Me), 2,83 (s, 2 H, CH_2), 4,61 (s, 2 H, CH_2) ppm.

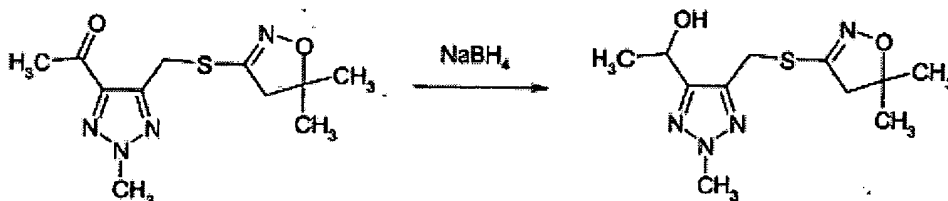
1-[5-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona foi reagido com iodeto de metila como descrito no Exemplo I14 para dar 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 6H, Me), 2,83 (s, 2 H, CH_2), 3,96 (s, 3 H, Me), 4,22 (s, 3 H, Me), 4,58 (s, 2 H, CH_2) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Exemplo I40) como o material de partida para dar éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico, que foi reagido com iodeto de metila como descrito no Exemplo I14 para dar éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 6H, Me), 2,87 (s, 2 H, CH_2), 3,97 (s, 3 H, Me), 4,3 (s, 3 H, Me), 4,57 (s, 2 H, CH_2) ppm.

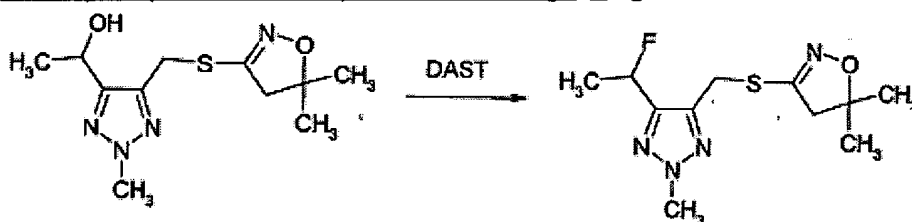
Exemplo I33: Preparação de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol



1-[5-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona (Exemplo I32) (408 mg, 1,52 mmol) foi dissolvido em metanol (10 ml) em temperatura ambiente. O boroidreto de sódio (29 mg, 0,76 mmol) foi adicionado em uma porção em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi extinta pela adição de água e a mistura concentrada. O resíduo foi dividido entre diclorometano e água e as fases separadas. O extrato orgânico foi secado em sulfato de magnésio e concentrado ao rendimento 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol como um óleo incolor (375 mg, 91% de rendimento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,39 (s, 3 H, Me), 1,4 (s, 3 H, Me), 1,58 (d, 3 H, Me), 2,8 (s, 2 H, CH_2), 4,11 (s, 3 H, Me), 4,36 (s, 2 H, CH_2), 5,08 (m, 1 H, CH) ppm.

15 Exemplo I34: Preparação de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-(1-fluoro-etil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

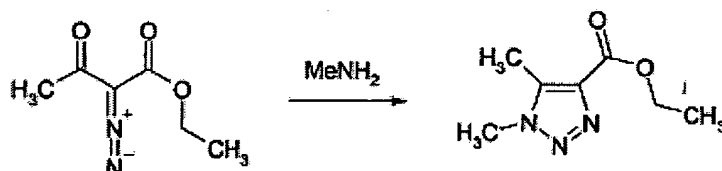


A uma solução de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanol (Exemplo I33) (375 mg, 1,39 mmol) em diclorometano (10 ml) sob nitrogênio foi adicionado trifluoreto de (dietilamino)enxofre (DAST) (0,46 ml, 3,48 mmol) às gotas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora. A mistura de reação foi extinta pela adição de bicarbonato de sódio aquoso (saturado) e a mistura extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram secados em sulfato de magnésio e concentrado para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-(1-fluoro-etil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol como um óleo (282 mg, 74% de

rendimento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,39 (s, 3 H, Me), 1,41 (s, 3 H, Me), 1,76 (d, 3 H, Me), 2,81 (s, 2 H, CH_2), 4,15 (s, 3 H, Me), 4,3 (d, 1 H, CH_2), 4,4 (d, 1 H, CH_2), 5,86 (m, 1 H, CH) ppm.

5 Exemplo I35: Preparação de éster etílico do ácido 1,5-dimetil-1H[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Éster etílico do ácido 2-Diazo-3-oxo-butírico (5 g, 32 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (50 ml) e ácido acético (6 ml) e metilidrazina foi passado através da solução até um precipitado branco cristalizado. Mais ácido acético (10 ml) foi adicionado e a solução foi submetida ao refluxo por 2 dias. A mistura de reação foi concentrada, o resíduo diluído com água, extraída com acetato de etila, lavada três vezes com bicarbonato de sódio aquoso (saturado), água e salmoura, seco e concentrado para dar éster etílico do ácido 1,5-dimetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (4,4 g, 81% de rendimento).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (t, 3 H, Me), 2,49 (s, 3 H, Me), 3,92 (s, 3 H, Me), 4,3 (q, 2 H, CH_2) ppm.

O éster foi reduzido como descrito no Exemplo I6, o álcool brominado como descrito no Exemplo I7, e o intermediário bromometila ligado como descrito no Exemplo I39.

20 Exemplo I36: Preparação de éster etílico do ácido 5-ciclopropil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



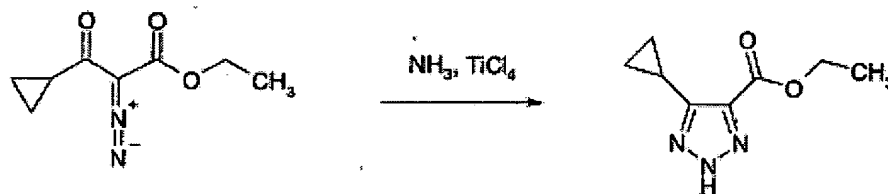
Éster etílico do ácido 3-Ciclopropil-2-diazo-3-oxo-propiónico (preparação descrita em J. Org. Chem. 1950 (15) 74-80) (1 g, 5,5 mmol) foi

dissolvido em dicloroetano (15 ml). Metilamina (340 mg, 10,9 mmol) foi adicionada seguido por tetracloreto de titânio (1M em diclorometano) (5,5 ml, 5,5 mmol) para dar um precipitado laranja. A mistura de reação foi aquecida a um refluxo. Após adição de água, a mistura foi concentrada, extraída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio aquoso (saturado), água e salmoura, secado em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila, iso-hexano) para dar éster etílico do ácido 5-ciclopropil-1-metil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (740 mg, 71% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 0,98 (m, 2 H, CH₂), 1,19 (m, 2 H, CH₂), 1,42 (t, 3 H, Me), 1,84 (m, 1 H, CH), 4,09 (s, 3 H, Me), 4,41 (q, 2 H, CH₂) ppm.

O éster foi reduzido como descrito no Exemplo I6, o álcool brominado como descrito no Exemplo I7, e o intermediário bromometila ligado como descrito no Exemplo I39.

Exemplo I37: Preparação de éster etílico do ácido 5-ciclopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

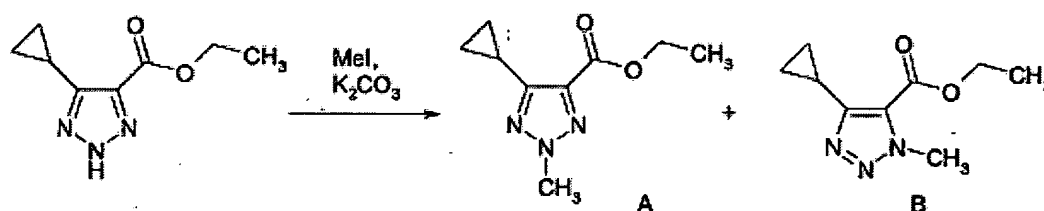


A Amônia (aproximadamente 200 mg) foi condensada em um frasco a -78°C, dicloroetano (15ml) foi adicionado, seguido por éster etílico do ácido 3-ciclopropil-2-diazo-3-oxo-propiónico (preparação descrita em J. Org. Chem. 1950 (15) 74-80). O tetracloreto de titânio (1M em diclorometano) (5,5 ml, 5,5 mmol) foi adicionado para dar um precipitado laranja. A solução foi aquecida até a temperatura ambiente, então aquecia a refluxo por 16 horas. A reação foi extinta pela adição de água (1 ml) e concentrada. O resíduo foi extraído com acetato de etila, lavado com bicarbonato de sódio aquoso (saturado), água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado para dar éster etílico do ácido 5-ciclopropil-2H-

[1,2,3]triazol-4-carboxílico como um óleo laranja (960 mg, 96% de rendimento) que solidificou em repouso.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,03 (m, 2 H, CH_2), 1,10 (m, 2 H, CH_2), 1,40 (t, 3 H, Me), 2,56 (m, 1 H, CH), 4,44 (q, 2 H, CH_2) ppm.

5 Exemplo I38: Preparação de éster etílico do ácido 5-ciclopropil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster etílico do ácido 5-ciclopropil-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico



Éster etílico do ácido 5-Ciclopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Exemplo I37) (110 mg, 0,61 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (5 ml), carbonato de potássio (168 mg, 1,22 mmol) foi adicionado, seguido por iodeto de metila (0,057 ml, 0,91 mmol). A solução foi agitada até a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de água (10 ml) e a mistura extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso (1N), água e salmoura, secada em sulfato de magnésio e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em sílica (eluente: acetato de etila, diclorometano, iso-hexano) para dar éster etílico do ácido 5-ciclopropil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (51 mg, 43% de rendimento) e éster etílico do ácido 5-ciclopropil-3-metil-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (46 mg, 39% de rendimento).

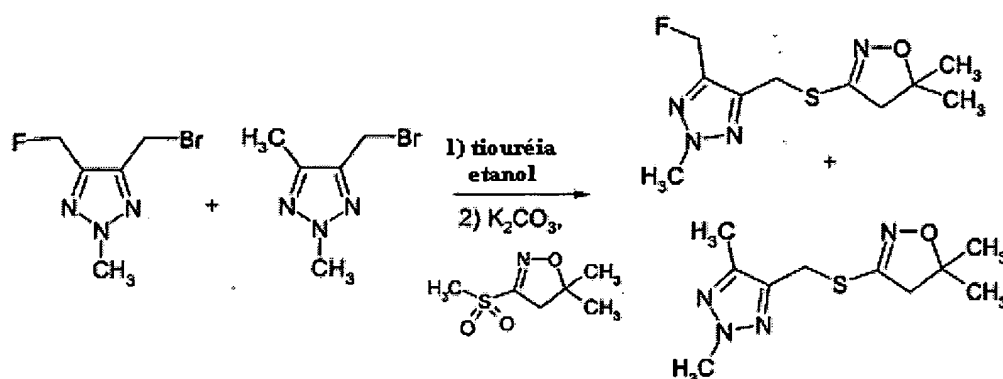
Isômero A ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 0,92 (m, 2 H, CH_2), 1,02 (m, 2 H, CH_2), 1,40 (t, 3 H, Me), 2,50 (m, 1 H, CH), 4,12 (s, 3 H, Me), 4,42 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Isômero B ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,01 (m, 2 H, CH_2), 1,12 (m, 2 H, CH_2), 1,41 (t, 3 H, Me), 2,39 (m, 1 H, CH), 4,23 (s, 3 H, Me), 4,41 (q, 2 H, CH_2) ppm.

Os ésteres foram reduzidos como descrito no Exemplo I6, os álcoois brometados como descrito no Exemplo I7 e os intermediários de bromometila ligados como descrito no Exemplo I39.

3) Métodos de ligações e oxidações

5 Exemplo I39: Preparação de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



A mistura 4: 1 de 4-bromometil-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (954 mg, 4,59 mmol) (Exemplo I7) foi agitado em etanol (15 ml) antes da tiouréia (384 mg, 5,05 mmol) ser adicionada. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente até o sólido todo ser dissolvido. 3-Metanosulfonyl-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol (preparado de acordo com EP 1364946) (893 mg, 5,05 mmol) e o carbonato de potássio (698 mg, 5,05 mmol) foram adicionados a uma mistura de reação e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 2,5 horas. A mistura de reação foi esfriada em temperatura ambiente e concentrado. O resíduo foi dividido entre acetato de etila (20 ml) e água (20 ml). As fases foram separadas e a fase aquosa foram extraídas duas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para a produção de uma mistura 4: 1 de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-(5,5-dimetil-4,5-

diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol como um óleo incolor (1,05 g, 89% de rendimento).

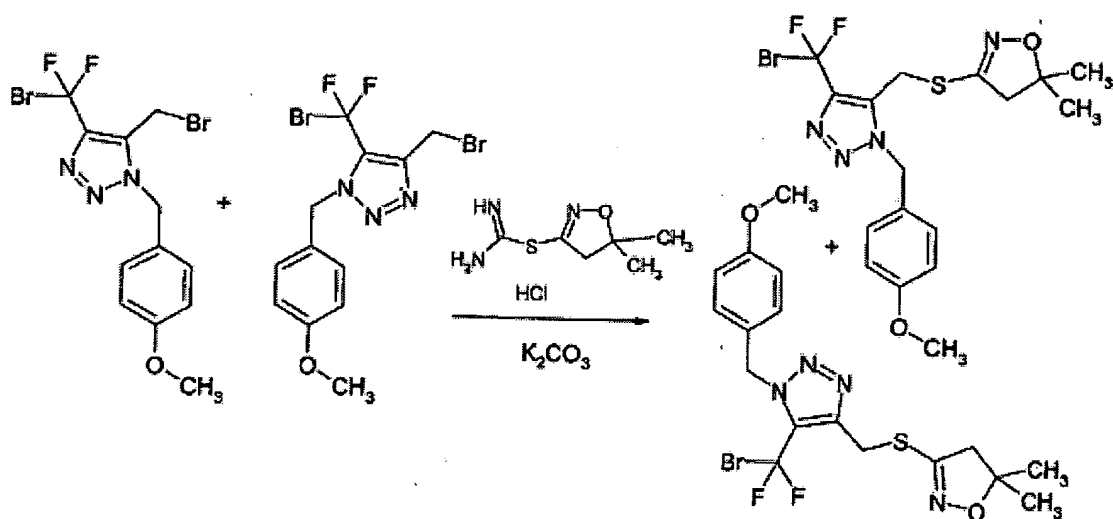
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,41 (s, 6H, Me), 2,80 (s, 2 H, CH_2), 4,17 (d, 3 H, Me), 4,34 (s, 2 H, CH_2), 5,52 (d, 2 H, CH_2) ppm.

5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,42 (s, 6H, Me), 2,30 (s, 3 H, Me), 2,82 (s, 2 H, CH_2), 4,09 (s, 3 H, Me), 4,27 (s, 2 H, CH_2) ppm.

O mesmo método foi usado com 4-bromometil-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol como o material de partida para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,43 (s, 6H, Me), 2,83 (s, 2 H, CH_2), 4,23 (s, 3 H, Me), 4,40 (s, 2 H, CH_2) ppm.

Exemplo I40: Preparação de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]-triazol e 5-(bromodifluoro-metil)-4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol



4-(Bromo-difluoro-metil)-5-bromometil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]-triazol e 5-(bromo-difluoro-metil)-4-bromometil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol (Exemplo I30) (687 mg, 1,67 mmol) e cloridreto de 2-(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-il)-isotiouréia (preparado como descrito em WO 06/068092) (305 mg, 1,67 mmol) foram dissolvidos em acetonitrila

(10 ml). Carbonato de potássio (576 mg, 4,17 mmol) foi adicionado e a mistura foi agitada até a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de água e extraída diversas vezes com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água, salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar o produto desejado como uma mistura 9: 1 de isômeros (660 mg, 86% de rendimento).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (principal): 1,45 (s, 6H, Me), 2,74 (s, 2 H, CH₂), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,31 (s, 2 H, CH₂), 5,68 (s, 2 H, CH₂), 6,89 (d, 2 H, CH), 7,3 (d, 2 H, CH) ppm.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) (menor): 1,45 (s, 6H, Me), 2,84 (s, 2 H, CH₂), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,43 (s, 2 H, CH₂), 5,6 (s, 2 H, CH₂), 6,89 (d, 2 H, CH), 7,3 (d, 2 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster 5-acetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico e éster 5-acetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetílico do ácido metanossulfônico (Exemplo 131) como o material de partida para dar uma mistura de 1-[5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona e 1-[5-(5,5-dimetil-4, 5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-il]-etanona.

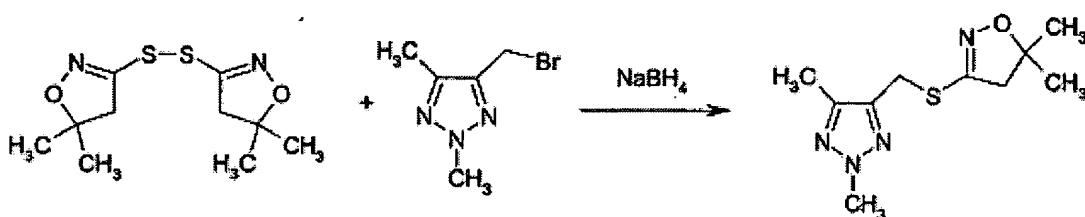
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,52 (s, 6 H, Me), 2,68-2,73 (s, 2 H, CH₂), 2,62-2,72 (s, 3 H, Me), 3,8 (s, 3 H, Me), 4,43-4,53 (s, 2 H, CH₂), 5,77-5,81 (s, 2 H, CH₂), 6,85 (m, 2 H, CH), 7,2-7,3 (m, 2 H, CH) ppm.

O mesmo método foi usado com a mistura de éster metílico do ácido 5-metanosulfoniloximetil-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-metanosulfoniloximetil-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (Exemplo I31) como o material de

partida para dar uma mistura de éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-1-(4-metóxi-benzil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico e éster metílico do ácido 5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-3-(4-metóxi-benzil)-3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,52-1,53 (s, 6 H, Me), 2,75-2,85 (s, 2 H, CH_2), 3,8 (s, 3 H, Me), 3,92-3,97 (s, 3 H, Me), 4,43-4,53 (s, 2 H, CH_2), 5,77-5,81 (s, 2 H, CH_2), 6,85 (m, 2 H, CH), 7,2-7,3 (m, 2 H, CH) ppm.

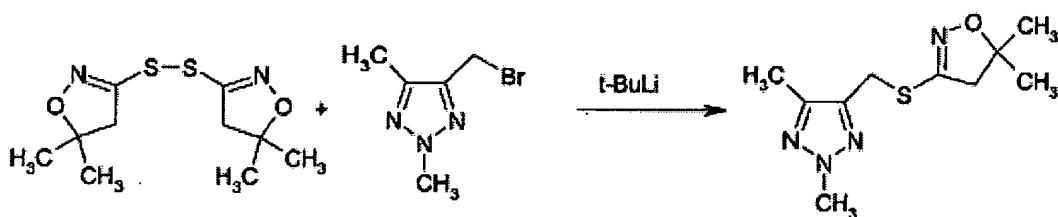
Exemplo 141: Preparação de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



- 10 2-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-bissulfeto (Exemplo I5) (300 mg, 1,15 mmol) e hidróxido de sódio (88 mg, 2,19 mmol) foram dissolvidos em etanol seco (10 ml) e boroidreto de sódio (88 mg, 2,30 mmol) foi adicionado em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada até a temperatura ambiente por 10 minutos. 4-Bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I7, Exemplo I11) (460 mg, 2,42 mmol) foi
- 15 adicionado. A mistura de reação agitada em temperatura ambiente por 30 minutos e depois concentrado. O resíduo foi dividido entre água e acetato de etila. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavado água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por
- 20 cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 0 a 50% acetato de etila / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]-triazol (470 mg, 85% de rendimento).

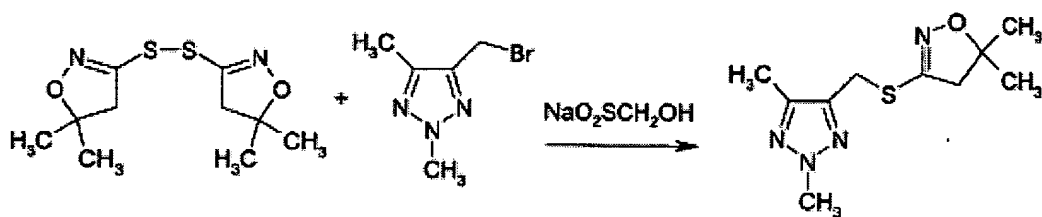
^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,42 (s, 6H, Me), 2,30 (s, 3 H, Me), 2,82 (s, 2 H, CH_2), 4,09 (s, 3 H, Me), 4,27 (s, 2 H, CH_2) ppm.

- 25 Exemplo 142: Preparação alternativa de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



O terc-butil lítio (1,7 M em hexano) (1,12 ml, 1,89 mmol) foi adicionada ao éter dietílico (5 ml) a -78°C . Uma solução de 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I7, Exemplo I11) (300 mg, 1,58 mmol) em éter dietílico (5 ml) foi adicionada a -78°C e a mistura de reação agitada a -78°C por 5 minutos. Uma solução de 2-(5,5-di-metil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-bissulfeto (Exemplo I5) (410 mg, 1,58 mmol) em tetraidrofurano (5 ml) foi adicionada a -78°C e a mistura de reação agitada a -78°C por 10 minutos. A mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente dentro de 1 hora. A mistura de reação foi extinta pela adição de cloreto de amônio aquoso (saturado) e a mistura extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos foram lavados com água e salmoura, secados em sulfato de magnésio e concentrados. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: 0 a 50% de acetato de etila / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (154 mg, 41% de rendimento).

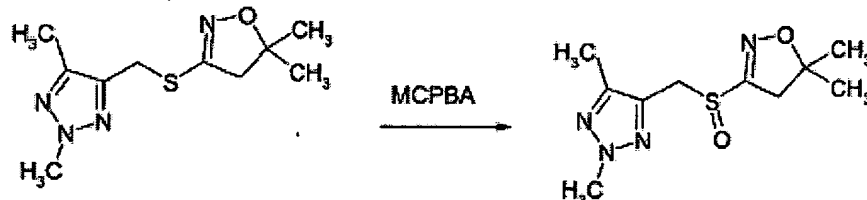
Exemplo I43: Preparação alternativa de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



2-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-il)-bissulfeto (Exemplo I5) (137 mg, 0,53 mmol) foi dissolvido em N,N-dimetilformamida (4 ml) e carbonato de potássio (290 mg, 2,1 mmol) e hidroximetilsulfonato de sódio (Rongalite) (323 mg, 2,1 mmol) foram adicionados. A mistura foi esfriada a 0°C e 4-bromometil-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I7, Exemplo

I11) (200 mg, 1,05 mmol) foi adicionada às gotas como uma solução em N,N-dimetilformamida (3 ml). A mistura foi agitada até a temperatura ambiente por 1,5 hora e depois vertida em água. A mistura foi extraída diversas vezes com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram lavados três vezes com água, secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / iso-hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (170 mg, 67,2%).

Exemplo I44: Preparação de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol

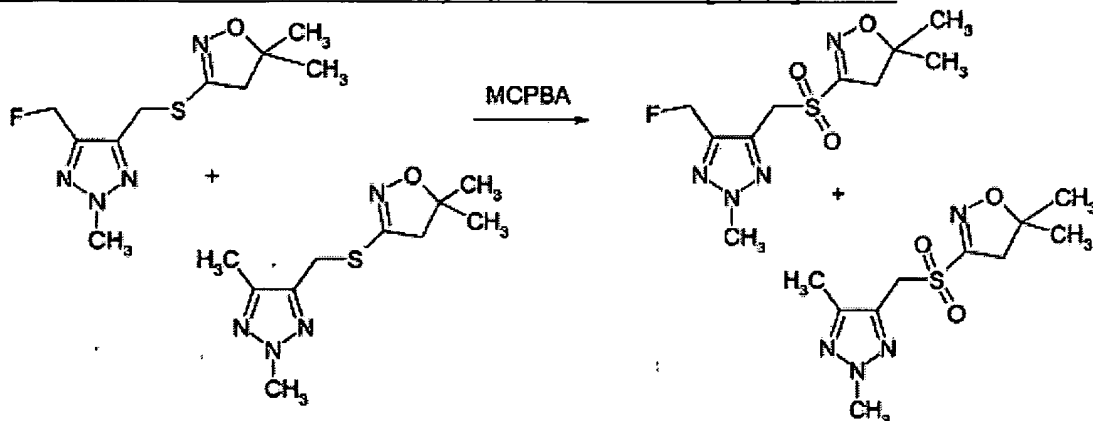


4-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I39) (75% puro, 3,53g) foi dissolvido em diclorometano e ácido 3-cloroperoxibenzóico (MCPBA) (60% em peso) (4,2 g, 14,6 mmol) foi adicionada a 0°C. A mistura foi agitada por 30 minutos a 0°C. A mistura de reação foi extinta pela adição de metabissulfito de sódio aquoso (20%) (80 ml) e a mistura agitada por 10 minutos. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com bicarbonato de sódio aquoso (saturado), água e salmoura, secadas em sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / iso-hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (2,52 g, 89,7% de rendimento)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,5 (s, 3 H, Me), 1,51 (s, 3 H, Me), 2,32 (s, 3 H, Me), 3,05 (d, 1 H, CH₂), 3,18 (d, 1 H, CH₂), 4,1 (s, 3 H, Me), 4,3 (d, 1 H, CH₂), 4,35 (d, 1 H, CH₂) ppm.

Exemplo I45: Preparação de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-

ilsulfonilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



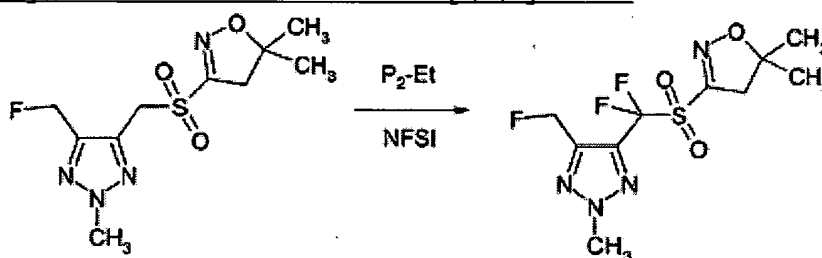
- A mistura 4: 1 de 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol e 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I39) (672 mg, 2,6 mmol) foi dissolvido em diclorometano (30 ml) e ácido 3-cloroperoxibenzóico (MCPBA) (1,46 g, 6,51 mmol) foi adicionado. A solução foi armazenada na temperatura ambiente por 16 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de metabissulfito de sódio aquoso (10%). A mistura foi diluída com água e hidróxido de sódio aquoso (2M) foi adicionada. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com diclorometano. Os extratos orgânicos foram lavados duas vezes com hidróxido de sódio aquoso (2M), secados em sulfato de magnésio e concentrado. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (430 mg, 70% de rendimento) como um sólido branco e 4-(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (82 mg, 57% de rendimento) como um sólido branco.
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,51 (s, 6H, Me), 3,05 (s, 2 H, CH₂), 4,21 (s, 3 H, Me), 4,77 (s, 2 H, CH₂), 5,57 (d, 2 H, CH₂) ppm.
- ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): 1,50 (s, 6H, Me), 2,36 (s, 3 H, Me), 3,01 (s, 2 H, CH₂), 4,14 (s, 3 H, Me), 4,64 (s, 2 H, CH₂) ppm.

O mesmo método foi usado com 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfanilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol como o material de partida para dar 4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-ilsulfonilmetil)-2-metil-5-trifluorometil-2H-[1,2,3]triazol.

- 5 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): 1,51 (s, 6H, Me), 3,09 (s, 2 H, CH_2), 4,29 (s, 3 H, Me), 4,83 (s, 2 H, CH_2) ppm.

4) Métodos para halogenações e alquilações

Exemplo P1: Preparação de 4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonil)-difluorometil]-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol

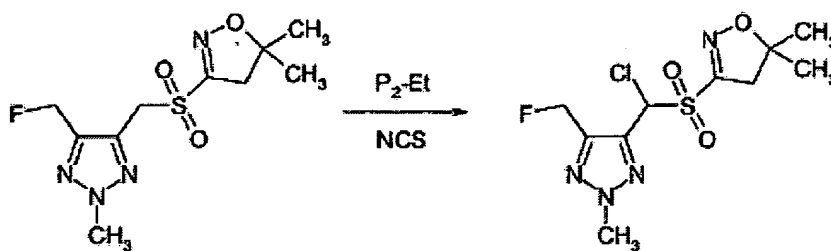


- 10 4-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I45) (117 mg, 0,4 mmol) foi agitado em tetraidrofurano seco (2 ml) sob nitrogênio a 0°C . 1-Etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi-(fosfazeno) ($\text{P}_2\text{-Et}$) (0,28 ml, 0,82 mmol) foi adicionada às gotas e depois N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (257 mg, 0,82 mmol) foi adicionada em uma porção. A
- 15 reação foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar o Composto N° 1.01 da Tabela 1 como um sólido branco (66 mg, 50% de rendimento).

- 20 O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos:

Composto N° 1,05 and 1.09 da Tabela 1.

Exemplo P2: Preparação de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonil)-metil]-5-fluorometil-2-etil-2H-[1,2,3]triazol



4-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-5-

fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I45) (152 mg, 0,52 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml) em temperatura ambiente sob nitrogênio

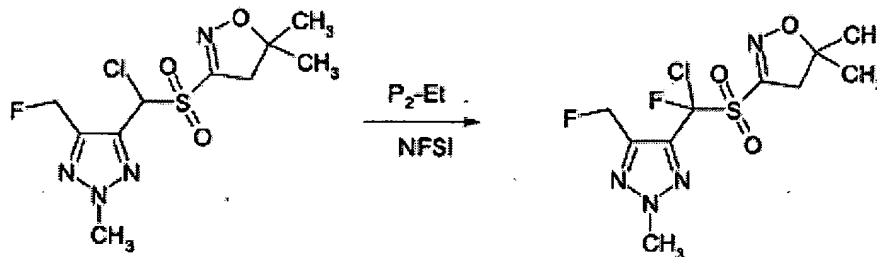
e 1-etil-2,2,4,4,4-pentakis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4-lambda⁵-catenadi-(fosfazeno) (P₂-Et) (0,18 ml, 0,55 mmol) foi adicionado.

N-Clorossuccinimida (NCS) (73 mg, 0,55 mmol) foi então adicionado em uma porção e a mistura de reação foi agitada por 1 hora. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar Composto N° 1.02 da

Tabela 1 como um óleo incolor (116 mg, 68% de rendimento).

O mesmo método foi usado para sintetizar o seguinte composto: Composto N° 1.06 da Tabela 1.

Exemplo P3: Preparação de 4-[cloro-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonil)-fluoro-metil]-5-fluorometil-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



4-[Cloro-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonil)-metil]-5-

fluorometil-2-etil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo P2) (116 mg, 0,36 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano (2 ml) sob nitrogênio e 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4-lambda⁵-catenadi(fosfazeno) (P₂-Et) (0,13 ml, 0,38 mmol) foi adicionada em temperatura ambiente.

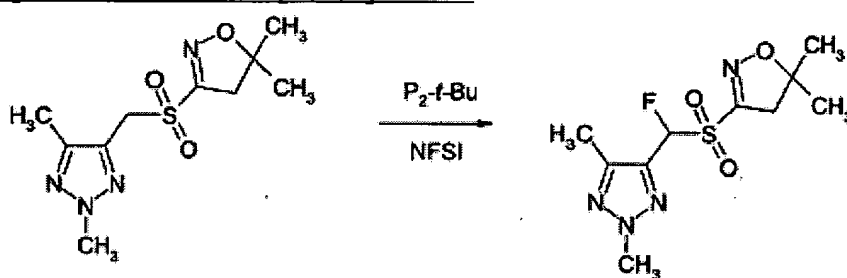
N-Fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (118 mg, 0,38 mmol) foi adicionado em uma porção em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por 1

hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar Composto N° 1.03 da Tabela 1 como um sólido branco (85 mg, 69% de rendimento).

5 O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos:

Composto N° 1,07 e 1,10 da Tabela 1.

Exemplo P4: Preparação de 4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonil)-fluorometil]-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol



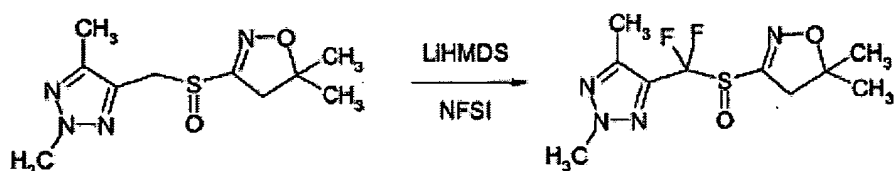
10 4-(5,5-Dimetil-4;5-diidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I45) (112 mg, 0,4 mmol) foi agitado em tetraidrofurano seco (3 ml) sob nitrogênio a 0°C. 1-terc-Butil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵, -4lambda⁵-catenadi(fosfazeno) (P₂-t-Bu) (2M em THF) (0,2 ml, 0,4 mmol) foi adicionada às gotas a 0°C e N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (130 mg, 0,4 mmol) foi adicionada em
15 uma porção a 0°C. A reação foi agitada por 30 minutos em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar o Composto N° 1,04 da Tabela 1 como um sólido branco (35 mg,
20 29,3% de rendimento).

O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos:

Composto N° 1.11, 1.12 e 1.28 da Tabela 1.

Exemplo P5: Preparação de 4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinil)-difluorometil]-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol

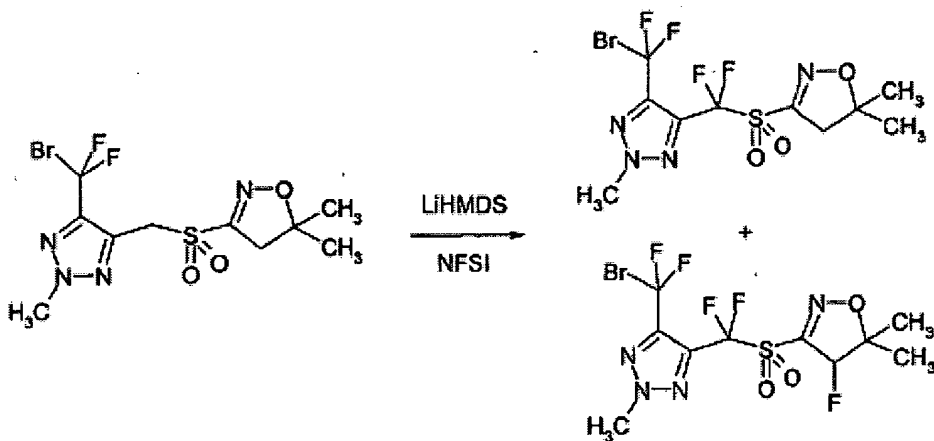
25



4-(5,5-Dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-2,5-dimetil-2H-[1,2,3]triazol (Exemplo I44) (200 mg, 0,78 mmol) e N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (516 mg, 1,64 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano seco sob nitrogênio e esfriado a -78°C . Lítio hexametildisilazida (LiHMDS) (solução 1M em THF) (1,64 ml, 1,64 mmol) foi adicionada às gotas at -78°C e a solução foi agitada e deixada aquecer lentamente a -20°C por 3 horas. A mistura de reação foi extinta a -20°C pela adição de diversas gotas de cloreto de amônio aquoso (saturado). A mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente, concentrado em gel de sílica e purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: hexano / acetato de etila) para dar Composto N° 1.08 da Tabela 1 (160 mg, 70% de rendimento).

O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos: Composto N° 1.16, 1.18, 1.27, 1.36, 1.44, 1.47, 1.49, 1.51 e 1.58 da Tabela 1, Composto N° 2.07 da Tabela 2 e Composto N° 3.03 e 3.10 da Tabela 3.

Exemplo P6: Preparação de 4-(bromo-difluoro-metil)-5-[(5,5-dimetil-4,5-diidroisoxazol-3-sulfonil)-difluoro-metil]-2-metil-2H-[1,2,3]triazol



4-(Bromo-difluoro-metil)-5-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonylmetil)-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (ver o Exemplo I32 e o Exemplo I45)

(500 mg, 1,3 mmol) e N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (820 mg, 2,6 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano seco sob nitrogênio e esfriado a -78°C. Lítio hexametildisilazida (LiHMDS) (1M em THF) (2,8 ml, 2,8 mmol) foi adicionada às gotas a -78°C e a solução foi agitada e deixada aquecer lentamente até a temperatura ambiente por 4 horas. A mistura de reação foi extinta pela adição de cloreto de amônio aquoso (saturado) e foi extraída diversas vezes com acetato de etila. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com água e salmoura, secadas em sulfato de magnésio e concentradas. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / hexano) para dar Composto N° 1,59 da Tabela 1 (209 mg, 37% de rendimento) e 4-(bromo-difluoro-metil)-5-[difluoro-(4-fluoro-5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinil)-metil]-2-metil-2H-[1,2,3]triazol (100 mg, 17,4% de rendimento).

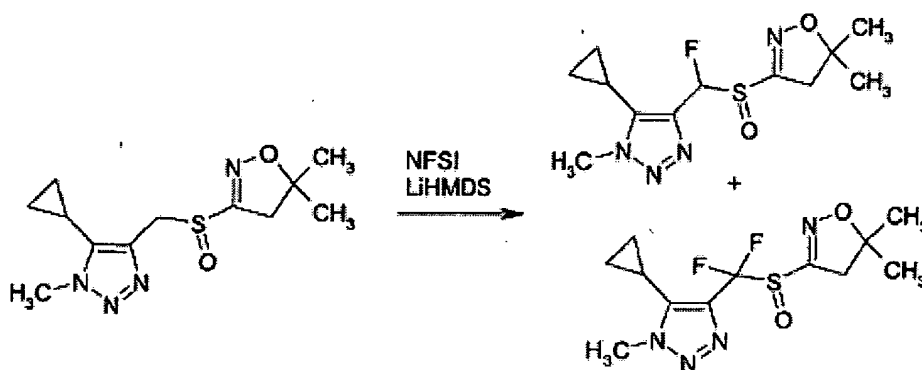
O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos:

Composto N° 1,13, 1,15, 1,17, 1,23, 1,26, 1,29, 1,32, 1,35, 1,41, 1,43, 1,48, 1,50, 1,52, 1,54, 1,57, 1,61 e 1,63 da Tabela 1,

Composto N° 3,04 e 3,07 da Tabela 3 e

Composto N° 4,01 da Tabela 4.

Exemplo P7: Preparação de 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinil)-fluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol e 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinil)-difluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol



5-Ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfinilmetil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (95 mg, 0,34 mmol) foi dissolvido em tetraidrofurano seco (5 ml) e esfriado a -78°C. Lítio hexametildisilazida (LiHMDS) (1M em THF) (0,51 ml, 0,51 mmol) foi adicionado às gotas e a
 5 solução foi agitada por 5 minutos a -78°C. N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (160 mg, 0,51 mmol) foi adicionada e a mistura de reação agitada por 2 horas a -78°C. A mistura de reação foi extinta pela adição de cloreto de amônio aquoso (saturado) (3 ml) e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água e salmoura, secada em sulfato de magnésio e
 10 concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna em gel de sílica (eluente: acetato de etila / iso-hexano) para dar Composto N° 2,10 da Tabela 2 (42 mg, 39% de rendimento) e Composto N° 2,11 da Tabela 2 (45 mg, 44% de rendimento).

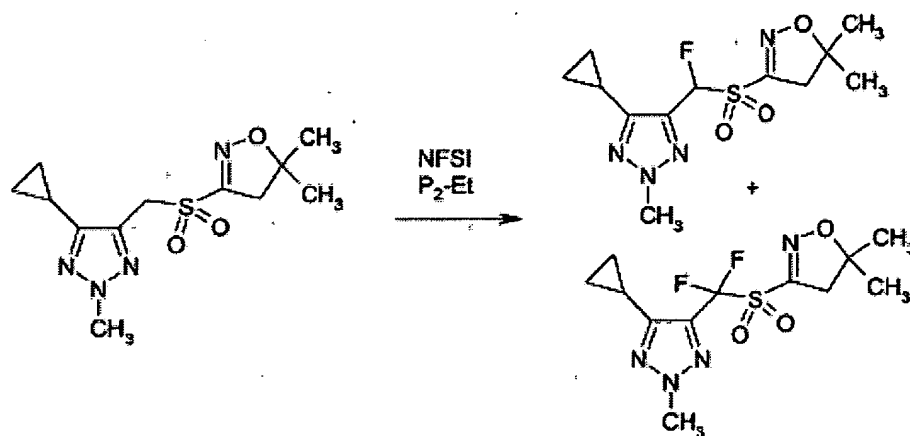
O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes
 15 compostos:

Composto N° 1,21, 1,22, 1,24, 1,25, 1,30, 1,31, 1,33, 1,34, 1,39, 1,40, 1,55, 1,56, 1,68 e 1,69 da Tabela 1,

Composto N° 2,03 e 2,04 da Tabela 2 e

Composto N° 3,05 e 3,06 da Tabela 3.

20 Exemplo P8: Preparação de 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonyl)-fluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]triazol e 5-ciclopropil-4-[(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonyl)-difluoro-metil]-1-metil-1H-[1,2,3]-triazol



5-Ciclopropil-4-(5,5-dimetil-4,5-diidro-isoxazol-3-sulfonilmetil)-1-metil-1H-[1,2,3]triazol (200 mg, 0,67 mmol) e N-fluorobenzeno sulfonimida (NFSI) (338 mg, 1,07 mmol) foram dissolvidos em tetraidrofurano seco (10 ml) e 1-etil-2,2,4,4,4-pentaquis(dimetilamino)-2-lambda⁵,4lambda⁵-catenadi(fosfazeno) (P₂-Et) (364 mg, 1,07 mmol) foi adicionada às gotas para dar uma solução amarela. Após a adição estar completa, a solução foi agitada por 2 horas em temperatura ambiente. A mistura foi evaporada em gel de sílica e purificada por cromatografia de coluna (eluente: acetato de etila/diclorometano/iso-hexano) para dar

10 Composto N° 1.66 da Tabela 1 (47 mg, 21% de rendimento) e Composto N° 1.67 da Tabela 1 (115 mg, 54% de rendimento).

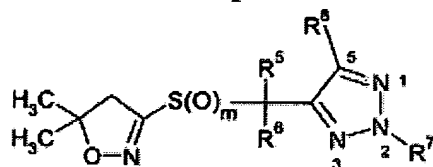
O mesmo método foi usado para sintetizar os seguintes compostos:

Composto N° 1,19, 1,20, 1,37, 1,38, 1,45 e 1,46 da Tabela 1, Composto N°

15 2,01, 2,02, 2,05, 2,06, 2,08 e 2,09 da Tabela 2 e Composto N° 3,01, 3,02, 3,08 e 3,09 da Tabela 3.

Os compostos mencionados nas seguintes tabelas podem ser preparados de maneira análoga.

Tabela 1: Compostos da fórmula I.1



No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H- RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.01	2	F	F	Me	-CH ₂ F	54	1.57 (s, 6H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.31 (s, 3H, Me), 5.54 (s, 2H, CH ₂).
1.02	2	Cl	H	Me	-CH ₂ F		1.53 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.2 (d, 1H, CH ₂), 4.25 (s, 3H, Me), 5.56 (dd, 1H, CH ₂), 5.68 (dd, 1H, CH ₂), 6.27 (s, 1H, CH).
1.03	2	Cl	F	Me	-CH ₂ F	80	1.55 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.2 (d, 1H, CH ₂), 4.29 (s, 3H, Me), 5.56 (d, 2H, CH ₂).
1.04	2	F	H	Me	Me		1.55 (s, 6H, Me), 2.4 (s, 3H, Me), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.2 (d, 1H, CH ₂), 4.2 (s, 3H, Me), 6.52 (d, 1H, CH).
1.05	2	F	F	Me	Me	75	1.56 (s, 6H, Me), 2.45 (s, 3H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.21 (s, 3H, Me).
1.06	2	Cl	H	Me	Me		1.5 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 2.4 (s, 3H, Me), 3.1 (d, 1H, CH ₂), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 4.15 (s, 3H, Me), 6.5 (s, 1H, CH).
1.07	2	Cl	F	Me	Me		1.55 (s, 6H, Me), 2.4 (s, 3H, Me), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 3.4 (d, 1H, CH ₂), 4.35 (s, 3H, Me).
1.08	1	F	F	Me	Me		1.45 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 3.35 (s, 3H, Me), 2.9 (d, 1H, CH ₂), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 4.1 (s, 3H, Me).
1.09	2	F	F	Me	-CF ₃	80	1.57 (s, 6H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.38 (s, 3H, Me).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.10	2	Cl	F	Me	-CF ₃	66-69	1.54 (s, 3H, Me), 1.56 (s, 3H, Me), 3.18 (d, 1H, CH ₂), 3.22 (d, 1H, CH ₂), 4.35 (s, 3H, Me).
1.11	2	F	H	Me	-CF ₃		1.56 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 3.17 (d, 1H, CH ₂), 3.23 (d, 1H, CH ₂), 4.34 (s, 3H, Me), 6.64 (d, 1H, CH).
1.12	2	F	H	Et	Et		1.30 (t, 3H, Me), 1.55 (s, 6H, Me), 1.59 (t, 3H, Me), 2.81 (q, 2H, CH ₂), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 3.20 (d, 1H, CH ₂), 4.45 (q, 2H, CH ₂), 6.51 (d, 1H, CH).
1.13	2	F	F	Et	Et	50-51	1.35 (t, 3H, Me), 1.5-1.7 (m, 9H, Me), 2.7 (q, 2H, CH ₂), 3.35 (s, 2H, CH ₂), 4.45 (q, 2H, CH ₂).
1.15	2	F	F	Et	-CF ₃		1.57 (s, 6H, Me), 1.66 (t, 3H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.62 (q, 2H, CH ₂).
1.16	1	F	F	Et	-CF ₃		1.50 (s, 6H, Me), 1.64 (t, 3H, Me), 3.06 (d, 1H, CH ₂), 3.26 (d, 1H, CH ₂), 4.59 (q, 2H, CH ₂).
1.17	2	F	F	ⁱ Pr	-CF ₃		1.55 (s, 6H, Me), 1.66 (d, 6H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.97 (sept, 1H, CH).
1.18	1	F	F	ⁱ Pr	-CF ₃		1.49 (s, 6H, Me), 1.63 (d, 6H, Me), 3.06 (d, 1H, CH ₂), 3.26 (d, 1H, CH ₂), 4.93 (sept, 1H, CH).
1.19	2	F	H	-CHF ₂	Me		1.56 (s, 3H, Me), 1.56 (s, 3H, Me), 2.68 (s, 3H, Me), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.20 (d, 1H, CH ₂), 6.64 (d, 1H, CH), 7.60 (t, 1H, CH).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.L [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.20	2	F	F	-CHF ₂	Me		1.56 (s, 6H, Me), 2.70 (s, 3H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 7.62 (t, 1H, CH).
1.21	1	F	H	-CHF ₂	Me		1.48 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 2.65 (s, 3H, Me), 3.13 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 6.59 (d, 1H, CH), 7.56 (t, 1H, CH).
1.22	1	F	F	-CHF ₂	Me		1.49 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 2.66 (s, 3H, Me), 2.95 (d, 1H, CH ₂), 3.13 (d, 1H, CH ₂), 7.60 (t, 1H, CH).
1.23	2	F	F	- CH ₂ CH 2OCH ₃	-CF ₃		1.57 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 3.35 (s, 3H, Me), 3.95 (t, 2H, CH ₂), 4.72 (t, 2H, CH ₂).
1.24	1	F	H	- CH ₂ CH 2OCH ₃	-CF ₃		4:1-Mistura de diastereômeros Isômero principal 1.4 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 2.97 (d, 1H, CH ₂), 3.22 (d, 1H, CH ₂), 3.33 (s, 3H, Me), 3.85-3.95 (m, 2H, CH ₂), 4.65-4.7 (m, 2H, CH ₂), 6.45 (d, 1H, CH). Isômero menor: 1.5 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 3.05 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 3.35 (s, 3H, Me), 3.85-3.95 (m, 2H, CH ₂), 4.65-4.7 (m, 2H, CH ₂), 6.55 (d, 1H, CH).
1.25	1	F	F	- CH ₂ CH 2OCH ₃	-CF ₃		1.48 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 3.04 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 3.35 (s, 3H, Me), 3.93 (t, 2H, CH ₂), 4.69 (t, 2H, CH ₂).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.26	2	F	F	Me	Et		1.29 (t, 3H, Me), 1.55 (s, 6H, Me), 2.83 (q, 2H, CH ₂), 3.16 (s, 2H, CH ₂), 4.21 (s, 3H, Me).
1.27	1	F	F	Me	Et		1.29 (t, 3H, Me), 1.50 (s, 6H, Me), 2.79 (q, 2H, CH ₂), 3.01 (d, 1H, CH ₂), 3.23 (d, 1H, CH ₂), 4.18 (s, 3H, Me).
1.28	2	F	H	- ^c Pe	-CF ₃	85	1.52 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 1.7-1.8 (m, 2H, CH ₂), 1.85-1.95 (m, 2H, CH ₂), 2.1-2.3 (m, 4H, CH ₂), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.21 (d, 1H, CH ₂), 5.05-5.15 (m, 1H, CH), 6.55 (d, 1H, CH).
1.29	2	F	F	- ^c Pe	-CF ₃		1.57 (s, 6H, Me), 1.7-1.8 (m, 2H, CH ₂), 1.85-1.95 (m, 2H, CH ₂), 2.15-2.3 (m, 4H, CH ₂), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 5.05-5.1 (m, 1H, CH).
1.30	1	F	H	- ^c Pe	-CF ₃		3:2- Mistura de diastereômeros Isômero principal: 1.44 (s, 3H, Me), 1.46 (s, 3H, Me), 1.7-1.8 (m, 2H, CH₂), 1.85-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.15-2.3 (m, 4H, CH₂), 2.97 (d, 1H, CH₂), 3.23 (d, 1H, CH₂), 5.05-5.1 (m, 1H, CH), 6.45 (d, 1H, CH). Isômero menor: 1.5 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 1.7-1.8 (m, 2H, CH₂), 1.85-1.95 (m, 2H, CH₂), 2.15-2.3 (m, 4H, CH₂), 3.07 (d, 1H, CH₂), 3.27 (d, 1H, CH₂), 5.05-5.1 (m, 1H, CH), 6.54 (d, 1H, CH).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.31	1	F	F	- ^c Pe	-CF ₃		1.49 (s, 6H, Me), 1.7-1.8 (m, 2H, CH ₂), 1.85-1.95 (m, 2H, CH ₂), 2.1-2.3 (m, 4H, CH ₂), 3.05 (d, 1H, CH ₂), 3.26 (d, 1H, CH ₂), 5.05-5.15 (m, 1H, CH).
1.32	2	F	F	-CH ₂ CH=CH ₂	-CF ₃		1.57 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 5.16 (d, 2H, CH ₂), 5.39-5.46 (m, 2H, CH ₂), 6.04-6.14 (m, 1H, CH).
1.33	1	F	H	-CH ₂ CH=CH ₂	-CF ₃		5:1- Mistura de diastereômeros Isômero principal 1.45 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 3.00 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 5.10 (d, 2H, CH ₂), 5.33-5.44 (m, 2H, CH ₂), 6.00-6.10 (m, 1H, CH), 6.47 (d, 1H, CH). Isômero menor: 1.51 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 3.07 (d, 1H, CH ₂), 3.26 (d, 1H, CH ₂), 5.10 (d, 2H, CH ₂), 5.33-5.44 (m, 2H, CH ₂), 6.00-6.10 (m, 1H, CH), 6.55 (d, 1H, CH).
1.34	1	F	F	-CH ₂ CH=CH ₂	-CF ₃		1.49 (s, 6H, Me), 3.06 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 5.13 (d, 2H, CH ₂), 5.37-5.45 (m, 2H, CH ₂), 6.02-6.12 (m, 1H, CH).
1.35	2	F	F	Me	H		1.56 (s, 6H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.31 (s, 3H, Me), 7.98 (s, 1H, CH).
1.36	1	F	F	Me	H		1.49 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 2.95 (d, 1H, CH ₂), 3.21 (d, 1H, CH ₂), 4.28 (s, 3H, Me), 7.89 (s, 1H, CH).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.37	2	F	H	Et	H		1.54 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 1.60 (t, 3H, Me), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 3.19 (d, 1H, CH ₂), 4.54 (q, 2H, CH ₂), 6.58 (d, 1H, CH), 7.94 (s, 1H, CH).
1.38	2	F	F	Et	H		1.56 (s, 6H, Me), 1.62 (t, 3H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.57 (q, 2H, CH ₂), 7.98 (s, 1H, CH).
1.39	1	F	H	Et	H		4:1-Mistura de diastereômeros Isômero principal: (20%) 1.42 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, Me), 1.57 (t, 3H, Me), 2.66 (d, 1H, CH ₂), 3.08 (d, 1H, CH ₂), 4.51 (q, 2H, CH ₂), 6.50 (d, 1H, CH), 7.86 (s, 1H, CH). Isômero menor: (80%) 1.47 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 1.57 (t, 3H, Me), 3.05 (d, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 4.49 (q, 2H, CH ₂), 6.46 (d, 1H, CH), 7.83 (s, 1H, CH).
1.40	1	F	F	Et	H		1.49 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.60 (t, 3H, Me), 2.94 (d, 1H, CH ₂), 3.21 (d, 1H, CH ₂), 4.54 (q, 2H, CH ₂), 7.89 (s, 1H, CH).
1.41	2	F	F	Pr	Me	94-95	1.56 (s, 6H, Me), 1.57 (d, 6H, Me), 2.45 (s, 3H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.81 (sept, 1H, CH).
1.43	2	F	F	Me	-OCH ₃		1.55 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.01 (s, 3H, Me), 4.13 (s, 3H, Me).
1.44	1	F	F	Me	-OCH ₃		1.49 (s, 6H, Me), 3.07 (dd, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 3.99 (s, 3H, Me), 4.09 (s, 3H, Me).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.45	2	F	H	Me	Br		1.56 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 3.17 (d, 1H, CH ₂), 3.23 (d, 1H, CH ₂), 4.27 (s, 3H, Me), 6.49 (d, 1H, CH).
1.46	2	F	F	Me	Br	96-99	1.57 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.28 (s, 3H, Me).
1.47	1	F	F	Me	Br		1.50 (s, 6H, Me), 3.05 (d, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 4.25 (s, 3H, Me).
1.48	2	F	F	-CH ₂ ^c B u	-CF ₃	66	1.54 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.75-1.95 (m, 4H, CH ₂), 2.1-2.2 (m, 2H, CH ₂), 2.95-3.05 (m, 1H, CH), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.56 (d, 2H, CH ₂).
1.49	1	F	F	-CH ₂ ^c B u	-CF ₃		1.45 (s, 6H, Me), 1.75-1.95 (m, 4H, CH ₂), 2.05-2.2 (m, 2H, CH ₂), 2.95-3.05 (m, 1H, CH), 3.05 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 4.55 (d, 2H, CH ₂).
1.50	2	F	F	Me	-CO ₂ Me		1.57 (s, 6H, Me), 3.22 (s, 2H, CH ₂), 3.98 (s, 3H, Me), 4.36 (s, 3H, Me).
1.51	1	F	F	Me	-CO ₂ Me		1.47 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 3.09 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 4.0 (s, 3H, Me), 4.33 (s, 3H, Me).
1.52	2	F	F	Me	-COMe		1.56 (s, 6H, Me), 2.62 (s, 3H, Me), 3.26 (s, 2H, CH ₂), 4.34 (s, 3H, Me).
1.54	2	F	F	Me	-OCHF ₂		1.56 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.21 (s, 3H, Me), 6.88 (t, 1H, CH).
1.55	1	F	H	Me	-OCHF ₂		Diastereómero A 1.45 (s, 3H, Me), 1.45 (s, 3H, Me), 3.01 (d, 1H, CH ₂), 3.26 (d, 1H, CH ₂), 4.14 (s, 3H, Me), 6.33 (d, 1H, CH), 6.86 (t, 1H, CH).

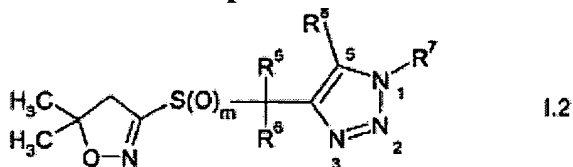
No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.56	1	F	F	Me	- OCHF ₂		1.50 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 3.06 (d, 1H, CH ₂), 3.25 (d, 1H, CH ₂), 4.18 (s, 3H, Me), 6.87 (t, 1H, CH).
1.57	2	F	F	Et	Me		1.56 (s, 6H, Me), 1.58 (t, 3H, Me), 2.46 (s, 3H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.47 (q, 2H, CH ₂).
1.58	1	F	F	Et	Me		1.49 (s, 6H, Me), 1.56 (t, 3H, Me), 2.42 (s, 3H, Me), 2.99 (d, 1H, CH ₂), 3.22 (d, 1H, CH ₂), 4.43 (q, 2H, CH ₂).
1.59	2	F	F	Me	-CF ₂ Br	óleo	1.55 (s, 6H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.45 (s, 3H, Me).
1.61	2	F	F	Me	-CHF ₂	óleo	1.45 (s, 6H, Me), 3.20 (s, 2H, CH ₂), 4.32 (s, 3H, Me), 6.90 (t, 1H, CH).
1.63	2	F	F	Me	CHFC H ₃		1.56 (s, 6H, Me), 1.78 (dd, 3H, Me), 3.3 (d, 1H, CH ₂), 3.4 (d, 1H, CH ₂), 4.29 (s, 3H, Me), 5.28 (dq, 1H, CH).
1.65	2	F	F	Ph	Me	144- 146	1.55 (s, 6H, Me), 2.57 (s, 3H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 7.4-7.45 (m, 1H, CH), 7.45-7.5 (m, 2H, CH), 8.0-8.1 (m, 2H, CH).
1.66	2	F	F	Me	^c Pr		0.96 (m, 2H, CH ₂), 1.03 (m, 2H, CH ₂), 1.56 (s, 6H, Me), 2.10 (m, 1H, CH), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.16 (s, 3H, Me).
1.67	2	F	H	Me	^c Pr		0.93 (m, 2H, CH ₂), 1.02 (m, 2H, CH ₂), 1.55 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 2.02 (m, 1H, CH), 3.15 (d, 1H, CH ₂), 3.21 (d, 1H, CH ₂), 4.14 (d, 3H, Me), 6.60 (d, 1H, CH).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
1.68	1	F	F	Me	^c Pr		0.96 (m, 2H, CH ₂), 1.02 (m, 2H, CH ₂), 1.49 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 2.01 (m, 1H, CH), 3.02 (d, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 4.12 (s, 3H, Me).
1.69	1	F	H	Me	^c Pr		0.92 (m, 2H, CH ₂), 1.02 (m, 2H, CH ₂), 1.41 (s, 3H, Me), 1.47 (s, 3H, Me), 1.97 (m, 1H, CH), 3.02 (d, 1H, CH ₂), 3.22 (d, 1H, CH ₂), 4.07 (s, 3H, Me), 6.44 (d, 1H, CH).

Chave:

Me = metila; Et = etile; ⁱPr = iso-propila; ^cPr = ciclopropila; ^cBu = ciclobutila; ^cPe = ciclopentila; s = singleto; d = duplete; t = tripleto; q = quarteto; dd = duplete duplo; dq = duplo quarteto; sept = septeto; m = multiplete.

5 Tabela 2: Compostos da fórmula I.2



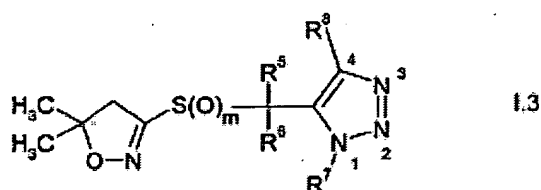
No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
2.01	2	F	H	^t Bu	H		1.54 (s, 3H, Me), 1.55 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 9H, Me), 3.16 (s, 2H, CH ₂), 6.66 (d, 1H, CH), 8.06 (d, 1H, CH).
2.02	2	F	F	^t Bu	H		1.59 (s, 6H, Me), 1.76 (s, 9H, Me), 3.23 (s, 2H, CH ₂), 8.11 (s, 1H, CH).
2.03	1	F	H	^t Bu	H		1.46 (s, 3H, Me), 1.48 (s, 3H, Me), 1.70 (s, 9H, Me), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 6.57 (d, 1H, CH), 7.93 (s, 1H, CH).
2.04	1	F	F	^t Bu	H		1.48 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 1.72 (s, 9H, Me), 2.97 (d, 1H, CH ₂), 3.12 (d, 1H, CH ₂), 7.98 (s, 1H, CH).
2.05	2	F	H	Me	Me		1.54 (s, 3H, Me), 1.54 (s, 3H, Me), 2.47 (d, 3H, Me), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 3.19 (d, 1H, CH ₂), 4.00 (s, 3H, Me), 6.57 (d, 1H, CH).
2.06	2	F	F	Me	Me		1.56 (s, 6H, Me), 2.49 (t, 3H, Me), 3.19 (s, 2H, CH ₂), 4.03 (s, 3H, Me).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H- RMN (400 MHz, CDCl ₃)
2.07	1	F	F	Me	Me		1.48 (s, 3H, Me), 1.52 (s, 3H, Me), 2.46 (t, 3H, Me), 3.02 (d, 1H, CH ₂), 3.13 (d, 1H, CH ₂), 4.01 (s, 3H, Me).
2.08	2	F	F	Me	^c Pr		0.97 (m, 2H, CH ₂), 1.17 (m, 2H, CH ₂), 1.57 (s, 6H, Me), 1.78 (m, 1H, CH), 3.22 (s, 2H, CH ₂), 4.11 (s, 3H, Me).
2.09	2	F	H	Me	^c Pr		0.75 (m, 1H, CH ₂), 0.98 (m, 1H, CH ₂), 1.17 (m, 2H, CH ₂), 1.56 (s, 3H, Me), 1.59 (s, 3H, Me), 1.77 (m, 1H, CH), 3.19 (d, 1H, CH ₂), 3.30 (d, 1H, CH ₂), 4.09 (s, 3H, Me), 6.47 (d, 1H, CH).
2.10	1	F	F	Me	^c Pr		0.91 (m, 2H, CH ₂), 1.18 (m, 2H, CH ₂), 1.48 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 1.74 (m, 1H, CH), 3.13 (d, 1H, CH ₂), 3.20 (d, 1H, CH ₂), 4.10 (s, 3H, Me).
2.11	1	F	H	Me	^c Pr		0.80 (m, 1H, CH ₂), 1.05 (m, 1H, CH ₂), 1.17 (m, 2H, CH ₂), 1.36 (s, 3H, Me), 1.44 (s, 3H, Me), 1.69 (m, 1H, CH), 3.08 (d, 1H, CH ₂), 3.20 (d, 1H, CH ₂), 4.07 (s, 3H, Me), 6.53 (d, 1H, CH).

Chave:

Me = metila; ^cPr = ciclopropila; ^tBu = terc-butila; s = singlete; d = duplete; t = triplete; m = multiplete.

Tabela 3: Compostos da fórmula 1.3



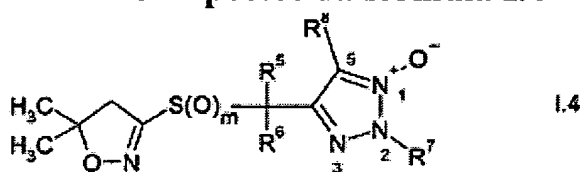
No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f. [°C]	¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃)
3.01	2	F	H	Me	-CF ₃		1.57 (s, 3H, Me), 1.58 (s, 3H, Me), 3.16 (d, 1H, CH ₂), 3.20 (d, 1H, CH ₂), 4.37 (s, 3H, Me), 6.89 (d, 1H, CH).
3.02	2	F	F	Me	-CF ₃		1.58 (s, 6H, Me), 3.18 (s, 2H, CH ₂), 4.39 (s, 3H, Me).
3.03	1	F	F	Me	-CF ₃		1.5 (s, 3H, Me), 1.51 (s, 3H, Me), 2.9 (d, 1H, CH ₂), 3.2 (d, 1H, CH ₂), 4.35 (s, 3H, Me).
3.04	2	F	F	Me	Br	91-93	1.58 (s, 6H, Me), 3.17 (s, 2H, CH ₂), 4.32 (t, 3H, Me).
3.05	1	F	H	Me	Br		Diastereômero menor: (40%) 1.49 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 3.09 (d, 1H, CH ₂), 3.24 (d, 1H, CH ₂), 4.28 (s, 3H, Me), 6.45 (d, 1H, CH). Diastereômero principal: (60%) 1.42 (s, 3H, Me), 1.50 (s, 3H, Me), 2.32 (d, 1H, CH ₂), 2.95 (d, 1H, CH ₂), 4.31 (s, 3H, Me), 6.47 (d, 1H, CH).
3.06	1	F	F	Me	Br	70-72	1.49 (s, 3H, Me), 1.53 (s, 3H, Me), 2.76 (d, 1H, CH ₂), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 4.29 (t, 3H, Me).
3.07	2	F	F	^t Pr	Me		1.57 (s, 6H, Me), 1.65 (d, 6H, Me), 2.49 (s, 3H, Me), 3.15 (s, 2H, CH ₂), 4.92 (sept, 1H, CH).
3.08	2	F	F	Me	^c Pr		1.03 (m, 2H, CH ₂), 1.17 (m, 2H, CH ₂), 1.57 (s, 6H, Me), 2.05 (m, 1H, CH), 3.15 (s, 2H, CH ₂), 4.21 (s, 3H, Me).
3.09	2	F	H	Me	^c Pr		0.99-1.08 (m, 3H, CH ₂), 1.16 (m, 1H, CH ₂), 1.55 (s, 3H, Me), 1.57 (s, 3H, Me), 1.89 (m, 1H, CH), 3.15 (s, 2H, CH ₂), 4.20 (s, 3H, Me), 6.73 (d, 1H, CH).

No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f [°C]	¹ H- RMN (400 MHz, CDCl ₃)
3.10	1	F	F	Me	^c Pr		1.00-1.09 (m, 3H, CH ₂), 1.25 (m, 1H, CH ₂), 1.48 (s, 3H, Me), 1.49 (s, 3H, Me), 1.95 (m, 1H, CH), 2.64 (dd, 1H, CH ₂), 3.14 (d, 1H, CH ₂), 4.19 (t, 3H, Me).

Chave:

Me = metila; ⁱPr = iso-propila; ^cPr = ciclopropila; s = singleto; d = duplete; t = triplete; dd = duplo duplete; m = multiplete.

Tabela 4: Compostos da fórmula I.4



No.	m	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	P.f [°C]	¹ H- RMN (400 MHz, CDCl ₃)
4.01	2	F	F	Me	Me	73-75	1.57 (s, 6H, Me), 2.42 (s, 3H, Me), 3.24 (s, 2H, CH ₂), 3.93 (s, 3H, Me).

5 Chave:

Me = metila; s = singleto.

Exemplos Biológicos

Exemplo B1: Ação Herbicida

As plantas de teste monocotiledôneas e dicotiledôneas foram
10 semeadas em solo padrão esterilizado em bandejas de semente, cada uma
contendo 96 células. Após um dia (pré-emergência) ou após 8 a 9 dias de
cultivo (pós-emergência) sob condições controladas em uma câmara climática
(cultivo em 23/17°C, dia/noite; 13 horas de luz; 50 a 60% de umidade; após a
aplicação em 24/19°C, dia/noite), as plantas foram tratadas com uma solução
15 de pulverização aquosa de 1000 mg/l do ingrediente ativo usado (incl. 10% de
DMSO como o solvente). As plantas foram desenvolvidas na câmara
climática até o teste ser avaliado (10 = dano total à planta, 0 = nenhum dano à
planta) após 9 ou 13 dias.

Tabela B1a: Aplicação pré-emergência

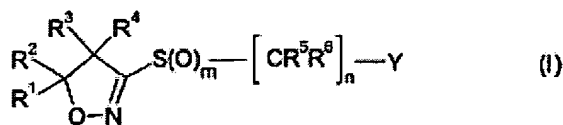
Composto	Taxa	DIGSA	AGSTE	SETIT	POATR	AMARE	SEIFA
1.01	1000	10	10	10	10	10	-
1.03	1000	10	10	9	10	8	-
1.04	1000	10	10	9	10	9	-
1.05	1000	10	10	10	10	10	-
1.07	1000	10	10	9	10	9	-
1.08	1000	10	10	-	10	10	9
1.09	1000	10	10	10	10	10	-
1.10	1000	10	10	10	10	10	-
1.11	1000	10	10	10	10	10	-
1.23	1000	10	10	-	10	10	10
1.24	1000	10	10	-	10	10	9
1.25	1000	10	10	-	10	10	9
1.26	1000	10	10	-	10	10	10
1.27	1000	10	10	-	10	10	9
1.28	1000	9	10	-	10	9	8
1.29	1000	9	10	-	6	8	9
1.30	1000	9	10	-	10	10	8
1.31	1000	9	10	-	7	0	9
1.32	1000	10	10	-	10	10	10
1.33	1000	10	10	-	10	4	6
1.34	1000	10	10	-	10	9	10
1.35	1000	9	10	-	10	10	9
1.36	1000	10	10	-	10	9	9
1.37	1000	9	10	-	10	10	9
1.38	1000	9	10	-	10	10	9
1.39	1000	9	10	-	10	9	9
1.40	1000	9	10	-	10	10	9
1.41	1000	10	10	-	10	10	9
1.43	1000	10	10	-	0	10	10
1.44	1000	10	10	-	0	10	9
1.45	1000	10	10	-	10	9	9

1.49	1000	10	10	-	10	9	9
2.01	1000	9	10	-	0	3	9
2.02	1000	9	9	-	9	3	8
2.03	1000	9	8	-	4	2	5
2.04	1000	2	6	-	0	0	6
3.01	1000	10	10	8	10	5	-
3.02	1000	10	10	10	10	10	-
3.03	1000	9	10	-	10	10	8
3.04	1000	9	10	-	10	10	9
3.05	1000	10	10	-	10	8	9
3.06	1000	9	10	-	10	10	9

DIGSA = *Digitaria sanguinalis*; AGRTE = *Agrostis tenuis*; SETIT = *Setaria italica*; SETFA = *Setaria faberi*; POATR = *Poa trivialis*; AMARE = *Amaranthus retroflexus*.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula



em que

5 R^1 e R^2 são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ ou cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_3$ ou

10 R^1 e R^2 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_3\text{-C}_7$, R^3 e R^4 são, cada um, independentemente do outro hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$, cicloalquila $\text{C}_3\text{-C}_8$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ou

R^3 e R^4 juntos com o átomo de carbono ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_3\text{-C}_7$ ou R^1 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_5\text{-C}_7$ ou

15 R^2 com R^3 ou R^4 e juntos com o átomo de carbonos ao qual estes estão ligados formam um anel $\text{C}_5\text{-C}_8$;

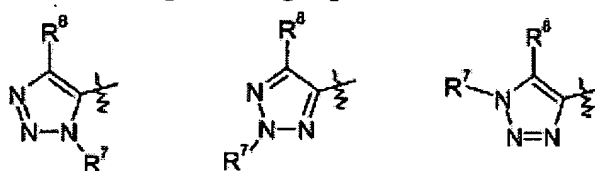
R^5 é halogênio ou haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$;

R^6 é hidrogênio, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_6$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ carbonila, halogênio ou haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_6$;

m é 0, 1 ou 2;

20 n é 1, 2 ou 3 e

Y é um dos seguintes grupos



em que

R^7 é hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, alquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ carbonila, formila, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ carbonila, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ carbonila, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_{10}$

C₁₀, ciano, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀ alquila C₁-C₁₀, alquila C₁-C₁₀ carbonil alquila C₁-C₁₀, alquila C₁-C₁₀ sulfonila, haloalquila C₁-C₁₀ sulfonila, alcóxi C₁-C₁₀ alquila C₁-C₁₀ ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de

5 ciano, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio ou

R^7 é $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ ou $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ em que R^{13} e R^{14} são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, haloalquila C₁-C₆ carbonila, alquila C₁-C₆ sulfonila, haloalquila C₁-C₆ sulfonila ou R^{13} e R^{14}

10 juntos formam um grupo alquilenos C₃-C₈ que contém opcionalmente um oxigênio enxofre, amino ou grupo alquila C₁-C₆ amino;

R^8 é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquila C₁-C₁₀ carbonila, formila, haloalquila C₁-C₁₀ carbonila, alcóxi C₁-C₁₀ carbonila, haloalquila C₁-C₁₀, alquenila C₂-C₁₀, alquinila C₂-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀

15 alquila C₁-C₁₀, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₁₀ ou haloalcóxi C₁-C₁₀ ou

R^8 é $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ou $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ em que R^{15} e R^{16} são, independentemente um do outro, hidrogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, cicloalquila C₁-C₆, alquila C₁-C₆ carbonila, haloalquila C₁-C₆ carbonila, alquila C₁-C₆ sulfonila, haloalquila C₁-C₆ sulfonila ou R^{15} e R^{16}

20 juntos formam um grupo alquilenos C₃-C₈ que contém opcionalmente um oxigênio enxofre, amino ou grupo alquila C₁-C₆ amino;

e aos N-óxidos, sais e isômeros ópticos de compostos da fórmula I.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado

25 pelo fato de que R^1 e R^2 são, independentemente alquila C₁-C₁₀ ou haloalquila C₁-C₁₀.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 e R^2 são ambos metila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações

de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são, independentemente hidrogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10} .

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^4 são ambos hidrogênio.

5 6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R^5 é halogênio ou trifluorometila.

7. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que R^5 é flúor ou cloro.

8. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio, metoxicarbonila, alquila C_1-C_6 ou halogênio.

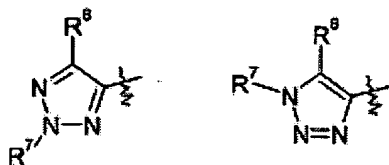
9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que R^6 é hidrogênio ou flúor.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo fato de que m é 1 ou 2.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 10 caracterizado pelo fato de que m é 2.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que n é 1.

20 13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que Y é um dos seguintes grupos



14. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que R^7 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} , haloalquila C_1-C_{10} , alquenila C_2-C_{10} , alquinila C_2-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} , cicloalquila C_3-C_{10} alquila C_1-C_{10} , alcóxi C_1-C_{10} alquila C_1-C_{10} ou fenila que é opcionalmente substituído por um a cinco substituintes selecionados de ciano,

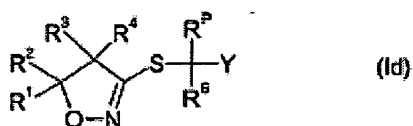
alquila C₁-C₁₀, haloalquila C₁-C₁₀ ou halogênio.

15. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizado pelo fato de que R⁷ é hidrogênio, metila, etila, isopropila, terc-butila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, alila, propargila, ciclopropila, ciclopentila, ciclopropilmetila, ciclobutilmetila, metoximetila, 2-metóxi-etila ou fenila.

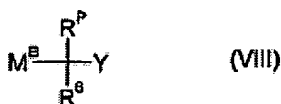
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizado pelo fato de que R⁸ é hidrogênio, alquila C₁-C₁₀, alquilcarbonila C₁-C₁₀, formila, alcóxi C₁-C₁₀ carbonila, haloalquila C₁-C₁₀, cicloalquila C₃-C₁₀, halogênio, ciano, alcóxi C₁-C₁₀ ou haloalcóxi C₁-C₁₀.

17. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo fato de que R⁸ é hidrogênio, metila, etila, acetila, formila, metoxicarbonila, monofluorometila, difluorometila, trifluorometila, bromodifluorometila, 1-fluoro-etila, ciclopropila, flúor, cloro, bromo, ciano, metóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi ou 2,2,2-trifluoroetóxi.

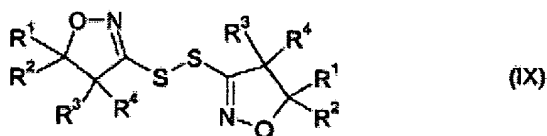
18. Processo em que um composto é formado, o composto sendo da fórmula (Id)



caracterizado pelo fato de ser pela reação de um composto da fórmula VIII em que R⁶ e Y são como definidos na reivindicação 1, R^P é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C₁-C₆ e M^B é selecionado do grupo que compreende de MgCl, MgBr, ZnBr e Li,



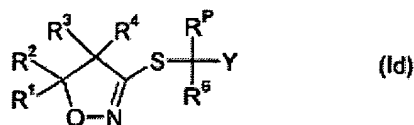
com um composto da fórmula IX,



em que R¹, R², R³ e R⁴ estão de acordo com a reivindicação 1, opcionalmente

na presença de um diluente.

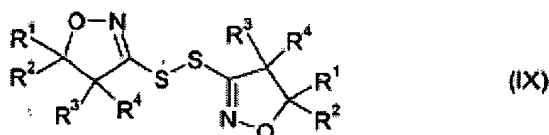
19. Processo em que um composto é formado, o composto sendo da fórmula (Id)



5 caracterizado pelo fato de ser pela reação de um composto da fórmula IIa em que R⁶ e Y são como definidos na reivindicação 1, R^P é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C₁-C₆ e X^C é grupo funcional que pode ser clivado como um radical,

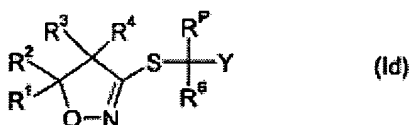


com um composto da fórmula IX,



10 em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos na reivindicação 1 com um radical iniciador ou precursor deste, opcionalmente na presença de uma base e opcionalmente na presença de um diluente.

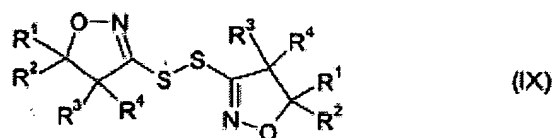
20. Processo em que um composto é formado, o composto sendo da fórmula (Id)



15 caracterizado pelo fato de ser pela reação de um composto da fórmula II em que R⁶ e Y são como definidos na reivindicação 1, R^P é hidrogênio, halogênio ou haloalquila C₁-C₆ e X^A é um grupo de partida selecionado do grupo que compreende halogênio, um sulfonato de alquila, um sulfonato de arila ou um sulfonato de haloalquila,

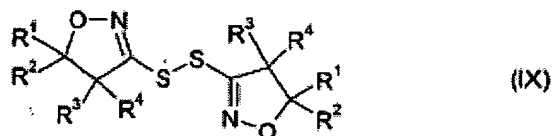


com um composto da fórmula IX



em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1 na presença de um agente de redução, opcionalmente na presença de uma base e opcionalmente na presença de um diluente.

21. Composto, caracterizado pelo fato de que é da fórmula IX



5 em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 estão de acordo com a reivindicação 1.

22. Composição herbicida, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto da fórmula I além dos adjuvantes de formulação.

10 23. Método de controlar plantas, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto da fórmula I ou de uma composição que compreende um tal composto, às plantas ou ao local destas.

15 24. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende um herbicida adicional além do composto da fórmula I.

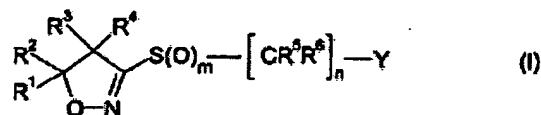
25. Composição de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende um protetor além do composto da fórmula I.

PI0707973-7

RESUMO

“COMPOSTO, PROCESSO EM QUE UM COMPOSTO É FORMADO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, E, MÉTODO DE CONTROLAR PLANTAS”

Novos compostos da fórmula (I):



- 5 em que R¹, R², R³, R⁴, m, R⁵, R⁶, n e Y são como definidos na reivindicação 1 ou N-óxidos, sais e isômeros ópticos destes. Além disso, a presente invenção diz respeito a processo para a preparação de compostos da fórmula (I), a composições herbicidas que os compreendem e a métodos de usá-los para controlar plantas ou inibir o desenvolvimento de plantas.