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

(21) **PI0706398-9 A2**

BRPI0706398A2

(22) Data de Depósito: 12/01/2007
(43) Data da Publicação: 22/03/2011
(RPI 2098)

(51) Int.Cl.:
C07D 213/79
C07C 39/27
C07C 39/28
C07F 5/02
C07C 25/13
C07C 47/55
C07C 47/575
C07C 49/80
A01N 43/40
C07D 405/04
C07C 39/26

(54) Título: **6-(ARIL POLISSUBSTITUÍDO)-4-AMINOPICOLINATOS E SEU USO COMO HERBICIDAS**

(30) Prioridade Unionista: 13/01/2006 US 60/758,701

(73) Titular(es): DOW Agrosciences LLC

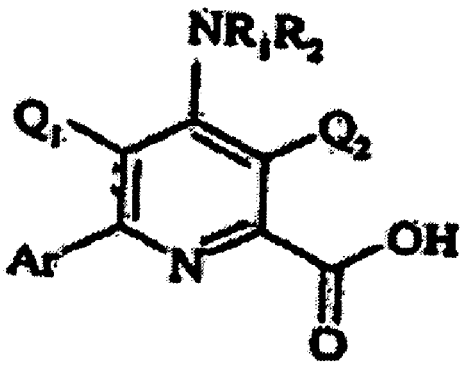
(72) Inventor(es): Carla Nanette Yerkes, John Filson Daeuble, Paul Richard Schmitzer, Terry William Balko, Thomas Lyman Siddall

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2007000994 de 12/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/082098de 19/07/2007

(57) Resumo: 6-(ARI L POLISSU BSTITUÍDO)-4-AMINOPICOLINATOS E SEU USO COMO HERBICIDAS. A presente invenção refere-se a ácidos 4-aminopicolínicos que têm substituintes de anta tri e tetrassubstitu ida na posição 6, e seus derivados de amina e ácido, que são herbicidas potentes que demonstram um ampio espectro de controle de ervas daninhas.



I

PI0706398-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"6-(ARIL POLISSUBSTITUÍDO)-4-AMINOPICOLINATOS E SEU USO COMO HERBICIDAS".**

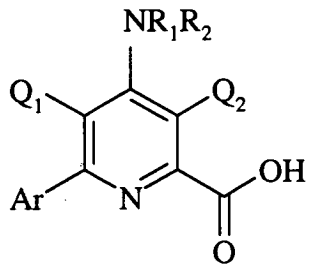
Este pedido de patente reivindica o benefício de Pedidos de Patentes Provisionais dos Estados Unidos Números de Série 60/758.701 depositado em 13 de janeiro de 2006 e 60/850.145 depositado em 6 de outubro de 2006.

A patente invenção refere-se a certos 6-(aril polissubstituído)-4-aminopicolinatos novos e seus derivados e ao uso destes compostos como herbicidas.

Vários ácidos picolínicos e suas propriedades pesticidas foram descritos na técnica. A Patente dos Estados Unidos Nº 6.784.137 B2 descreve um gênero de ácidos 6-aril-4-aminopicolinícos e seus derivados e seu uso como herbicidas. Foi descoberto recentemente que certas subclasses particulares do gênero descrito em '137 têm atividade e seletividade herbicidas muito melhoradas.

Foi recentemente descoberto que certos ácidos 6-(aril polissubstituído)-4-aminopicolínicos e seus derivados são herbicidas superiores com um amplo espectro de controle de ervas daninhas junto a plantas lenhosas, capins e ciperáceas assim como variedades de fumo de folhas largas e com excelente seletividade de safra. Os compostos também possuem perfis toxicológicos ou ambientais excelentes.

A invenção inclui compostos de Fórmula I:



I

em que

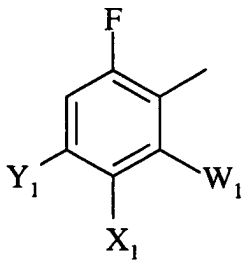
Q_1 representa H ou F;

Q_2 representa um halogênio com a condição que quando Q_1 for H então Q_2 é Cl ou Br;

R_1 e R_2 representam H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 acila, C_1-C_6 carboalcóxi, C_1-C_6 alquilcarbamila, C_1-C_6 alquilsulfonila, C_1-C_6 triaquilsilila ou C_1-C_6 fosfonila de dialquila ou R_1 e R_2 considerados juntos com N representam um anel saturado de 5 ou 6 membros; e

Ar representa um grupo arila polissubstituído selecionado do grupo que consiste em

a)



em que

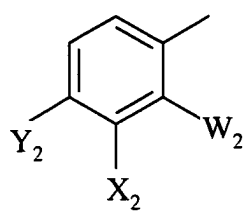
W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN, ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa $-O(CH_2)_nO-$ em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_4 alquila;

b)



em que

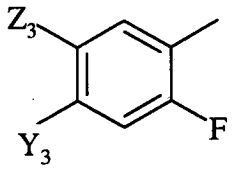
W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam $-O(CH_2)_nO-$ em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila; e

c)



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou $-CF_3$;

Z_3 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila;

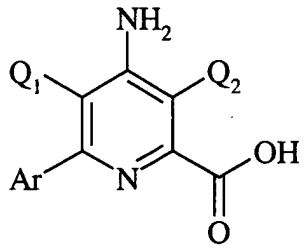
e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico.

Compostos de Fórmula I em que Y_1, Y_2 ou Y_3 representa Cl, Br ou CF_3, em que W_1 ou W_2 representa Cl ou F, em que X_1 ou X_2 representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 tioalcóxi, C_1-C_4 haloalquila ou NR_3R_4, e em que Z representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 tioalcóxi, C_1-C_4 haloalquila ou NR_3R_4 são independentemente preferidos.

A invenção inclui composições herbicidas que compreendem uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico em mistura com um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. A invenção também inclui um método de uso dos compostos e composições da presente invenção para matar ou controlar a vegetação indesejável por aplicação de uma quanti-

dade herbicida do composto à vegetação ou ao local da vegetação assim como ao solo antes do surgimento da vegetação. A invenção também inclui intermediários para a preparação dos compostos.

Os compostos herbicidas da presente invenção são derivados de ácidos 4-aminopicolinícos de Fórmula II:



II

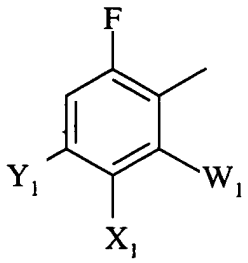
em que

Q_1 representa H ou F;

Q_2 representa um halogênio com a condição que quando Q_1 for H então Q_2 é Cl ou Br; e

Ar representa um grupo arila polissubstituído selecionado do grupo que consiste em

a)



em que

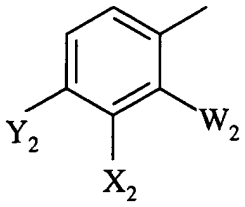
W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, acetila ou propionila fluorada, ou $-NR_3R_4$;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa $-O(CH_2)_nO-$ em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H, ou C_1-C_4 alquila;

b)



em que

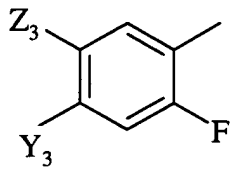
W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, acetila ou propionila fluorada, ou $-NR_3R_4$;

Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam $-O(CH_2)_nO-$ em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H, ou C_1-C_6 alquila; e

c)



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou $-CF_3$;

Z_3 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, acetila ou propionila fluorada, ou $-NR_3R_4$; e

R_3 e R_4 independentemente representam H, ou C_1-C_6 alquila.

Estes compostos são caracterizados por possuírem um Cl ou F na posição 3, H ou F na posição 5 e um grupo arila tri ou tetrassubstituído na posição 6 do anel de piridina. Compostos nos quais Cl está na posição 3 e H está na posição 5 geralmente são preferidos. Grupos arila substituídos preferidos incluem grupos fenila 2,3,4-trissubstituídos, 2-flúor-4,5-trissubstituídos

e 2-flúor-4,5,6-tetrassubstituídos. Grupos arila substituídos particularmente preferidos incluem aqueles em que Y_1, Y_2 ou Y_3 representa Cl, Br ou CF_3, em que W_1 ou W_2 representa Cl ou F, em que X_1 ou X_2 representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 tioalcóxi, C_1-C_4 haloalquila ou NR_3R_4, e em que Z representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 tioalcóxi, C_1-C_4 haloalquila ou NR_3R_4.

O grupo amino na posição 4 do anel de piridina pode ser não substituído ou substituído com um ou mais substituintes de C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi ou amino. O grupo amino pode ser também derivado como uma amida, um carbamato, uma uréia, uma sulfonamida, uma sililamina ou um fosforamidato. Tais derivados são capazes de decomporem-se na amina. Um grupo amino não substituído é preferido.

Acredita-se que os ácidos carboxílicos de Fórmula I são os compostos que de fato matam ou controlam a vegetação indesejável e são tipicamente preferidos. Análogos destes compostos nos quais o grupo ácido do ácido picolínico é derivado para formar um substituinte relacionado que pode ser transformado dentro das plantas ou no meio ambiente para um grupo ácido possuem essencialmente o mesmo efeito herbicida e estão dentro do escopo da invenção. Por esse motivo, um "derivado agricolamente aceitável", quando empregado para descrever a funcionalidade do ácido carboxílico na posição 2, é definido como qualquer sal, éster, acilidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianeto, haleto de acila, tioéster, tionoéster, ditioléster, nitrila ou qualquer outro derivado de ácido bem-conhecido na técnica que (a) não afete substancialmente a atividade herbicida do ingrediente ativo, isto é, o ácido 6-aril-4-aminopicoliníco, e (b) seja ou possa ser hidrolisado, oxidado ou metabolizado nas plantas ou solo para o ácido picolínico de Fórmula I que, dependendo do pH, fica na forma dissociada ou não dissociada. Os derivados agricolamente aceitáveis preferidos do ácido carboxílico são sais, ésteres e amidas agricolamente aceitáveis. Igualmente, um "derivado agricolamente aceitável", quando empregado para descrever a funcionalidade da amina na posição 4, é definido como qualquer sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosforamidato, sulfonamida, sulfili-

mina, sulfoximina, aminal, hemiaminal, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, amidina, uréia, imina, nitro, nitroso, azida, ou qualquer outro derivado contendo nitrogênio bem-conhecido na técnica que (a) não afete substancialmente a atividade herbicida do ingrediente ativo, isto é, o ácido 6-aril-4-aminopicoliníco, e (b) seja ou possa ser hidrolisado nas plantas ou solo para uma amina livre de Fórmula II. *N*-óxidos que também são capazes de decomporem-se na picolina origem de Fórmula II, também são abrangidos pelo escopo desta invenção.

Sais adequados incluem aqueles derivados de metais de álcali ou alcalinos-terrosos e aqueles derivados de amônia e aminas. Cátions preferidos incluem cátions de sódio, potássio, magnésio, e amínio da fórmula:

$$R_5R_6R_7NH^+$$

em que R_5, R_6, e R_7 cada qual, independentemente representa hidrogênio ou C_1-C_{12} alquila, C_3-C_{12} alquenila ou C_3-C_{12} alquinila, cada um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais grupos hidróxi, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio ou fenila, com a condição de que R_5, R_6, e R_7 sejam estericamente compatíveis. Adicionalmente, quaisquer dois dentre R_5, R_6, e R_7 juntos podem representar uma porção difuncional alifática contendo 1 a 12 átomos de carbono e até dois átomos de oxigênio ou enxofre. Sais dos compostos de Fórmula I podem ser preparados por tratamento de compostos de Fórmula I com um hidróxido de metal, tal como hidróxido de sódio, ou uma amina, tal como amônia, trimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina, ou benzilamina. Sais de amina são formas freqüentemente preferidas dos compostos de Fórmula I porque eles são solúveis em água e se prestam à preparação de composições herbicidas com base aquosa desejáveis.

Ésteres adequados incluem aqueles derivados de álcoois de C_1-C_{12} alquila, C_3-C_{12} alquenila ou C_3-C_{12} alquinila, tais como metanol, *iso*propanol, butanol, 2-etilexanol, butoxietanol, metoxipropanol, álcool alílico, álcool propargílico ou cicloexanol. Ésteres podem ser preparados por acoplamento do ácido picolínico com o álcool empregando-se qualquer número de agentes de ativação adequados tais como aqueles empregados para aco-

plamentos de peptídeo tais como dicicloexilcarbodiimida (DCC) ou carbonil diimidazol (CDI), por reação do correspondente cloreto de ácido de um ácido picolínico de Fórmula I com um álcool adequado ou por reação do correspondente ácido picolínico de Fórmula I com um álcool adequado na presença de um catalisador de ácido. Amidas adequadas incluem aquelas derivadas de amônia ou de aminas mono- ou dissubstituídas por C_1-C_{12} alquila, C_3-C_{12} alquenila ou C_3-C_{12} alquinila, tais como mas não limitadas a dimetilamina, dietanolamina, 2-metiltiopropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, benzilamina ou aminas cíclicas ou aromáticas com ou sem heteroátomos adicionais tais como mas não limitadas a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol ou morfolina. Amidas podem ser preparadas por reação do correspondente cloreto de ácido picoliníco, anidrido misto, ou éster carboxílico de Fórmula I com amônia ou uma amina adequada.

Os termos "aquila", "alquenila" e "alquinila", assim como termos derivados tais como "alcóxi", "acila", "aquiltio" e "aquilsulfonila", tais como empregados aqui, incluem dentro de seu escopo porções de cadeias lineares, cadeias ramificadas e cíclicas. Os termos "alquenila" e "alquinila" são pretendidos para incluírem um ou mais ligações não saturadas.

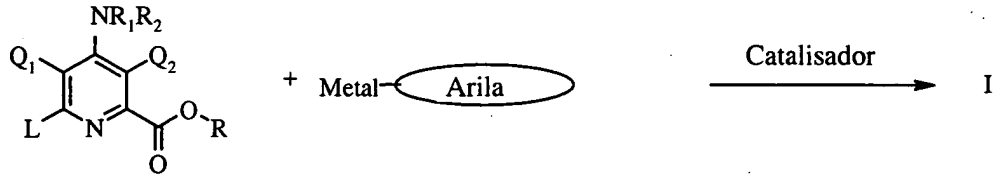
O termo "arila", assim como termos derivados tais como "arilóxi", refere-se a uma fenila.

A menos que especificamente limitado de outra forma, o termo "halogênio" incluindo termos derivados tais como "halo" refere-se à flúor, cloro, bromo, e iodo. Os termos "haloaquila" e "haloalcóxi" referem-se a grupos alquila e alcóxi substituídos com de 1 ao número máximo possível de átomos de halogênio.

Os compostos de Fórmula I podem ser produzidos empregando-se procedimentos químicos bem-conhecidos. Os materiais de partida exigidos são comercialmente disponíveis ou facilmente sintetizados utilizando-se procedimentos padrão.

A arilpicolinas 6-substituída de Fórmula I pode ser preparada de vários modos, que são bem-conhecidos na técnica, por exemplo, por reação

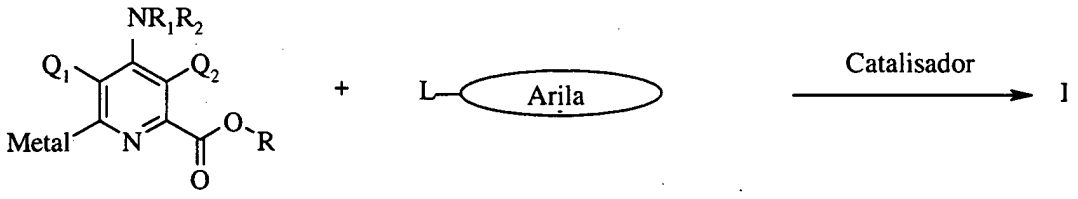
de uma piridina adequadamente substituída com um grupo de saída fácil na posição 6 (III) com um composto organometálico do tipo (IV) em um solvente inerte na presença de um catalisador de metal de transição.



(III) (IV)

Neste caso "L" pode ser cloro, bromo, iodo ou trifluorometanossulfonato, "Metal" pode ser Mg-haleto, Zn-haleto, tri(C_1-C_4 alquil)estanho, lítio, cobre, ou B(OR_8)(OR_9), onde R8 e R9 são, independente um do outro, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou quando considerados juntos formam um grupo etileno ou propileno, e "Catalisador" é um catalisador de metal de transição, em particular um catalisador de paládio tal como diacetato de paládio, bis(trifenilfosfina)paládio(II)dicloreto, ou um catalisador de níquel tal como niquel(II)acetilacetonato, bis(trifenilfosfina)niquel(II)cloreto.

Alternativamente, compostos de Fórmula I podem ser preparados por reação de uma piridina substituída por 6-metal (V) adequadamente substituída com um composto de arila do tipo (VI) em um solvente inerte na presença de um catalisador de metal de transição.



(V) (VI)

Neste caso "L" pode ser cloro, bromo, iodo ou trifluorometanossulfonato e "Metal" pode ser Mg-haleto, Zn-haleto, tri(C_1-C_4alquil)estanho, lítio, cobre, ou B(OR_8)(OR_9), onde R_8 e R_9 são independentes um do outro, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou quando considerados juntos formam um grupo etileno ou propileno, e "Catalisador" pode ser um catalisador de metal de transição, em particular um catalisador de paládio tal como diacetato de paládio, bis(trifenilfosfina)paládio(II)dicloreto, ou um catalisador de níquel como

niquel(II)acetilacetonato, bis(trifenilfosfina)niquel(II)cloreto.

Reações com ácidos borônicos ou ésteres são bem-conhecidas como exemplificado pelas referências seguintes:

(1) W.J. Thompson e J. Gaudino, J. Org. Chem., 49, 5223 (1984);

(2) S. Gronowitz e K. Lawitz, Chem. Scr., 24, 5 (1984);

(3) S. Gronowitz e outros, Chem. Scr., 26, 305 (1986);

(4) J. Stavenuiter e outros, Heterocycles, 26, 2711 (1987);

(5) V. Snieckus e outros, Tetrahedron Letters, 28, 5093 (1987);

(6) V. Snieckus e outros, Tetrahedron Letters, 29, 2135 (1988);

(7) M.B. Mitchell e outros, Tetrahedron Letters, 32, 2273 (1991); Tetrahedron, 48, 8117 (1992);

(8) JP-A 93/301870.

Reações com compostos de Grignard (metal = Mg-Hal):

(9) L.N. Pridgen, J., Heterocyclic Chem., 12, 443 (1975);

(10) M. Kumada e outros, Tetrahedron Letters, 21, 845 (1980);

(11) A. Minato e outros, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 5319 (1984).

Reação com compostos organozincos (metal = Zn-Hal):

(12) A.S. Bell e outros, Synthesis, 843 (1987);

(13) A.S. Bell e outros, Tetrahedron Letters, 29, 5013 (1988);

(14) J.W. Tilley e S. Zawoiski, J. Org. Chem., 53, 386 (1988); veja também ref. (9).

Reações com compostos de organoestanho (metal = $Sn(C_1\text{-}C_4$ (aquila)$_3$):

(15) T.R. Bailey e outros, Tetrahedron Letters, 27, 4407 (1986);

(16) Y. Yamamoto e outros, Síntese, 564 (1986); veja também ref. (6)

O acoplamento de III+IV, ou V+VI pode, quando adequado, ser seguido por reações em qualquer anel para obter derivados adicionais dos compostos de Fórmula I.

Piridinas adequadamente substituídas de Fórmula III onde L é cloro, bromo, iodo ou trifluorometanossulfonato pode ser facilmente obtido por métodos bem-conhecidos; veja WO 0151468. Por exemplo, análogos de 6-bromo podem ser preparados pela redução de vários intermediários-

chave, por exemplo, os correspondentes análogos de N-óxido de piridina de 6-bromo-4-azido, 6-bromo-4-nitro, e 6-bromo-4-nitro. Estes intermediários, por sua vez, podem ser preparados ou por remoção nucleofílica de análogos de 6-bromo-4-halo com NaN_3 ou por nitração eletrofílica dos correspondentes 6-bromopiridina-N-óxidos. Alternativamente, tais análogos podem ser preparados por aminação direta dos correspondentes análogos de 4,6-dibromo.

4-N-Amida, carbamato, uréia, sulfonamida, sililamina e derivados de amino fosforamidato podem ser preparados pela reação do composto de amino livre, por exemplo, um haleto de ácido adequado, cloroformiato, cloreto de carbamila, cloreto de sulfonila, cloreto de silila ou clorofosfato.

Análogos de 4-aminos substituídos podem ser preparados por reação do correspondente 4-halopiridina-2-carboxilato ou qualquer outro 4-substituinte removível com a amina substituída.

Os compostos de Fórmula I, obtidos por quaisquer destes processos, podem ser recuperados através de meios convencionais. Tipicamente, a mistura de reação é acidificada com um ácido aquoso, tal como ácido clorídrico, e extraída com um solvente orgânico, tal como acetato de etila ou cloreto de metileno. O solvente orgânico e outros voláteis podem ser removidos por destilação ou evaporação para obter o composto desejado de Fórmula I, que pode ser purificado através de procedimentos padrão, tais como por recristalização ou cromatografia.

Constatou-se que os compostos de Fórmula I são úteis como herbicidas para o pré-surgimento e o pós-surgimento. Eles podem ser empregados a taxas não seletivas (mais altas) de aplicação para controlar um amplo espectro da vegetação em uma área ou a taxas mais baixas de aplicação para o controle seletivo de vegetação indesejável. Áreas de aplicação incluem pasto e terras de pastagens naturais, margens de estrada e preferências de passagem, linhas de força e quaisquer áreas industriais onde o controle de vegetação indesejável é desejável. Outro uso é o controle de vegetação indesejável em culturas tais como milho, arroz e cereais. Eles também podem ser empregados para controlar a vegetação indesejável em

culturas de árvores tais como planta cítrica, macieira, seringueira, dendezeiro, silvicultura e outros. É normalmente preferido empregar os compostos após o surgimento. É também normalmente preferido empregar os compostos para controlar um amplo espectro de plantas lenhosas, ervas daninhas do fumo de folhas largas e da grama, e ciperáceas. O uso dos compostos para controlar vegetação indesejável em culturas estabelecidas é especialmente indicado. Embora cada um dos compostos de 6-aril-4-aminopicolinato abrangidos pela Fórmula I esteja dentro do escopo da invenção, o grau de atividade herbicida, a seletividade de safra, e o espectro de controle de ervas daninhas obtidos variam dependendo dos substituintes presentes. Um composto adequado para qualquer utilidade herbicida específica pode ser identificado pelo uso da informação apresentada aqui e teste de rotina.

O termo herbicida é empregado aqui para significar um ingrediente ativo que mata, controla ou de outra forma modifica adversamente o crescimento das plantas. Uma quantidade herbicidamente eficaz ou de controle de vegetação é uma quantidade de ingrediente ativo que causa um efeito adversamente modificador e inclui desvios de desenvolvimento natural, morte, regulação, dessecação, retardamento, e similares. Os termos planta e vegetação incluem sementes germinantes, mudas emergentes e vegetação estabelecida.

Atividade herbicida é exibida pelos compostos da presente invenção quando eles são aplicados diretamente à planta ou ao local da planta em qualquer fase de crescimento ou antes do plantio ou surgimento. O efeito observado depende da espécie de planta a ser controlada, da fase de crescimento da planta, dos parâmetros de aplicação de diluição e tamanho de gota de *spray*, do tamanho de partícula dos componentes sólidos, das condições ambientais no momento do uso, do composto específico empregado, dos adjuvantes e veículos específicos empregados, do tipo de solo, e similares, assim como da quantidade de substância química aplicada. Estes e outros fatores podem ser ajustados como é sabido na técnica para promover ação herbicida não seletiva ou seletiva. Geralmente, é preferido aplicar os compostos de Fórmula I após o surgimento à vegetação indesejável relati-

vamente imatura para obter-se o controle máximo de ervas daninhas.

Taxas de aplicação de 0,1 a 1.000 g/Ha são geralmente empregadas em operações pós-surgimento; para aplicações pré-surgimento, taxas de 1 a 2.000 g/Ha são geralmente empregadas. As taxas mais altas designadas geralmente fornecem controle não seletivo de uma ampla variedade de vegetação indesejável. As taxas mais baixas tipicamente fornecem controle seletivo e podem ser empregadas no local das culturas.

Os compostos herbicidas da presente invenção são freqüentemente aplicados em conjunção com um ou mais outros herbicidas para controlar uma variedade mais ampla de vegetação indesejável. Quando empregados em conjunção com outros herbicidas, os compostos presentemente reivindicados podem ser formulados com o outro herbicida ou herbicidas, misturados no tanque com o outro herbicida ou herbicidas ou aplicados seqüencialmente com o outro herbicida ou herbicidas. Alguns dos herbicidas que podem ser empregados em conjunção com os compostos da presente invenção incluem: *herbicidas* de *amida* tais como alidocloro, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamida, ciprazol, dimetenamida, dimetenamid-P, difenamida, epronaz, etnipromida, fentrazamida, flupoxam, fomesafeno, halosafeno, isocarbamida, isoxabeno, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamida e tebutam; *herbicidas* de *anilida* tais como cloranocrila, cisanilida, *clomeprop*, cipromida, diflufenicana, etobenzanida, fenasulam, flufenacete, flufenicano, mefenacete, mefluideto, *metamifop*, monalide, naproanilide, pentanoclor, picolinafeno e propanila; *herbicidas de arilalanina* tais como benzoilprop, flamprop e flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tais como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatila, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor e xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tais como benzoflúor, perfluidona, pirimissulfano e profluazol; *herbicidas* de *sulfonamida* tais como asulam, carbasulam, fenasulam e orizalina; *herbicidas de antibióticos* tais como bilanafos; *herbicidas* de ácido *benzóico* tais como clorambeno, dicamba, 2,3,6-TBA e tricamba; *herbicidas* de ácido *pirimidiniloxibenzóico* tais como bispiribac e pirimino-

bac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzóico* tais como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tais como clortal; *herbicidas de ácido picoliníco* tais como aminopiralida, clopiralida e picloram; *herbicidas de ácido quinolinocarboxílico* tais como quinclorac e quinmerac; *herbicidas* de *arsenical* tais como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenita de potássio e arsenita de sódio; *herbicidas* de *benzoilcicloexanodiona* tais como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona e tembotriona; *herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranila tais como* benfuresato e etofumesato; *herbicidas de carbamato* tais como asulam, clorprocarbe de carboxazol, diclormato, fenasulam, karbutilato e terbucarbe; *herbicidas de carbanilato* tais como barbano, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etil, profam e "*swep*"; *herbicidas de oxima de cicloexeno tais como* aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim e tralcoxidim; *herbicidas* de *ciclopropilisoxazol* tais como isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas* de *dicarboximida* tais como benzfendizona, cinidon-etila, flumezina, flumiclorac, flumioxazina e flumipropina; *herbicidas* de *dinitroanilina* tais como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, nitralina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina e trifluralina; *herbicidas de dinitrofenol tais como* dinofenato, dinoprop, dinosam, dinosebe, dinoterbe, DNOC, etinofeno e medinoterbe; *herbicidas de éter de difenila tais como* etoxifeno; *herbicidas* de éter de *nitrofenila* tais como acifluorfeno, aclonifeno, bifenox, clometoxifeno, clornitrofeno, etnipromida, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoronitrofeno, fomesafeno, furiloxifeno, halosafeno, lactofeno,nitrofeno, nitrofluorfeno e oxifluorfeno; *herbicidas de ditiocarbamato tais como* dazomete e metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tais como alloraco, cloropono, dalapono, flupropanato, hexacloroacetona, iodometano, brometo de metila, ácido monocloroacético, SMA e TCA; *herbicidas* de *imidazolinona* tais como imazametabenz, imazamox, imazapico, imazapir, imazaquina e imazetapir; *herbicidas inorgânicos tais como* sulfamato de amônio, borax, clorato de cálcio, sulfato de cobre, sulfato de ferro, azida de potássio, cianato de potássio, azida de sódio, clorato de sódio e ácido sulfúrico; *herbi-*

cidas de *nitrila* tais como bromobonila, bromoxinila, cloroxinila, diclobenila, iodobonila, ioxinila e piraclonila; *herbicidas organofosforosos* tais como amiprofos-metila, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato e piperofos; *herbicidas de fenóxi* tais como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenteno, disul, erbona, etnipromida, fenteracol e trifopsima; *herbicidas fenoxiacético tais como* 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetila e 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutírico* tais como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB e 2,4,5-TB; *herbicidas* fenoxipropiônicos tais como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop e mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiônico* tais como clorazifop, clodinafop, clofop, cialofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafop, quizalofop, quizalofop-P e trifop; *herbicidas fenilenodiamina* tais como dinitramina e prodiamina; *herbicidas* de *pirazolila* tais como benzofenap, pirazolinato, pirassulfotol, pirazoxifeno, piroxassulfona e topramezona; *herbicidas de pirazolilfenial tais como* fluazolato e piraflufeno; *herbicidas de piridazina tais como* credazina, piridafol e piridato; *herbicidas de piridazinona* tais como brompirazona, cloridazona, dimidazona, flufenpir, metflurazona, norflurazona, oxapirazona e pidanona; *herbicidas de piridina tais como* aminopiralid, cliodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafeno, piriclor, tiazopir e triclopir; *herbicidas de pirimidinadiamina* tais como iprimidam e tioclorim; *herbicidas* de *amônio quaternário* tais como ciperquate, dietamquate, difenzoquate, diquate, morfamquate e paraquat; *herbicidas de tiocarbamato tais como* butilato, cicloato, dialato, EPTC, esprocarbe, etiolato, isopolinato, metiobencarbe, molinato, orbencarbe, pebulato, prossulfocarbe, piributicarbe, sulfalato, tiobencarbe, tiocarbazila, trialato e vernolato; *herbicidas* de *tiocarbonato* tais como dimexano, EXD e proxano; *herbicidas de tiouréia* tais como metiurona; *herbicidas de triazina* tais como dipropetrina, triaziflam e triidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tais como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina e trietazina; *herbicidas* de *metoxitriazina* tais como atratona, metometona,

prometona, secbumetona, simetona e terbumetona; *herbicidas* de *metiltiotriazina* tais como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina e terbutrina; *herbicidas de triazinona tais como* ametridiona, amibuzina, hexazinona, isometiozina, metamitrona e metribuzina; *herbicidas de triazol tais como* amitrol, cafenstrol, epronaz e flupoxam; *herbicidas de triazolona* tais como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfentrazona e tiencarbazona-metila; *herbicidas de triazolopirimidina tais como* cloransulam, diclossulam, florassulam, flumetsulam, metossulam, penoxsulam e piroxsulam; *herbicidas de uracila tais como* butafenacila, bromacila, flupropacila, isocila, lenacila e terbacila; *3-feniluracilas*; *herbicidas de uréia* tais como benztiazurona, cumilurona, ciclurona, dicloraluréia, diflufenzopir, isonorurona, isourona, metabenztiazurona, monisourona e norurona; *herbicidas* de *feniluréia* tais como anisurona, buturona, clorbromurona, cloreturona, clorotolurona, cloroxurona, daimurona, difenoxurona, dimefurona, diurona, fenurona, fluometurona, fluotiurona, isoproturona, linurona, metiurona, metildimrona, metobenzurona, metobromurona, metoxurona, monolinurona, monurona, neburona, parafluorona, fenobenzurona, sidurona, tetraflurona e tidiazurona; *herbicidas* de *pirimidinilsulfoniluréia* tais como amidossulfurona, azimsulfurona, bensulfurona, clorimurona, ciclossulfamurona, etoxissulfurona, flazassulfurona, flucetossulfurona, flupirsulfurona, foramsulfurona, halossulfurona, imazossulfurona, mesossulfurona, nicossulfurona, ortossulfamurona, oxassulfurona, primissulfurona, pirazossulfurona, rimsulfurona, sulfometurona, sulfossulfurona e trifloxisulfurona; *herbicidas de triazinilsulfoniluréia* tais como clorsulfurona, cinossulfurona, etametsulfurona, iodossulfurona, metsulfurona, prossulfurona, tifensulfurona, triasulfurona, tribenurona, triflusulfurona e tritossulfurona; *herbicidas* de *tiadiazoliluréia* tais como butiurona, etidimurona, tebutiurona, tiazaflurona e tidiazurona; e *herbicidas não classificados* tais como acroleína, álcool alílico, azafenidina, benazolina, bentazona, benzobiciclona, butidazol, cianamida de cálcio, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenzeno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacete,

indanofano, metazol, isotiocianato de metila, nipiraclofeno, OCH, oxadiargila, oxadiazona, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato de fenilmercúrio, pinoxadeno, prossulfalina, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanila, sulglicapina, tidiazimina, tridifano, trimeturona, tripropindano e tritaco. Os compostos herbicidas da presente invenção podem, além disso, ser empregados em conjunção com glifosato, glifosinato ou 2,4-D em culturas tolerantes à glifosato, tolerantes à glifosinato ou tolerantes à 2,4-D-. Geralmente é preferido empregar os compostos da invenção em combinação com herbicidas que são seletivos com relação a cultura sendo tratada e que complementam o espectro de ervas daninhas controladas por estes compostos à taxa de aplicação empregada. Também é geralmente preferido aplicar os compostos da invenção e outros herbicidas complementares ao mesmo tempo, ou como uma formulação de combinação ou como um mistura de tanque.

Os compostos da presente invenção geralmente podem ser empregados em combinação com protetores herbicidas conhecidos, tais como benoxacor, bentiocarbe, brassinolida, cloquintocete (mexil), ciometrinila, daimurona, diclormida, diciclonona, dimepiperato, dissulfotona, fenclorazol-etila, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen-etila, mefenpir-dietila, MG 191, MON 4660, anidrido naftálico (NA), oxabetrinila, R29148 e amidas de ácido N-fenil-sulfonilbenzóico, para aumentar suas seletividades. Eles podem ser empregados adicionalmente para controlar vegetação indesejável em muitas culturas que foram feitas tolerantes a ou resistente a eles ou a outros herbicidas através de manipulação genética ou por mutação e seleção. Por exemplo, milho, trigo, arroz, feijão de soja, beterraba açucareira, algodão, canola, e outras culturas que foram tornadas tolerantes ou resistentes aos compostos que são inibidores de acetolactato sintase em plantas sensíveis podem ser tratados. Muitas culturas tolerantes a glifosato e glifosinato podem ser tratadas também, sozinha ou em combinação com estes herbicidas. Algumas culturas (por exemplo algodão) foram tornadas tolerante a herbicidas auxínicos tais como ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estes herbicidas podem ser empregados para tratar tais culturas resistentes ou outras

culturas tolerantes a auxina.

Embora seja possível utilizar os compostos de 6-aril-4-amino-picolinato de Fórmula I diretamente como herbicidas, é preferível empregá-los em misturas contendo uma quantidade herbicidamente eficaz do composto junto com pelo menos um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. Adjuvantes ou veículos adequados não devem ser fitotóxicos à culturas valiosas, particularmente nas concentrações empregadas na aplicação das composições para controle de ervas daninhas seletivo na presença de culturas, e não devem reagir quimicamente com os compostos de Fórmula I ou outros ingredientes da composição. Tais misturas podem ser planejadas para aplicação diretamente às ervas daninhas ou seu local ou podem ser concentrados ou formulações que são normalmente diluídos com os veículos e adjuvantes adicionais antes da aplicação. Eles podem ser sólidos, tais como, por exemplo, polvilhos, grânulos, grânulos dispersíveis em água, ou pós umectáveis, ou líquidos, tais como, por exemplo, concentrados emulsificáveis, soluções, emulsões ou suspensões.

Adjuvantes e veículos agrícola adequados que são úteis na preparação de misturas herbicida da invenção são bem-conhecidos para aqueles versados na técnica.

Veículos líquidos que podem ser empregados incluem água, tolueno, xileno, nafta, óleo de safra, acetona, metil etil cetona, cicloexanona, tricloro etileno, percloroetileno, acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, propileno glicol monometil éter e dietileno glicol monometil éter, metanol, etanol, isopropanol, álcool amílico, etileno glicol, propileno glicol, glicerina, e similares. Água é geralmente o veículo de escolha para a diluição de concentrados.

Veículos sólidos adequados incluem talco, argila de pirofilito, sílica, argila de *Attapulgus*, argila de caulim, diatomito, giz, terra diatomácea, cal, carbonato de cálcio, argila de bentonita, greda de pisoeiro, cascas de semente de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra pomes, pó de madeira, farinha de cascas de nozes, lignina, e similares.

É normalmente desejável incorporar um ou mais agentes ten-

soativos nas composições da presente invenção. Tais tensoativos são vantajosamente empregados em ambas as composições sólidas e líquidas, especialmente aquelas planejadas para serem diluídas com veículo antes da aplicação. Os agentes tensoativos podem ser aniônicos, catiônicos ou não iônicos por natureza e podem ser empregados como agentes emulsificantes, agentes umectantes, agentes de suspensão, ou para outros propósitos. Agentes tensoativos típicos incluem sais de sulfatos de alquila, tais como lauril sulfato de dietanol amônio; sais de alquilarilsulfonato, tais como dodecil benzenossulfonato de cálcio; produtos de adição de óxido de alquilfenol-aquileno, tais como nonilfenol-C_{18} etoxilato; produtos de adição de óxido de álcool alquileno, tais como álcool-C_{16} tridecil etoxilato; sabões, tais como estearato de sódio; sais de naftaleno-sulfonato de alquila, tais como dibutil naftaleno-sulfonato de sódio; ésteres de diaquila 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 lauril trimetilamônio; 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 ésteres de fosfato de mono e diaquila.

Outros adjuvantes geralmente empregados em composições agrícolas incluem agentes de compatibilização, agentes antiespuma, agentes seqüestrantes, agentes e tampões neutralizantes, inibidores de corrosão, corantes, odorantes, agentes de expansão, auxiliares de penetração, agentes de aderência, agentes dispersantes, agentes espessantes, depressivos do ponto de congelamento, agentes antimicrobianos, e similares. As composições também podem conter outros componentes compatíveis, por exemplo, outros herbicidas, reguladores de crescimento de plantas, fungicidas, inseticidas, e similares e podem ser formuladas com fertilizantes líquidos ou veículos de fertilizante particulado, sólidos tais como nitrato de amônio, uréia e similares.

A concentração dos ingredientes ativos nas composições herbicidas desta invenção geralmente é de 0,001 a 98 por cento em peso. Concentrações de 0,01 a 90 por cento em peso são freqüentemente empreg-

das. Em composições planejadas para serem empregadas como concentrados, o ingrediente ativo está geralmente presente em uma concentração de 5 a 98 por cento em peso, preferivelmente de 10 a 90 por cento em peso. Tais composições são tipicamente diluídas com um veículo inerte, tal como água, antes da aplicação. As composições diluídas geralmente aplicadas às ervas daninhas ou ao local das ervas daninhas normalmente contêm cerca de 0,0001 a 1 por cento em peso de ingrediente ativo e preferivelmente contêm 0,001 a 0,05 por cento em peso.

As composições presentes podem ser aplicadas às ervas daninhas ou ao seu local pelo uso de pulverizadores, vaporizadores, e aplicadores de grânulo terrestres ou aéreos convencionais, por adição à água de irrigação, e por outros meios convencionais conhecidos para aqueles versados na técnica.

Muitos dos materiais de partida úteis para a preparação dos compostos da presente invenção, por exemplo, ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico, 4-amino-3,5,6-triflúor-2-cianopiridina, 4-amino-6-bromo-3,5-difluoropiridina-2-carboxilato de metila e 4-amino-6-bromo-3-cloropiridina-2-carboxilato de metila, estão descritos na Patente dos Estados Unidos Nº 6.297.197 B1.

Exemplos:

1. Preparação de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol

Uma solução de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (20,4 g, 0,100 mol) em tetraidrofurano (THF; 50 mL) foi adicionado lentamente a amida de diisopropila de lítio (LDA; 0,125 mol) em THF (600 mL) a -50°C. Após adição a solução foi aquecida até a -20°C e em seguida resfriada até a -50°C e uma solução de borato de trimetila (13,5 g, 0,130 mol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada lentamente e a temperatura foi aquecida até -20°C. A mistura foi em seguida resfriada até a -70°C e solução de ácido peracético (32 por cento em ácido acético, 0,150 mol) foi adicionado lentamente e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. Água (250 mL) foi adicionado e solução extraída com acetato de etila (2 x 200 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas e concentradas. O óleo preto foi purificado através de

cromatografia de coluna (20 por cento de acetato de etila em hexanos) para produzir 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (14,1g, 0,063 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,05 (m, 2H), 5,5 (bs, 1H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento de Exemplo 1.

3-Bromo-2,6-diclorofenol: ponto de fusão 69-70°C.

3-Bromo-2-flúor-6-trifluorometilfenol: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 2H), 5,85 (bs, 1H).

3-Bromo-2-cloro-6-fluorofenol: LC/MS (m/z = 225).

2. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzeno

Uma mistura heterogênea de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (14,4 g, 0,064 mol), iodeto de metila (13,5 g, 0,096 mol) e carbonato de potássio (8,8 g, 0,064 mol) em acetonitrila (100 mL) foi aquecida sob refluxo durante 2 horas. A mistura foi resfriada, diluída com água (100 mL) e extraída com éter de etila (2 x 150 mL). Os extratos combinados foram secados e concentrados. O óleo escuro foi purificado através de cromatografia (5 por cento de acetato de etila em hexanos) para produzir 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzeno (14,8 g, 0,062 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, 1 H), 4,0 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento de Exemplo 2.

1-Bromo-4-cloro-3-etóxi-2-fluorobenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 1,50 (t, 3H).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-isopropropoxibenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,5 (m, 1H), 1,40 (d, 6H).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(2-metoxietóxi) benzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,25 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,75 (t, 2H), 3,5 (s, 3H).

1-Bromo-2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilbenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,39 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,18 (tt, 1H), 4,24 (td, 2H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-etoxibenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,32 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,10 (q, 2H), 1,47 (t, 3H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-metoxibenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,35

(d, 1H), 7,15 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

1-Cloro-3,5-diflúor-2-metoxibenzeno: GC-MS (m/z = 178).

1-Cloro-3,5-diflúor-2-etoxibenzeno: GC-MS (m/z = 192) ponto de ebulição80-85º/30 mm.

1,3-Dicloro-5-flúor-2-metoxibenzeno: GC-MS (m/z = 194).

1-Bromo-3-butóxi-4-cloro-2-fluorobenzeno: GC-PCI (m/z = 180).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoximetoxibenzeno: GC-MS (m/z = 269).

1-Bromo-2-cloro-4-flúor-3-metoxibenzeno: GC-MS (m/z = 239).

3-Cloro-5-flúor-2-metoxibenzaldeído: GC-MS (m/z = 188).

1,3-Diflúor-3-etoxibenzeno: GC-MS (m/z = 158).

3. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-5-metoxibenzeno

Uma solução de 4-cloro-2-flúor-5-metoxianilina (25,0 g, 0,143 mol) em 10 por cento de HBr (250 mL) foi resfriada até a 0°C e uma solução de nitrito de sódio (15,0 g, 0,218 mol) em água (20 mL) foi adicionada lentamente. Cloreto de metileno (50 mL) e brometo cúprico (30,0 g, 0,244 mol) foram adicionados lentamente e em seguida a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura de reação foi filtrada através de um leito de celita e extraída com cloreto de metileno (2 x 100 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. A cromatografia do óleo escuro (5 por cento de acetato de etila em hexanos) produziu 1-bromo-4-cloro-2-flúor-5-metoxibenzeno (16,6 g, 0,070 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,20 (m, 1H) 7,05 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H).

4. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometoxibenzeno

A uma solução de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (1,00 g, 4,44 mmols) e clorodifluoroacetato de sódio em dimetilformamida (DMF; 9 mL) foi adicionado carbonato de potássio (1,22 g, 5,32 mmols) e água (1,77 mL) e a mistura resultante aquecida até a 100°C durante 4 horas. A solução foi resfriada até a temperatura ambiente e ácido hidroclrórico concentrado (2,5 mL) e água (4 mL) foram adicionados e agitados a temperatura ambiente durante a noite. A solução foi resfriada em um banho de gelo e neutralizada com hidróxido de sódio a 2N e em seguida extraída com éter de etila (2 x 25 mL).

Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio), e concentrados para produzir 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometoxibenzeno (1,20 g, 4,2 mmols). Este material foi empregado sem purificação adicional.

5. Preparação de 1-bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetóxi)-2-fluorobenzeno

Uma solução de 3-bromo-6-cloro-2-fluorofenol (15,4 g, 0,068 mol) em DMF (25 mL) foi adicionada lentamente a uma suspensão de hidreto de sódio (60 por cento de dispersão em óleo mineral) (4,0 g, 0,10 mol) em DMF (100 mL) e a mistura foi agitada 1 hora. Uma solução de ácido metanossulfônico de éster de 2,2-difluoroetila (17,5 g, 0,109 mol) em DMF (10 mL) foi adicionada lentamente. A solução resultante foi aquecida até a 70°C durante 18 horas. A solução foi diluída com água (200 mL) e extraída com éter de etila. As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O óleo residual foi purificado através de cromatografia (em hexanos) para produzir 1-bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetóxi)-2-fluorobenzeno (9,0 g, 0,031 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,3 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,15 (dt, 1H), 4,35 (m, 2H).

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 5.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetóxi)benzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,35 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,15 (tt, 1H), 4,35 (dt, 2H).

6. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-(metiltio)benzeno

Uma solução de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (20,4 g, 0,100 mol) em THF (50 mL) foi adicionada lentamente a LDA (0,125 mol) em THF (600 mL) a -50°C. Após adição, a solução foi aquecida até a -20°C e em seguida resfriada até a -50°C e uma solução de dimetildissulfeto (18,8 g, 0,20 mol) em THF (50 mL) foi adicionada lentamente e a mistura foi aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida bruscamente com água (200 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 150 mL) e as fases orgânicas combinadas secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O óleo vermelho residual foi purificado através de cromatografia (5 por cento de acetato de etila em hexanos) para produzir 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-(metiltio)benzeno

(23,9 g, 0,094 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,40 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 2,50 (s, 3H).

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 6.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(metiltio)benzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,52 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 2,46 (s, 3H).

7. Preparação de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldeído

Uma solução de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (20,4 g, 0,100 mol) em THF (50 mL) foi adicionada lentamente a LDA (0,125 mol) em THF (600 mL) a -50°C. Após adição a solução foi aquecida até a -20°C e em seguida resfriada até a -50°C e uma solução de DMF (14,6 g, 0,20 mol) em THF (50 mL) foi adicionada lentamente e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida bruscamente com água (250 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 150 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O resíduo sólido foi recristalizado de hexano para produzir 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldeído (40,0 g, 0,169 mol): ponto de fusão 92 a 93°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 7 extinguindo com eletrofile adequado, por exemplo, um aldeído, éster ou cetona.

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-etanol): ^{1}HRMN ($CDCl_3$): δ 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,40 (m. 1H), 2,50 (m, 1H), 1,85 (d, 3H).

3-Bromo-2,4-diclorobenzaldeído: ponto de fusão 96 a 97°C.

1-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-1-etanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,60 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,0 (d, 1H), 1,85 (d,3H).

1-Bromo-4-cloro-3-etil-2-fluorobenzeno: GC/PCI (m/z = 236).

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanona: GC/PCI (m/z = 304).

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,40 (m. 1H), 2,50 (m, 1H), 1,90 (m, 4H). 1,00 (t, 3H).

2-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2-propanol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ

7,40 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 3,45 (s, 1H), 1,80 (m, 6H).

8. Preparação de 3-cloro-5-flúor-2-hidroxibenzaldeído

Uma solução de 2-cloro-4-fluorofenol (15,0 g, 102 mmols) em 150 g de hidróxido de sódio a 50 por cento, água (30 mL) e clorofórmio (45 mL) foi aquecida sob refluxo durante 8 horas, clorofórmio adicional (45 mL) foi adicionado a cada 2 horas. A mistura foi em seguida resfriada e deixada descansar 18 horas e o sal de sódio precipitado foi coletado. O sólido foi suspenso em água (200 mL) e o pH ajustado para 1,5 com ácido de cloridrato a 6N e em seguida extraído com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (1:1 cloreto de metileno:hexanos) para produzir 3-cloro-5-flúor-2-hidroxibenzaldeído (5,0 g, 29 mmols): LC/MS (m/z = 174).

9. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometilbenzeno

Trifluoreto de enxofre de dietilamino (15,3 g, 0,096 mol) foi adicionado lentamente a uma solução de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldeído (7,50 g, 0,032 mol) em cloreto de metileno a 0°C e a mistura agitada durante 1 hora depois de deixar aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida bruscamente cuidadosamente com uma solução saturada de bicarbonato de sódio em água (100 mL) e extraída com cloreto de metileno (2 x 75 mL) e os extratos combinados secados (sulfato de sódio) e concentrados para produzir 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometilbenzeno (7,20 g, 0,028 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,60 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,00 (d, 1H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 9.

1-Bromo-2,4-dicloro-3-difluorometilbenzeno: LC/MS ESI (m/z = 271).

1-Difluorometil-3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno: LC/MS (m/z = 302).

2-Cloro-4-difluorometil-3-metóxi-1-nitrobenzeno: LC/MS (m/z = 237) (empregado sem purificação completa.

3-Cloro-1-difluorometil-2-metoxibenzeno: LC/MS (m/z = 210).

10. Preparação de 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxianilina

Uma solução de 2-cloro-4-difluorometil-3-metóxi-1-nitro-benzeno bruto em etanol (50 mL) contendo paládio sob carvão vegetal a 5 por cento (250 mg) foi hidrogenado (3,5153 kg/cm^2 (50 psi)) durante 5 horas. A solução foi filtrada e concentrada para produzir 2-cloro-4-difluorometil-3-metoxianilina (1,3 g, 48 mmols): LC/MS (m/z = 207).

11. Preparação de N-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina

A solução de N-pivaloil-4-cloro-3-metoxianilina (5,0 g, 21 mmols) em tetraidrofurano (60 mL) a -60°C foi adicionado *n*-butil lítio (2,5M, 44 mmols). A solução foi deixada aquecer até a 0°C e agitada durante 3 horas. Dibrometo de etileno (9,9 g, 53 mmols) foi adicionado e a solução agitada durante 18 horas antes de ser interrompida bruscamente com com cloreto de amônio (solução saturada, 20 mL) e extraída com éter de etila (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila/hexanos a 10 por cento) para produzir *N*-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina (3,7 g, 1,2 mmol): LC/MS (m/z = 320).

12. Preparação de 2-bromo-4-cloro-1-iodo-3-metoxibenzeno

Uma solução de N-pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina (3,7 g, 1,2 mmol) em dioxano (35 mL) foi tratada com ácido hidroclorídrico concentrado (35 mL) e a solução aquecida sob refluxo durante 2 horas. Depois que a solução foi resfriada o pH foi ajustado para 10 por adição de hidróxido de sódio (solução a 50 cento) e extraída com éter de etila (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. A anilina bruta foi dissolvida em ácido hidroclorídrico a 2N e nitrito de sódio (750 mg, 11 mmols) foi adicionado e a solução agitada durante 20 minutos. Esta solução foi despejada em uma solução vigorosamente agitada de iodeto de sódio (3,3 g, 22 mmols) em água (20 mL) e cloreto de metileno (30 mL) e agitada durante 20 minutos. A solução foi em seguida extraída com cloreto de metileno (2 x 25mL) e os extratos combinados lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (hexano) para produzir 2-bromo-4-cloro-1-

iodo-3-metoxibenzeno (1,5 g, 0,6 mmol): LC/MS (m/z = 267).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 12.

4-Cloro-2,6-diflúor-5-metil-1-iodobenzeno: bp 60 a 70°C/0,75 mm.

2-Cloro-4-difluorometil-3-metóxi-1-iodobenzeno: LC/MS (m/z = 318).

1-Cloro-2-difluorometil-3,5-diflúor-4-iodobenzeno: LC/MS (m/z = 324).

13. Preparação de 3-cloro-2-metóxi-4-nitrotolueno

Uma solução de 4-nitro-2-hidroxitolueno (5,0 g, 33 mmols) em clorofórmio (40 mL) foi aquecida sob refluxo e tratada com um fluxo de cloro durante 1 hora. Ao resfriar, a solução foi lavada com bicarbonato de sódio (solução saturada), salmoura, secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (75 mL), tratado com carbonato de potássio (9,1 g, 66 mmols) e iodometano (2,5 ml, 5,7 g, 40 mmols) e aquecido sob refluxo durante 2 horas. Ao resfriar, a solução foi concentrada e o resíduo foi levado em éter de etila (75 mL) e lavado com água (50 mL), salmoura, secado (sulfato de sódio) e concentrado. O produto bruto foi purificado através de cromatografia em sílica com 1 a 5 por cento de acetato de etila/hexano para 3-cloro-2-metóxi-4-nitrotolueno (3,0 g, 15 mmols): LC/MS (m/z = 201).

14. Preparação de 3-cloro-2-metóxi-4-nitrobenzaldeído

Uma solução de 3-cloro-2-metóxi-4-nitrotolueno (1,0 g, 5,0 mmols) em ácido acético (10 mL) e anidrido acético (10 mL) foi resfriada até a 5°C e tratada com 1 mL de H_2SO_4 concentrado. Trióxido de cromo (1,4 g, 14 mmols) foi adicionado em porções durante 10 minutos enquanto a temperatura de reação foi mantida a 0 a 5°C. Depois de 30 minutos a esta temperatura, a mistura foi despejada sobre água gelada (20 g) e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O bisacetato bruto foi combinado com água (10 mL), etanol (10 mL) e ácido

sulfúrico concentrado (1 mL) e aquecido ao refluxo durante 40 minutos. Ao resfriar, a mistura foi diluída com água (20 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. A mistura bruta foi cromatografada (acetato de etila/hexanos a 10 por cento) para produzir 3-cloro-2-metóxi-4-nitrobenzaldeído (400 mg, 1,9 mmol): LC/MS (m/z = 215).

15. Preparação de (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)metanol

A uma solução de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldeído (20,0 g, 0,084 mol) em etanol (250 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (6,4 g, 0,168 mol) e a mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. A mistura foi diluída com água (300 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 200 mL), secada (sulfato de sódio) e concentrada. O sólido bruto foi recristalizado de hexano para produzir (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)metanol (10,4 g, 0,043 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,50 (m, 1H), 7,15 (dt, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,10 (bs, 1H).

Os compostos seguintes foram preparadas de acordo com o procedimento do Exemplo 15.

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol: GC/PCI (*m/z* = 306).

3-Flúor-4-iodo-2-metoxifenil)metanol: LC/MS (m/*z* = 282).

16. Preparação de 1-bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenzeno

Uma solução de trifluoreto de enxofre de dietilamino (7,6 g, 0,047 mol) em cloreto de metileno (25 mL) foi adicionada lentamente a (3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil) metanol (10,3 g, 0,043 mol) em cloreto de metileno (150 mL) a 0°C. A solução foi agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL) foi cautelosamente adicionada e a mistura extraída com cloreto de metileno (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O óleo residual escuro foi purificado através de cromatografia (5 por cento de acetato de etila em hexanos) para produzir 1-bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenzeno (6,20 g, 0,024 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,55(m, 1H) 7,18 (dd, 1H) 5,6 (d, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o

procedimento no Exemplo 16.

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-flúor-1-metiletil)benzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,42 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,05 (dq, 1H) 1,95 (dd, 6H).

1-Bromo-2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)benzeno: GC/PCI (m/z = 270).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoroetil)benzeno: GC/PCI (m/z = 255).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzeno: GC/EI (m/z = 308).

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoropropil)benzeno: GC/EI (m/z = 267).

2-Flúor-4-fluorometil-1-iodo-3-metoxibenzeno: LC/MS (m/z = 284).

17. Preparação de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoximetilbenzeno

Uma solução de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenzeno (20,4 g, 0,100 mol) em THF (50 mL) foi adicionada lentamente a LDA (0,125 mol) em THF (600 mL) a -50°C. Após adição a solução foi aquecida até a -20°C e em seguida resfriada até a -50°C uma solução de bromometoximetano (25 g, 0,200 mol) em THF (25 mL) foi adicionada lentamente e a mistura de reação foi aquecida até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida bruscamente com água (400 mL) e extraída com éter de dietila (2 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O óleo residual foi destilado (70º a 75º C/0,5 mm) para produzir 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoximetilbenzeno (18,0 g, 0,071 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,50 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,40 (s, 1H).

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 17.

1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metilbenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,30 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 2,35 (s, 3H).

18. Preparação de 2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano

A uma solução de 1-bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzeno (10,4 g, 0,043 mol) em éter de dietila (150 mL) a -78°C foi adicionado lentamente *n*-butil lítio (2,5M, 19,0 mL, 0,0475 mol) e a solução foi agitada durante 30 minutos. Uma solução de borato de triisopropila (12,0 g, 0,064 ml) em

THF (25 mL) foi adicionada lentamente e a solução foi aquecida até a um 0°C. Cloreto de acetila (10,0 g, 0,13 mol) foi adicionado. Após agitação durante 1 hora a solução foi concentrada e o resíduo sólido levado em acetato de etila (150 mL) e uma solução a 1N de hidróxido de sódio (50 mL). Gelo foi adicionado à fase aquosa que foi em seguida acidificada com ácido hidroclorírico concentrado suficiente para obter-se um pH de 2. A mistura heterogênea foi extraída com acetato de etila (2 x 150 mL) e as fases orgânicas combinadas secadas (sulfato de sódio) e concentradas. O sólido resultante foi supenso em tolueno e propano-1,3-diol (6,6 g, 0,09 mol) foi adicionado e a mistura aquicida sob refluxo com água sendo removida com uma armadilha de Dean-Stark. Depois de 2 horas a mistura foi resfriada e concentrada. O óleo resultante foi levado em cloreto de metileno (50 mL) e lavado com água (25 mL), em seguida secado (sulfato de sódio) e concentrado para produzir 2-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (6,4 g, 0,062 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,15 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 4,05 (t, 4H), 3,8 (s, 3H), 1,95 (*t*, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 18.

2-(4-Cloro-2-flúor-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,20 (t, 4H), 4,15 (s, 3H), 2,10 (*t*, 2H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,30 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 4,20 (m, 7H), 2,05 (t, 3H), 1,50 (*t*, 3H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,50 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,20 (t, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,05 (*t*, 2H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-metoximetilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,6 (dt, 1H), 7,25 (dd, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,20 (t, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,05 (*t*, 2H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-isopropoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,25 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,5 (q, 1H), 4,20 (t, 4H), 2,05 (t, 2H), 1,50 (d, 6H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-difluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,75 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,90 a 7,15 (t, 1H) 4,20 (t, 4H),

2,05 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-fluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,70 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 5,8 (d, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,05 (t, 2H).

4-[1,3,2]-Dioxaborinan-2-il-3-flúor-2-metoxibenzonitrila: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,40 (m, 1H), 7,3 (dd, 1H), 4,25 (t, 4H), 4,15 (s, 3H), 2,10 (t, 3H).

2-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxietoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,35 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,25 (m, 6H), 3,75 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,15 (t, 3H).

2-(2,4-Dicloro-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano:

^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,40 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 4,08 (m, 4H), 4,00 (q, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,34 (t, 3H).

2-[4-Cloro-2-flúor-3-(2,2-difluoroetoxifenil]-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,45 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 6,15 (tt, 1H), 4,38 (t, 4H), 4,20 (t, 2H), 2,10 (t, 2H).

2-(4-Cloro-2-flúor-5-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,25 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,20 (t, 4H), 4,15 (t, 2H), 2,10 (t, 2H), 1,45 (t, 3H).

2-(2,4-Dicloro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,45 a 7,28 (m, 2H), 3,86 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

6-Cloro-3-[1,3,2]-dioxaborinan-2-il-2-flurobenzonitrila: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,85 (m, 1H), 6,25 (m, 1 H), 4,20 (m, 4H), 2,10 (m, 2H).

19. Preparação de 1-flúor-2,3-metilenodioxibenzeno

Aliquat 336 (cloreto de etiltrioctilamônio, 0,63 g, 1,6 mmol), dibromometano (40,7 g, 234,2 mmols) e água (31 mL) foi colocado em um frasco de 3 gargalos de 500 mL equipado com um funil de adição, condensador e uma barra de agitação. O funil de adição foi carregado com uma solução de 3-fluorocatecol (20,0 g, 160 mmols) em hidróxido de sódio a 5M (80 mL). A mistura no frasco foi aquecida ao refluxo e a solução do catecol foi adicionada gota a gota com boa agitação durante 2 horas e a mistura escura resultante aquecida umas 2 horas adicionais ao refluxo. Após resfriamento a temperatura ambiente, a reação foi diluída com cloreto de metileno e as ca-

madas separadas. A camada aquosa foi extraída com cloreto de metileno e as camadas orgânicas combinadas secadas (Na_2SO_4 com carvão vegetal). A filtragem e concentração para um peso constante no rotovap produziram 1-flúor-2,3-metilenodioxibenzeno (14,6 g, 104,2 mmols) como um óleo amarelo escuro: ^1H RMN ($CDCl_3$): 6,80 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,04 (s, 2H).

20. Preparação de Ácido 2-flúor-3,4-metilenodioxifenilborônico

1-Flúor-2,3-metilenodioxibenzeno (5,0 g, 35,7 mmols) foi dissolvido em THF (70 mL) e a solução resfriada para -65°C em um banho de acetona com gelo seco. *n*-Butil lítio (2,5 g, 15,7 mL, 39,3 mmols) foi adicionado à solução por meio de seringa com agitação. A reação foi deixada aquecer até a -35°C durante 1 hora re-esfriada a -65°C e tratada com trimetilborato (4,1 g, 39,3 mmols) por seringa. A reação foi deixada aquecer lentamente a temperatura ambiente em seguida interrompida bruscamente com HCl a 1N (50 mL), agitada durante 15 minutos em seguida diluída com éter e as camadas separadas. A camada orgânica foi extraída com hidróxido de sódio a 1N e esta extraída separada do éter e acidificada com ácido hidroclorídrico a 1N. A camada aquosa acídica foi extraída com duas porções de éter e estes extratos de éter combinados foram secados (sulfato de sódio), filtrados e concentrados para um sólido oleoso que foi triturado com dicloreto de metileno. O sólido resultante foi coletado através de filtragem, lavado com dicloreto de metileno e secado para produzir ácido 1-flúor-2,3-metilenodioxifenilborônico (1,4 g, 7,6 mmols) como um sólido bronzeado: ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,05 (bs, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,08 (s, 2H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 20.

Ácido 2-flúor-3-metóxi-4-metilfenilborônico: ^1H RMN (300 MHz, d_6-DMSO + H_2O): δ 7,32 (bs, 2H), 7,11 (dd, 1H, J = 7,2, 5,7 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 7,2, Hz), 3,74 (s, 3H), 2,19 (s. 3H).

Ácido 4-bromo-2-flúor-3-metoxifenilborônico: ^1H RMN (300 MHz, DMSO d_6 +D_2O): δ 8,36 (bs, 2H), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4), 7,17 (dd, 1H,), 3,82 (d, 3H,).

21. Preparação de 2-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano

Ácido 2-flúor-3,4-metilenodioxifenilborônico (1,4 g, 7,6 mmols) foi supenso em tolueno e propano-1,3-diol (0,6 g, 7,9 mmols) e a mistura aquecida sob refluxo durante 0,5 hora. A mistura foi resfriada, filtrada por lã de vidro e concentrada para produzir 2-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (1,6 g, 7,1 mmols): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,12 (dd, 1H, J = 7,8, 5,7 Hz), 6,75 (d, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,06 (t, 4H), 1,98 (m, 2H).

22. Preparação de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrila

Uma suspensão de 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzaldeído (9,0 g, 0,04 mol) e hidroxiamina de ácido de O-sulfínico (7,50 g, 0,07 mol) em água (300 mL) foi aquecido até a 50°C durante 18 horas. A suspensão foi resfriada e o sólido coletado para produzir 3-bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrila (8,8 g, 0,04 mol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,75 (m, 1H), 7,25 (m, 1H).

23. Preparação de 3-bromo-2-flúor-6-clorobenzamida

Ácido sulfúrico concentrado (15 mL) foi colocado em um frasco de 3 gargalo de 100 mL equipado com um termômetro interno e em seguida aquecido até 55°C. 3-Bromo-2-flúor-6-clorobenzonitrila (11,0 g, 47 mmols) foi adicionado em porções ao ácido com agitação mantendo a temperatura acima de 50°C. A solução escura foi aquecida até a 65°C durante 24 horas em seguida resfriada até a temperatura ambiente e despejada sobre gelo e cautelosamente neutralizada com hidróxido de amônio concentrado. A mistura foi extraída com duas porções de acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas secadas sobre Na_2SO_4 (com carvão vegetal). Filtragem e concentração produziram 3-bromo-2-flúor-6-clorobenzamida (11,5 g, 45,5 mmols) como um sólido laranja-claro: ponto de fusão 157 - 158°C, ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,54 (t, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,03 (bs, 1H) 5,81 (bs, 1H).

24. Preparação de 3-bromo-2,6-diclorobenzamida

Ácido 3-bromo-2,6-diclorobenzóico (7,2 g, 26,7 mmols) foi tratado com cloreto de tionila (30 mL, 400,0 mmols) em um frasco de fundo redondo de 250 mL e a mistura foi aquecida até o refluxo durante 1 hora em seguida resfriada até a temperatura ambiente. Aproximadamente um terço da solução amarela-clara foi removida e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em THF (16 mL) e tratado com hidróxido de amônio concentrado

(6 mL) com boa agitação. A mistura foi dividida entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado e as camadas separaradas e os orgânicos secados sobre Na_2SO_4. Filtragem e concentração produz 3-Bromo-2,6-diclorobenzamida (2,19 g) como uma espuma: ponto de fusão 117 - 119°C, ^1H RMN (300 MHz, d_6-DMSO): δ 8,10 (bs, 1H), 7,88 (bs, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8.), 7,44 (d, 1H).

25. Preparação de 3-bromo-6-cloro-2-fluoroanilina

Hidróxido de sódio (4,0 g, 100,0 mmols) foi dissolvido em água (70 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL e a solução resultante resfriada em um banho de gelo e tratada com bromo (4,7 g, 29,7 mmols) para produzir uma solução amarela. 3-Bromo-2-flúor-6-clorobenzenocarboxamida (5,0 g, 19,9 mmols) foi adicionado como um sólido, lentamente com boa agitação e a mistura laranja foi aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação resfriada foi diluída com dicloreto de metileno e as camadas separadas e dicloreto de metileno secado (Na_2SO_4). A cristalização do filtrado concentrado de hexano frio prodziu 3-bromo-6-cloro-2-fluoroanilina (2,8 g, 12,6 mmols) como um sólido esbranquiçado: ponto de fusão 61 a 62°C, ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 6,94 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 4,16 (bs, 2H).

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento no Exemplo 25.

3-Bromo-2,6-dicloroanilina: ponto de fusão 71 a 72°C.

26. Preparação de N-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilamina

3-Bromo-6-cloro-2-fluoroanilina (2,5 g, 11,1 mmols) foi dissolvida em THF (25 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL inundado com nitrogênio e tratado com 37 por cento de formaldeído (0,84 g, 2,1 mL, 27,8 mmols), dicloreto de dibutil estanho (0,07 g, 0,22 mmol) e silano de fenila (1,33 g, 12,3 mmols) e deixado agitar a temperatura ambiente sob nitrogênio durante 48 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano) para produzir N-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilamina (2,0 g 7,9 mmols) como um óleo: ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,19 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,87 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o

procedimento do Exemplo 26.

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dietilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,24 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,16 (dd, 4H), 1,01 (t, 6H)).

N-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-N,N-dimetilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,33 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,88 (s, 6H).

N-(2-Cloro-4,6-difluorofenil)-N,N-dimetilamina: óleo Incolor. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,93 (ddd, 1H), 6,73 (m, 1H), 2,82 (d, 6H).

27. Preparação de N-(3-bromo-2-fluorofenil), amina de N-metila

3-Bromo-6-cloro-2-fluoroanilina (1,2 g, 5,2 mmols) foi dissolvida em THF (12 mL) em um frasco de fundo redondo de 100 mL e tratada com brometo de amônio de tetra-N-butila (0,015 g, 0,05 mmol) e hidróxido de sódio pulverizado (0,83 g, 20,9 mmols) com agitação. Depois de 5 minutos, a mistura escura foi tratada com sulfato de dimetila (1,3 g, 10,4 mmols) e a mistura aquecida a 60°C durante 2 horas. A análise por TLC (hexano: acetato de etila/20:1) indicou algum material de partida restante. Adicionou-se sulfato de dimetila adicional (0,66 g, 5,2 mmols) e continuou-se o aquecimento durante 1,5 hora e em seguida agitou-se a temperatura ambiente durante a noite. A reação foi dividida entre éter de dietila e água e as camadas separadas e a fase aquosa extraída com éter. As camadas de éter combinadas foram lavadas com água e foram secadas ($MgSO_4$). A filtragem, concentração e purificação através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano) produziram N-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N-metilamina (0,81 g) como um óleo incolor: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,93 (dd, 1H, J = 8,4), 6,83 (dd, 1H), 4,00(bs, 1H), 3,09 (d, 3H).

28. Preparação de 1,3-diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno

Uma solução de 1,5-diflúor-2-metóxi-3-metilbenzeno (0,65 g, 4,1 mmols) em THF (1 mL) foi adicionada a LDA (4,3 mmols) em THF (10 mL) a -55°C e a solução agitada durante 45 minutos. Iodo sólido (1,15 g, 4,5 mmols) foi adicionado e a solução deixada aquecer até a temperatura ambiente. A solução foi diluída com acetato de etila e lavada com bicarbonato de sódio (solução saturada, 15 mL) e tiossulfato de sódio (solução saturada, 15 mL), secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo foi purificado atra-

vés de cromatografia (hexano) para produzir 1,3-diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,72 (dd, 1H), 3,84 (d, 3H,), 2,26 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 28.

3,5-Diflúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila: ponto de fusão 106 a 110°C.

N-(6-Cloro-2,4-diflúor-3-iodofenil)-N,N-dimetilamina: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,98 (dd, 1H), 2,82 (d, 6H).

1,3-Dicloro-5-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno: GC-MS (m/z = 320).

1,3-Diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,72 (dd, 1H), 3,84 (d, 3H), 2,26 (s, 3H).

2,3-Diflúor-4-iodo-benzonitrila: LC/MS (m/z = 265).

3-Cloro-1-difluorometil-5-fluro-4-iodo-2-metoxibenzeno: LC/MS (m/z = 336).

2-Etóxi-1,3-diflúor-4-iodobenzeno: GC-MS (m/z = 284).

1,3-Diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,72 (dd, 1H), 3,84 (d, 3H), 2,26 (s, 3H).

3,5 Diflúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila: ponto de fusão. 106 - 110°C.

(6-Cloro-2,4-diflúor-3-iodofenil)dimetilamina: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 6,98 (dd, 1H), 2,82 (d, 6H).

2,4,6-Triflúor-3-iodobenzonitrila: LC/MS (m/z = 283).

1-Bromo-3,5-diflúor-4-iodo-2-metoxibenzeno: LC/MS (m/z = 349).

1,3-Dicloro-5-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno: GC-MS (m/z = 320).

29. <u>Preparação de 1-cloro-3,5-diflúor-4-iodo-2-metoxibenzeno</u>.

A uma solução de 1-cloro-3,5-diflúor-2-metoxibenzeno (2,0 g, 0,01 mol) em THF a -75°C foi adicionado *n*-Butil lítio (2,5M em hexano 6,7mL) e a solução resultante foi agitada a -75°C durante 1 hora. Uma solução de iodo (5,1 g, 0,02 mol) em THF (10 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. A mistura de reação

foi diluída com éter de etila (50 mL) e tiossulfato de sódio aquoso (10 por cento, 50 mL) foi adicionado e agitado durante 1 hora. Depois de separar as fases, a fase orgânica foi secada (Na_2SO_4) e concentrada para produzir 1-cloro-3,5-diflúor-4-iodo-2-metoxibenzeno como um sólido branco: ponto de fusão 62 a 64°C.

O composto seguinte foi de acordo com o procedimento no Exemplo 29.

1-Cloro-2-etóxi-3,5-diflúor-4-iodobenzeno: GC-MS (m/z = 178).

30. Preparação de 3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila.

Hidreto de sódio (60 mg, 2,5 mmols) foi supenso em DMF (15 mL) e tratado com metanol seco (120 µl, 96 mg, 3,0 mmols). Depois da agitação durante 10 minutos a 25°C, a solução foi resfriada até a -25°C e tratada com 2,3-diflúor-4-iodobenzonitrila (500 mg, 1,9 mmol). Depois de 25 minutos, a mistura foi interrompida bruscamente por adição de 10 de por cento de solução de ácido cítrico (5 mL) e aquecida até a 25°C. A mistura foi extraída com éter de etila (2 x 15 mL), as fases de éter combinadas lavadas com água (5 mL), salmoura, secadas (sulfato de sódio) e evaporadas para produzir 3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila (500 mg, 1,8 mmol): LC/MS (m/z = 277).

31. Preparação de 3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzaldeído

3-Flúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila (1,0 g, 3,6 mmols) foi dissolvido em tolueno (7 mL), resfriado para 0°C e tratado em porções com 25 por cento em peso hidreto de alumínio de diisobutila (DIBAL) em tolueno (3,1 ml, 4,7 mmols). Depois de 30 minutos, a reação foi interrompida bruscamente por adição de metanol (5 mL), despejada em ácido sulfúrico a 1M (15 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (5 mL), salmoura, secados (sulfato de sódio) e evaporados para produzir 3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzaldeído (450 mg, 1,6 mmol): LC/MS (m/z = 260).

32. Preparação de 3-cloro-4-iodo-2-metoxianilina

3-Cloro-2-metoxianilina (1 g, 6,4 mmols) foi dissolvido em cloreto de metileno (10 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL e tratado

com água (10 mL), $NaHCO_3$ (1,1 g, 12,7 mmols) e iodo (1,61 g, 6,4 mmols) e a mistura resultante aquecida ao refluxo durante 2 horas por cujo tempo TLC (hexanos: acetato de etila/4:1) indicou conversão quase completa. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com Na_2S2O_3 saturado. A camada orgânica foi separada e secada (Na_2SO_4). Filtragem, concentração e purificação através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexanos: acetato de etila/8:1) produziram 0,71 g de um óleo vermelho que foi identificado como uma mistura de 2,5:1 do 3-cloro-4-iodo-2-metoxianilina e material de partida: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 6,45 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,10 (bs, 2H), 3,82 (s, 3H). Outros ciclos com iodo excessivo produziram resultados similares. A mistura foi combinada com um ciclo anterior e empregada no estado em que se encontra sem purificação adicional.

33. Preparação de 4-cloro-2,6-diflúor-3-metilanilina

Uma solução de 2,6-diflúor-3-metilanilina (15 g, 105 mmols) em ácido acético (80 mL) foi aquecida até a 70°C e uma solução de cloreto de sulfurila (16,0 g, 115 mmols) em ácido acético (40 mL) foi adicionada gota a gota durante 20 minutos. A temperatura foi mantida durante 3 horas, em seguida foi resfriada e concentrada. O resíduo levado em água (100 mL) e o pH foi ajustado para 9 com hidróxido de sódio a 2N e em seguida extraído com cloreto de metileno (2 x 75 mL) e os extratos combinados lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi destilado para produzir 4-cloro-2,6-diflúor-3-metilanilina (12,2 g, 69 mmols): bp 55º a 65º C/55 mm.

34. Preparação de 1-bromo-3-cloro-4-iodo-2-metoxibenzeno

Uma mistura de 3-cloro-2-metoxianilina e 3-cloro-4-iodo-2-metoxianilina (2,8 g, 2,5:1) foi dissolvida em dioxano (20 mL) e a solução resultante resfriada em um banho de gelo enquanto sendo tratada com 48 por cento de HBr (20 mL). A mistura roxo-escura foi em seguida tratada com $NaNO_2$ (1,4 g, 19,5 mmols) em água (6 mL) com boa agitação. Depois de 10 minutos, CuBr (5,1 g, 35,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi removida do banho de gelo e deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 0,5 hora. A mistura roxo escuro foi diluída com acetato de etila e água

em seguida filtrada por celita com acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com sulfito de sódio saturado e cloreto de amônio saturado e secado (Na_2SO_4). Filtragem, concentração e purificação através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano) produziu 2,95 g de um óleo incolor que foi determinado uma mistura de 2,3:1 de 1-bromo-3-cloro-2-metoxibenzeno e 1-bromo-3-cloro-4-iodo-2-metoxibenzeno para ser o qual foi empregado com está sem purificação adicional: ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,49 (d, 1H), 7,19 (d, 1H,), 3,90 (s, 3H).

35. Preparação de 1-cloro-3,5-difluro-4-trimetilsilil-benzeno

A uma solução de 3,5-diflúor-1-clorobenzeno (10,0 g, 67 mmols) e tetrametiletilenodiamina (TMEDA; 7,8 g, 67 mmols) em THF (75 mL) a -75°C, foi adicionado *n*-Butil lítio (2,5M, 68 mmols) e a solução resultante agitada durante 30 minutos. Uma solução de cloreto de trimetilsilila (7,6 g, 70 mmols) em THF (15 mL) foi adicionada e a solução deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada durante 25 horas. Cloreto de amônio (solução saturada 15 mL) foi adicionado e a mistura extraída com éter de etila (2 x 100 mL) e os extratos combinados lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O óleo residual foi destilado para produzir 1-cloro-3,5-diflúor-4-trimetilsililbenzeno (13,0 g, 60 mmols): bp 70 - 75°C.

36. Preparação de 6-cloro-2,4-diflúor-3-trimetilsililbenzaldeído

Uma solução de 1-cloro-3,5-diflúor-4-trimetilsililbenzeno (1,5 g, 6,8 mmols) em THF (10 mL) foi adicionada a uma solução de tetrametilpiperdina de lítio (14 mmols) em THF (15 mL) a -75°C. A solução foi em seguida agitada durante 2 horas DMF (1,5 g, 20 mmols) foi adicionado e a solução deixada aquecer até a temperatura ambiente. A reação foi interrompida bruscamente com uma solução saturada de cloreto de amônio (25 mL) e extraída com éter de etila (2 x 25 mL) e os extratos combinados secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (hexano) para produzir 6-cloro-2,4-diflúor-3-trimetilsililbenzaldeído (1,4 g, 5,6 mmols): LC/MS (m/z = 248).

37. Preparação de 6-cloro-2,4-diflúor-3-iodobenzaldeído

Uma solução de 6-cloro-2,4-diflúor-3-trimetilsililbenzaldeído (600

mg, 2,4 mmols) em cloreto de metileno (7 mL) foi resfriada até a 0°C e tratada com solução de iodocloreto (780 mg, 4,8 mmols) em cloreto de metileno (10 mL) e agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Iodocloreto adicional (900 mg) foi adicionado e a solução aquecida sob refluxo durante 40 minutos. A solução foi deixada resfriar e foi lavada com bissulfito de sódio (15 ml, 5 por cento de solução), água (10 mL), e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). A fase orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada para produzir 6-cloro-2,4-diflúor-3-iodobenzaldeído (620 mg, 3,9 mmols): LC/MS (m/z = 302).

38. Preparação de 1-bromo-2,4-diflúor-5-metoxibenzeno.

A uma solução de 1,3 dibromo-4,6-difluorobenzeno (10,0 g, 37 mmols) em THF (50 mL) a -20°C foi adicionado cloreto de magnésio de isopropila (2,0 M em THF, 42 mmols) e a solução resultante aquecida até a 0°C e agitada durante 30 minutos. Trimetilborato (4,7 g, 45 mmols) foi adicionado e a mistura agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi reesfriada até a -20°C e ácido peracético (32 por cento, 50 mmols) foi adicionado e a solução foi agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. A solução foi em seguida interrompida bruscamente com bissulfito de sódio (5 por cento de solução, 75 mL) e em seguida acidificada com ácido hidroclorído a 6 N e extraída com éter de etila (2 x 75 mL). os extratos combinados foram secados (sulfato de sódio) e concentrados. O fenol bruto foi dissolvido em acetonitrila (40 mL) e carbonato de potássio (10 g, 74 mmols) e iodometano (5,7 g, 40 mmols) foi adicionado e agitado a temperatura ambiente durante 20 horas. A solução foi concentrada e o resíduo levado em água (50 mL) e extraído com éter de etila (2 x 75 mL) e os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio), e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (hexano) para produzir 1-bromo-2,4-diflúor-5-metoxibenzeno (2,0 g, 8,6 mmols): LC/MS (m/z = 223).

39. Preparação de 2-cloro-4,6-diflúor-1-iodo-3-metoxibenzeno

Uma solução de 4-cloro-2,6-difluro-1-iodo-3-metoxibenzeno (2,0 g, 6,6 mmols) em THF (7 mL) foi adicionada a LDA (8,0 mmols) em THF(15 mL) a -55°C e a reação agitada durante 2 horas. A solução foi diluída com

éter de etila (50 mL) e lavada com cloreto de amônio (solução saturada 25 mL), salmoura e em seguida secada (sulfato de sódio) e concentrada. O óleo residual foi purificado através de cromatografia de fase reversa (70 por cento de acetonitrila em água) para produzir 2-cloro-4,6-diflúor-1-iodo-3-metoxi-benzeno (500 mg. 1,7 mmol): LC/MS (m/z = 304).

40. Preparação de ácido 4-cloro-3-(dimetilamino)-2-fluorofenilborônico

N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N,N-dimetilanilina (0,88 g 3,5 mmols) foi dissolvido em éter (10 mL) em um frasco de 3 gargalos de 50 mL, inundado com nitrogênio, secado em forno equipado com um termômetro. A solução foi resfriada para -60°C sob nitrogênio. *n*-Butil lítio (0,23 g, 3,6 mmols, 1,45 mL de uma solução a 2,5M) foi adicionado gota a gota por seringa mantendo a temperatura sob -55°C. Depois de 0,5 hora, trimetilborato (0,40 g, 0,38 mmol) foi adicionado através de seringa e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente. HCl a 1N (3,5 mL) foi adicionado e a mistura foi agitada durante 0,5 hora. A mistura foi diluída com água e éter e a camada de éter foi sparada e secada sobre Na_2SO_4. Filtragem e concentração deixaram 0,753 g de uma espuma que foi triturada com hexano. Os sólidos resultantes foram coletados através de filtragem e secados para produzir ácido 4-cloro-3-(dimetilamino)-2-fluorofenilborônico (0,5 g, 2,3 mmols) como um sólido esbranquiçado: ^{1}H RMN (DMSO-d_6) revelou que o sólido é uma mistura do que parece ser o ácido borônico e anidridos. O sólido foi empregado no estado em que se encontra sem purificação adicional ou caracterização.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 40.

Ácido 4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenilborônico: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO d_6 + D_2O): δ 8,26 (bs, 2H), 7,26 (m, 2H). 3,05 (q, 4H,), 0,91 (t, 6H,)

Ácido 2,4-dicloro-3-dimetilaminofenilborônico. Este material foi isolado como uma mistura oleosa de ácido de borônico e anidrido e empregado sem purificação ou caracterização adicinal.

Ácido 2-cloro-4-flúor-3-metoxifenilborônico (empregado sem pu-

rificação adicional)

41. Preparação de de [3-cloro-2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dixoborolan-2-il)-fenil metil amina.

N-(3-bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N-metilamina (0,84 g, 3,5 mmols) foi dissolvido em DMF (10 mL) em um frasco de 3 gargalos de 50 mL inundado com nitrogênio, e a solução resultante foi purgado com nitrogênio durante 0,5 hora. Bis(pinacolato)diboro (0,98 g, 3,9 mmols), acetato de potássio (1,04 g, 10,6 mmols) e complexo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaládio(II). CH_2Cl_2 (0,14 g, 0,18 mmol) foram adicionados todos de uma vez e a mistura aquecida até 110°C com uma purga de nitrogênio do topo livre até 60°C e em seguida sob uma atmosfera de nitrogênio aberta durante 1,5 hora. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e dividida entre acetato de etila e salmoura e as camadas separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila e os orgânicos combinados lavados com salmoura e secados (Na_2SO_4). Filtragem, concentração e purificação através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (acetato de hexanos: etila/5:1) produziu amina de metila de [3-cloro-2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dixoborolan-2-il)-fenila (0,85 g): sólido verde-claro: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,05 (m, 2H), 3,96 (bs, 1H), 3,06 (d, 3H,), 1,35 (s, 12 H).

42. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-tiometil)-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 1).

Uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3,6-dicloro-piridina-2-carboxílico (2,6 g, 0,012 mol), 2-(4-cloro-2-flúor-3-tiometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (4,1 g, 0,016 mol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,610 g, 0,0015 mol) e fluoreto de césio (6,7 g, 0,045 mol) em acetonitrila (75 mL) foi desgaseificado com nitrogênio durante 15 minutos. Acetato de Paládio (0,30 g, 0,0015 mol) foi adicionado e a mistura aquecida até o refluxo durante 4 horas. A mistura de reação foi interrompida bruscamente com água e extraída com acetato de etila (2 x 100 mL) e os extratos combinados foram secados (sulfato de sódio) e concentrados. O sólido residual foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 25 por cento a 40 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-

2-flúor-3-tiometilfenil)piridina-2-carboxílico (2,0 g, 0,005 mol): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 7,78 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparadas de acordo com o procedimento do Exemplo 42 (em alguns casos o ácido de borônico bruto foi empregado em vez do éster).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciano-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 2): ponto de fusão 189 - 190°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoximetilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 3): ponto de fusão 116 - 117°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-difluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 4): ponto de fusão 145 - 146°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-fluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 5): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,05 (dt, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,65 (dd, 2H), 4,95 (bs, 2H), 4,00 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 6): ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,70 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,95 (bs, 2H), 4,00 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 7): ponto de fusão 132 a 133°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(2,2-difluoroetóxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 8): ponto de fusão 134 a 136°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 9): ponto de fusão 115 a 116°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetóxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 10): ponto de fusão 113 - 115°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(metoxietóxi)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 11): ponto de fusão 89 - 90°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-5-flúor-6-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 12): ponto de fusão 151 - 152°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metil-tiofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 13): 1RMN ($CDCl_3$): δ ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,97 (bs, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-5-flúor-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 14): ponto de fusão 172 - 173°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-5-flúor-6-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 15): ponto de fusão 168 a 169°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetil-amino-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 16): ponto de fusão 104 a 106°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietil-amino)-2-fluorofenil]piridina-2-carboxílico (Composto 17): ponto de fusão 120 a 121°C.

43. Preparação de Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-metóxi-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 18).

Uma solução de Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3,6-dicloropiridina carboxílico (4,3 g, 0,016 mol), 2-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano (4,5 g, 0,018 mol), fluoreto de césio (3,5 g, 0,025 mol), e 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,360 g, 0,0016 mol) em acetonitrila (100 mL) foi desgaseificada com nitrogênio durante 15 minutos antes acetato de paládio (0,180 g, 0,0016 mol) foi adicionado e a solução aquecida sob refluxo durante 18 horas. Água (150 mL) foi adicionado e o sólido resultante coletado e secado para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (4,5 g, 0,012 mol): ponto de fusão 180 a 182°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o

procedimento do Exemplo 43.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 19): ponto de fusão 151 a 152°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 20): ponto de fusão 159 a 160°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 21): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 9,0 (bs, 1H) 8,00 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (t, 3H).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 22): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 8,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 132 a 134°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-etóxi-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,86 (s, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,11 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (t, 3H).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetóxi)fenil]piridina-2-carboxílico: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8,81 (s, 1H), 8,10 (bs, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,16 (tt, 1H), 4,22 (td, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

44. <u>Preparação de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-metilfenil)-piridina-2-carboxílico</u> (Composto 23).

Uma solução de 1-bromo-2,4-diflúor-3-metilbenzeno (2,10 g, 0,09 mol), éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetilestanilapiridina-2-carboxílico (4,00 g, 0,01 mol), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,140 g, 0,0003 mol) e fluoreto de césio (4,5 g, 0,03 mol) em acetonitrila (100 mL) foi desgaseificada com nitrogênio. Acetato de Paládio (0,70 g, 0,0003 mol) foi

adicionado à solução aquecida ao refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi filtrada por celita e o filtrado diluído com água (200 mL) e em seguida extraído com acetato de etila (2 x 150 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas e foram concentradas e o sólido residual foi purificado através de cromatografia (50 por cento de acetato de etila em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-metilfenil)-piridina-2-carboxílico (0,800 g, 0,002 mol): ponto de fusão 152 a 153°C.

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 44.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 24): ponto de fusão 172 a 174°C.

45. Preparação de estanano de (2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)trimetila.

Dioxano (28 mL) foi adicionado a um frasco de 3 gargalos de 100 mL varrido com nitrogênio, secado em forno, equipado com um condensador e uma barra de agitação magnética e foi desaerado com uma purga de nitrogênio durante 15 minutos. Hexametildiestanho (5,0 g, 15,3 mmols), e 1-bromo-2-flúor-3-metóxi-4-(trifluorometil)benzeno (3,8 g, 13,9 mmols) foram adicionados e a purga continuou durante 5 minutos. 1,4-bis(difenilfosfino) butano (0,6 g, 1,4 mmol) e acetato de paládio (0,3 g, 1,4 mmol) foram adicionados e o topo livre do recipiente de reação purgou com nitrogênio enquanto aquecendo a refluxo com agitação. A reação foi agitada em seguida agitada ao refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio aberta durante 6 horas. TLC (hexano) indicou consumo completo de material de partida. A mistura de reação resfriada foi concentrada e purificada através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano) para produzir estanano de (2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)trimetila (3,93 g, 11,0 mmols) como um óleo: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,31 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 3,98 (d, 3H), 0,38 (s, 9H). Todos os sinais tiveram satélites de estanho adequados.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 45.

Estanano de (3-butóxi-4-cloro-2-fluorofenil)-trimetila (empregado sem purificação adicional).

Estanano 4-cloro-2-flúor-3-(1-flúor-1-metil-etil)-trimetila (empregado sem purificação adicional).

46. Preparação de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)piridina-2-carboxílico.

Em um frasco de 3 gargalos de 100 mL inundado com nitrogênio, secado em forno, equipado com um condensador e uma barra de agitação magnética foram dissolvidos metil-4-acetamido-3,6-dicloropiridina-2-carboxilato (1,2 g, 4,6 mmols) e estanano de (2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)trimetila (1,7 g, 4,6 mmols) em acetonitrila (15 mL) e a solução resultante foi desareada com uma purga de nitrogênio durante 15 minutos. Fluoreto de césio (2,1 g, 13,9 mmols), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0,2 g, 0,46 mmol) e acetato de paládio (0,1 g, 0,46 mmol) foram adicionados e o topo livre da reação foi purgado com nitrogênio quando a reação foi aquecida ao refluxo com agitação. A reação foi em seguida agitada sob uma atmosfera de nitrogênio aberta durante 5 horas por cujo tempo TLC (hexano: acetato de etila/1:2) indicou consumo completo de material de partida. A reação resfriada foi filtrada por celita com acetato de etila e o filtrado concentrado e purificado através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano: acetato de etila/1:2) para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (0,19 g, 0,46 mmol) como um óleo: ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 9,03 (d, 1H), 8,02 (bs, 1H), 7,68 (bt, 1H), 7,42 (bd, 1H), 4,03 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 46.

Éster de metila do ácido 4-cetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butóxi-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico: LC/MS ESI (m/z = 428).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-flúor-1-metiletil)fenil]-piridina-2-carboxílico (Composto 25): ponto de fusão 122 a 123°C.

47. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-nitrofenil)-piridina-2-carboxílico.

4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridina-2-carboxilato de

metila (1,0 g, 3,2 mmols) foi adicionado como um sólido a ácido sulfúrico concentrado bem-agitado (16 mL) a 0°C. Nitrato de sódio (0,29 g, 3,5 mmols) foi adicionado à mistura e a solução amarela resultante foi agitada a 0°C durante 1,5 hora diluído com uma quantidade grande de gelo e deixada aquecer até a temperatura ambiente. A solução foi filtrada para remover alguns sólidos em seguida o filtrado extraído com 3 porções de acetato de etila e as camadas de acetato de etila combinadas lavadas com $NaHCO_3$ aquoso saturado e secado (Na_2SO_4). Filtragem e concentração produziram éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-nitrofenil) piridina-2-carboxílico (0,96 g, 2,7 mmols) como um sólido amarelo: ponto de fusão 161 - 163°C: ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8,73 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,93 (bs, 2H), 4,02 (s, 3H).

48. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico.

Pó de ferro (0,78 g, 13,9 mmols) foi adicionado a um suspensão de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-nitrofenil)piridina-2-carboxilato de metila (0,5 g, 1,39 mmol) em ácido acético (20 mL) em um frasco de fundo redondo de 100 mL. A mistura foi aquecida até a 85°C durante 15 minutos. Em seguida resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de celita com etanol e o filtrado concentrado a vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e $NaHCO_3$ saturado, as camadas separadas, a fase aquosa extraída com acetato de etila e os orgânicos combinado secados (Na_2SO_4). Filtragem e concentração produziram éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (0,44 g, 1,33 mmol) como um sólido marrom claro: ponto de fusão 99 - 101°C.

49. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 26).

4-amino-3-cloro-6-(5-amino-4-cloro-2-fluorofenil)-piridina-2-carboxilato de metila (0,38 g, 1,13 mmol)) foi dissolvido em THF (10 mL) em um frasco de fundo redondo de 250 mL estimulado por nitrogênio e tratado com 37 por cento de formaldeído (0,068 g, 0,17 mL, 2,27 mmols), dicloreto de estanho de dibutila (0,007 g, 0,023 mmol) e silano de fenila (0,135 g, 1,25

mmol) e deixado agitar a temperatura ambiente durante 72 horas. A mistura de reação foi concentrada a vácuo e purificada através de cromatografia *instantânea* em sílica-gel (hexano: acetato de etila/1:2) para produzir éster de metila 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (0,283 g 0,8 mmol) como um sólido branco macio: ponto de fusão 113 -15°C, ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7,66 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,14 (d, 1H). 4,91 (bs, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,79 (s, 6H).

50. Preparação de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico.

A uma solução de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetil-estananilpiridina-2-carboxílico (21,0 g, 54 mmol) em cloreto de metileno (200 mL) foi adicionado iodo (13,7 g, 108 mmols) e a solução foi agitada 1 hora a temperatura ambiente. A solução foi filtrada por um leito de celita e em seguida lavada com tiossulfato de sódio (50 mL, solução a 10 por cento), secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 10 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico (5,6 g, 18 mmols): GC-MS (m/z = 354).

51. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico.

A solução de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico (5,0 g, 14 mmols) em metanol (25 mL) foi adicionado cloreto de acetila (1 mL) e a solução aquecida sob refluxo durante 1 hora. A solução foi resfriada e água (25 mL) adicionada e o precipitado foi coletado. A recristalização de metanol produziu éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico (3,5 g, 11 mmols) onto de fusão 152 - 153°C.

52. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-flúor-3-metoxifenil)-3-cloro-piridina-2-carboxílico (Composto 27).

Uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-iodopiridina-2-carboxílico (1,1 g, 3,0 mmols), ácido borônico de 4-bromo-2-flúor-3-metoxifenila (1,3 g, 4,5 mmols) e fluoreto de césio (0,60 g, 4,0 mmols)

em dimetoxietano (2 mL) e água (2 mL) foi desareada com um fluxo de nitrogênio durante 15 minutos antes da adição de paládio de diclorobis (trifenilfosfina) (0,25 g, 0,4 mmol) e em seguida aquecida até a 85°C durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água (15 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 33 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2-flúor-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (1,2 g, 2,8 mmols): ponto de fusão 164 a 165°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 52.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4,6-triflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,4-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 28): ponto de fusão 114 - 115°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2-cloro-4-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 29): ponto de fusão 153 a 154,5°C.

53. Preparação de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridina-2-carboxílico.

Uma solução de 2,4 dicloro-3-(1-fluoroetil)-bromobenzeno (3,4 g, 12,5 mmols), éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-trimetilestanil-piridina-2-carboxílico, (4,7 g, 12,5 mmols), iodeto de cobre (0,4 g, 2,1 mmols), fluoreto de césio (3,6 g, 25 mmols) e diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,14 g, 2 mmols) em DMF (50 mL) foram aquecidos até a 70°C durante 2 horas. Água (100 mL) foi adicionada a mistura extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 15 por cento a 30 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4 de dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridina-2-carboxílico, que foi empregado sem purificação

adicional.

Os compostos seguintes foram feitos de acordo com o procedimento do Exemplo 53.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-(2,6-diflúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 134 a 136°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 146 a 147°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2,6-difluorofenil)-piridina-2-carboxílico, (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico: (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoroetil)fenil]piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(difluorometil)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 30): ponto de fusão 152 a 153°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico: GC/PCI (m/z = 236).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 31): LC/MS ESI (m/z = 456).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoropropil)-fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 32): LC/MS ESI (m/z

= 416).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 33): ponto de fusão 169 a171°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoximetóxi-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 34) ponto de fusão 122 a 123°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-difluorometoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 35): ponto de fusão 146°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-difluorometil-2-flúor-3-metóxi-fenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-flúor-4-fluorometil-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2,6-diflúor-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2,4,6-trifluorofenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metóxi-fenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-difluorometil-fenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação

adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2-cloro-4,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil]-piridina-2-carboxílico (empregado sem purificação adicional).

54. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 36).

Uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3,6-dicloropiridina-2-carboxílico (0,24 g, 1,1 mmol), ácido borônico de 2-flúor-3-metóxi-4-metilfenila (0,30 g, 1,63 mmol) e fluoreto de césio (3,0 g, 3,26 mmols) em dimetoxietano (2 mL) e água (2 mL) foi purgada com um fluxo de nitrogênio durante 15 minutos antes da adição de diclorobis(trifenilfosfina)paládio (0,07 g, 0,1 mmol) e em seguida aquecida até a 85°C durante 2 horas. A mistura de reação foi diluída com água (15 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). Os extratos combinados foram lavados com salmoura, secados (sulfato de sódio) e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 33 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico (0,08 g, 0,2 mmol): ponto de fusão 95 a 96°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento no Exemplo 52.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 37): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,30 (d, 1H,), 7,19 (d, 1H,), 6,93 (s, 1H) 4,88 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,88 (s, 6H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(metilamino)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 38): ponto de fusão 148 a 149°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(metoxicarbonil)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 39): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,53 (d, 1H,). 7,37 (d, 1H,), 6,94 (s, 1H), 4,97 (bs, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 146 a 147°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-diflúor-fenil]piridina-2-carboxílico: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8,70 (s, 1H), 8,03 (bs, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,83 (d,6H,), 2,32 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(2,6-diflúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 134 a 136°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico: ponto de fusão 129 a 130°C.

Éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 40): ponto de fusão 144 a 144,5°C.

55. <u>Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-etoxifenil)-piridina-2-carboxílico</u> (Composto 41).

A uma solução de éster de metila do ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (0,5 g, 0,0013 mol) em metanol (10 mL) foi adicionado cloreto de acetila (1 mL) e a solução aquecida sob refluxo durante 1 hora. Água (2 mL) foi adicionada e o sólido resultante colecetado e secado para produzir éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-etóxi-fenil)piridina-2-carboxílico: ponto de fusão 154 a 156°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 55.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-

metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 42): ponto de fusão 141 a 142°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 43): ^{1}RMN ($CDCl_3$): δ 7,60 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,95 (bs, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 44): ponto de fusão 168 a 170°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 45): ponto de fusão 144 a 146°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3,4 metilenodioxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 46): ponto de fusão 139 a 141°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 47): ponto de fusão 129 a 130°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 48): ^{1}RMN ($CDCl_3$): 7,30 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 6,95 (s, 1H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 49): ponto de fusão 116 a 118°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dimetilamino)-2,6-difluorofenil]piridina-2-carboxílico (Composto 50): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,00 (dd, 1H,), 6,81 (s, 1H) 4,93 (bs, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,81 (d, 6H,).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,6-diflúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 51): espuma esbranquiçada, ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,83 (s, 1H), 6,74 (dd, 1H,), 4,88 (bs, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,84 (d, 3H,), 2,28 (s, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (Composto 52): ponto de fusão 154 a 155°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-(2-cloro-4-difluorometil-6-flúor-3-metóxi-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 53): LC/MS (m/z =

380).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometil-2,6-difluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 54): LC/MS (m/z = 383).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-(2-cloro-4,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 55): LC/MS (m/z = 348).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4,6-triflúor-3-metóxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 56): HPLC-MS (m/z = 346).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-6-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 57): HPLC-MS (m/z = 378).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 58): o HPLC-MS (m/z = 362).

4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico ácido, éster de metila (Composto 59): HPLC-MS (m/z = 376).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butóxi-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 60): LC/MS ESI (m/z = 386).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoroetil)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 61): LC/MS ESI (m/z = 360).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 62): LC/MS ESI (m/z = 380).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-flúor-1-etilfenil]piridina-2-carboxílico (Composto 63): LC/MS ESI (m/z = 362).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 64): ponto de fusão 120 a 122°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)fenil)-piridina-2-carboxílico (Composto 65): LC/MS ESI (m/z = 414).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoropropil)fenil]piridina-2-caraboxílico (Composto 66): ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,96 (dq, 1H), 4,90 (bs, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,05 (t, 3H).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)

piridina-2-carboxílico (Composto 67): ponto de fusão 163 a 164°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoximetoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 68): ponto de fusão 99°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-difluorometoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 69): ponto de fusão 164°C

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 70): LC/MS (m/z = 328).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-difluorometil-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 71): ponto de fusão 145 a 147°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-4-fluorometil-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 72): LC/MS (m/z = 342).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 73): ponto de fusão 128 a 130°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 74): ponto de fusão 145 a 146°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 75): LC/MS (m/z = 346).

Éster de metila do ácido 4-amino-6-(2-bromo-4-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (Composto 76): LC/MS (m/z = 405).

Éster de metila do ácido 4-amino-6-(4-bromo-2,6-diflúor-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (Composto 77): LC/MS (m/z = 407).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(3-difluorometil-2,4,6-trifluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 78): LC/MS (m/z = 366).

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-cloro-4-difluorometil-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 79): ponto de fusão 134 a 136°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-diflúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 80): ponto de fusão 158 a 159°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-ciclopropil-

2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 81): ponto de fusão 135 a 136,5°C.

Éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(2,2,2-trifluoroacetil)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 82): LC/MS (m/z = 410).

56. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metanossulfinil-fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 83) e éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metanossulfonilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 84).

A uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metiltiofenil)piridina-2-carboxílico (0,800 g, 2 mmols) em cloreto de metileno (20 mL) foi adicionado lentamente ácido peracético (32 por cento em ácido acético, 0,004 mol). A mistura de reação foi interrompida bruscamente com bissulfito de sódio (10 por cento em água, 20 mL) e extraída com cloreto de metileno (20 mL). A fase orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo sólido foi purificado através de cromatografia (acetato de etila a 15 por cento a 50 por cento em hexanos). A primeira fração foi éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metanossulfonilfenil)piridina-2-carboxílico (0,250 g, 0,7 mmol): ponto de fusão 108 a 110°C. A segunda fração foi éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metanossulfinilfenil)piridina-2-carboxílico (0,100 g, 0,03 mmol): ponto de fusão 122 a 124°C.

57. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-fluorometiltiofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 85).

A uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metiltiofenil)piridina-2-carboxílico (1,50 g, 4,1 mmols) em acetonitrila (40 mL) foi adicionado 1-clorometil-4-flúor-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2] octano-bis(tetrafluoroborato) (F-TEDA; agente de fluoração SELECTFLUOR®; 1,48 g, 8,2 mmols) e a solução foi agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Uma solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) foi adicionada à solução extraída com cloreto de metileno (2 x 50 mL). Os extratos combinados foram secados (sulfato de sódio) e concentrados e o resíduo

purificado através de cromatografia (acetato de etila a 20 por cento a 50 por cento em hexanos) para produzir éster de mentila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-fluorometil-tiofenil)piridina-2-carboxílico (0,09 g, 0,2 mmol): ponto de fusão 104 a 105°C.

58. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (Composto 86).

A uma solução de éster de mentila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (200 mg, 0,9 mmol) em etanol (5 mL) foi adicionado uma quantidade catalítica de tetraisopropóxido de titânio e a solução aquecida sob refluxo durante 2 horas. A solução foi resfriada e dividiu entre acetato de etila (10 mL) e água (10 mL) e a fase orgânica foi secada (sulfato de sódio) e concentrada. O resíduo foi passado por um tampão de sílica-gel (1:1 acetato de etila: hexano) para produzir éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (150 mg. 0,6 mmol): ponto de fusão 74 a 75°C.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 58.

Éster de 2-butóxi-etila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 87): LC/MS (m/z = 430).

Éster de butila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 88): LC/MS (m/z = 404).

Éster de butila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 89): LC/MS ESI (m/z = 402).

Éster de butila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-bromo-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 90): LC/MS ESI (m/z = 430).

Éster de butila do ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoroetil)fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 91): LC/MS ESI (m/z = 402).

Éster de 2-butóxi-etila ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 92): ponto de fusão 72 a 74°C.

59. Preparação de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico.

Um suspensão de 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-

metoxifenil)piridina (0,13 g, 0,33 mmol) em metanol (5 mL) foi tratada com hidróxido de sódio a 1N (1,7 mL) e agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. A solução foi diluída com água (15 mL) e acidificada com ácido hidrocloríco a 1N (1,7 mL) e o sólido coletado (0,095 g). A análise por ^{1}H RMN revelou o ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico e uma impureza. Este material foi empregado sem purificação adicional.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do exemplo 59.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,6-diflúor-3-metóxi-4-metilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 93): ponto de fusão 167 a 168°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-dimetilaminofenil) piridina-2-carboxílico (Composto 94): ponto de fusão 171 a 172°C.

60. Preparação de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 95).

Uma suspensão de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico em tetraidrofurano (10 mL) e metanol (3 mL) foi tratada com trimetilsilildiazometano (0,64 g, 0,28 mL de uma solução a 2M em hexanos) a temperatura ambiente. Depois de 1 hora a mistura de reação foi interrompida bruscamente com ácido acético (2 mL) e água (10 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 20 mL) e os extratos combinados secados (Na_2SO_4), e concentrados. O resíduo foi purificado através de cromatografia (acetato de etila 30 a 100 por cento em hexanos) para produzir éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-ciano-2,6-diflúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (0,083 g, 0,24 mmol): ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 7,15 (dd, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,98 (bs, 2H), 4,08 (d, 3h), 3,98 (s, 3H).

61. Preparação de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-(2,2-difluoroetóxi)fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 96).

Uma solução de éster de metila do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-(2,2-difluroetóxi)fenil)piridina-2-carboxílico (0,300 g, 0,0008 mol) em metanol (5 mL) e hidróxido de sódio (1N, 2 mL) foi aquecido 1 hora ao refluxo e em seguida acidificado para pH 3 (ácido hidrocloríco concentra-

do) e deixou resfriar. O sólido resultante foi coletado e secado para produzir ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-(2,2-difluoroetóxi)fenil)piridina-2-carboxílico (0,270 g, 0,0007 mol): ponto de fusão 183 a 184°C dec.

Os compostos seguintes foram preparados de acordo com o procedimento do Exemplo 61.

Ácido 4-amino-3-cloro-(2,4-diflúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 97): ponto de fusão 189 a 190°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 98): ponto de fusão 170 a172 dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 99): ponto de fusão 179 a 181°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 100): ponto de fusão 174 a -175°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 101): ^{1}RMN (DMSO-d_6): δ 13,80 (bs, 1H) 7,55 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-etoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 102): ponto de fusão 177 a 178°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 103): ponto de fusão 179 a 180°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metiltiofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 104): ^{1}RMN (DMSO-d_6) δ 13,80 (bs, 1H), 7,90 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (bs, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoximetilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 105): ponto de fusão 187 a 188°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-difluorometilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 106): ponto de fusão 182 a 183°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 107): ponto de fusão 177 a 178°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 108): ponto de fusão 202 a 203°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-etoxifenil)piridina-2-

carboxílico (Composto 109): ponto de fusão 178 a 179°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 110): ponto de fusão 187 a 188°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-5-dimetilamino-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico (Composto 111): ponto de fusão 180 a 181°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico (Composto 112): ponto de fusão 185 a 186°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxietoxifenil) piridina-2-carboxílico (Composto 113): ponto de fusão 169 a 170°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-fluorometilfenil) piridina-2-carboxílico (Composto 114): ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 8,00 (dt, 1H) 7,50 (dd, 1H), 6,90 (bs, 2H), 5,60 (dd, 1H).

Ácido 4-amino-3-cloro-5-flúor-6-(2-flúor-3,4-metilenodioxifenil) piridina-2-carboxílico (Composto 115): ponto de fusão 179 a 180°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenil] piridina-2-carboxílico (Composto 116): ponto de fusão 174 a 175°C

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(dimetilamino)fenil] piridina-2-carboxílico (Composto 117): ponto de fusão 177 a 178°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(metilamino)fenil] piridina-2-carboxílico (Composto 118): ponto de fusão 185 a 186°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2-flúor-3-metóxi-4-metilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 119): ponto de fusão 178 a 179°C.

Ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-flúor-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (Composto 120): ponto de fusão 176 a 177°C.

Ácido 4-amino-6-(4-bromo-2-cloro-3-metoxifenil)-3-cloropiridina-2-carboxílico (Composto 121): ponto de fusão 192 a 193°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-5-metoxifenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico (Composto 122): ponto de fusão 180 a -181°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico (Composto 123): ponto de fusão 178 a 179°C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-butóxi-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 124): ponto de fusão 157 a 158°C dec.

Ácido 4-amino-6-[2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)fenil]piridina-2-carboxílico (Composto 125): ponto de fusão 169 a 170°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-difluorometilfenil)piridina-2-carboxílico (Composto 126): ponto de fusão 182 a 183°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[2,4-dicloro-3-(1-flúor-1-metiletilfenil) piridina-3-carboxílico (Composto 127): ponto de fusão >250 °C.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-etil-2-fluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 128): ponto de fusão 192 a 193°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil) fenil)piridina-2-carboxílico (Composto 129): ponto de fusão 175 a 176°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-[4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoropropil)fenil] piridina-2-carboxílico (Composto 130): ponto de fusão 165 a 167°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,3,4-trifluorofenil)piridina-2-carboxílico (Composto 131): ponto de fusão. 178 a 179°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoximetoxifenil) piridina-2-carboxílico (Composto 132): ponto de fusão 159°C dec.

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2,6-diflúor-3-metoxifenil) piridina-2-carboxílico (Composto 133): LC/MS (m/z = 293).

Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-3-difluorometóxi-2-fluorofenil) piridina-2-carboxílico (Composto 134): ponto de fusão 179°C dec.

62. <u>Preparação sal de trietilamina do ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico</u> (Composto 135).

A solução de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (1,0 g, 3,1 mmols) em metanol (30 mL) foi adicionado trietilamina (10 mL) e a solução agitada a temperatura ambiente durante 1 hora e foi em seguida concentrada para produzir sal trietilamina dO ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-flúor-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico (1,1 g, 2,6 mmols): ^{1}RMN (DMSO-d_6): δ 7,60 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,00 (t, 6H), 1,15 (q, 9H).

O composto seguinte foi preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 62.

Sal de trietilamina do ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-

metoxifenil)piridina-2-carboxílico (Composto 136): ^{1}RMN (DMSO-d_6) δ 7,55 (d, 1H), 7,435 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,00 (t, 6H), 1,15 (q, 9H).

63. Preparação de Composições Herbicidas

Nas composições ilustrativas seguintes, partes e porcentagens são em peso.

CONCENTRADOS EMULSIFICÁVEIS

Formulação A

	% em peso
Composto 1	26,2
Polyglycol 26-3 Emulsificante não iônico - polímero de bloco de (disec-butil)-fenil-poli(oxipropileno) com (oxietileno). O conteúdo de polixietileno é de 12 mols.	5,2
Witconate P12-20 (Emulsificante aniônico - sulfonato de dodecilbenzeno de cálcio - 60 por cento em peso ativo)	5,2
Aromatic 100 (solvente aromático na faixa de xileno)	63,4

Formulação B

	% em peso
Composto 12	3,5
Sunspray 11N (óleo de parafina)	40,0
Polyglycol 26-3	19,0
Ácido oléico	1,0
Solvente aromático na faixa de xileno	36,5

Formulação C

	% em peso
Composto 14	13,2
Stepon C-65	25,7
Etomeen T/25	7,7
Etomeen T/15	18,0

Solvente aromático na faixa de xileno	35,4

Formulação D

	% em peso
Composto 18	30,0
Agrimer AI-10LC (emulsificante)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0

Formulação E

	% em peso
Composto 41	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsul DMAP 60 (espessante)	2,0
Emulsogen M (emulsificante)	8,0
Attagel 50 (auxiliar de suspensão)	2,0
Óleo de safra	76,0

Estes concentrados podem ser diluídos com água para produzir emulsões de concentrações adequadas para o controle de ervas daninhas.

PÓS UMECTÁVEIS

Formulação F

	% em peso
Composto 95	26,0
Polyglycol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO_2 hidratado precipitado)	17,0
Argila de Barden + inertes	51,0

Formulação G

	% em peso
Composto 101	62,4
Polyfon H (sal de sódio de sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (sulfonato de naftaleno de sódio)	4,0
Zeosyl 100	27,6

Formulação H

	% em peso
Composto 109	1,4
Kunigel V1 (veículo)	30,0
Stepanol Me Dry (umectante)	2,0
Tosnanon GR 31A (aglutinante)	2,0
Argila de Caulim NK-300 (carga)	64,6

O ingrediente ativo é aplicado aos veículos correspondentes e em seguida estes são misturados e moídos para produzir pós umectáveis de umectabilidade e poder de suspensão excelentes. Diluindo-se estes pós umectáveis com água é possível obter suspensões de concentrações adequadas para o controle de ervas daninhas.

GRÂNULOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA

Formulação I

	% em peso
Composto 63	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Argila de caulinita	48,0

O ingrediente ativo é adicionado à sílica hidratada que é em seguida misturado com os outros ingredientes e moídos para um pó. O pó é aglomerado com água e peneirado para fornecer grânulos na faixa de malha -10 a +60. Dispersando-se estes grânulos em água é possível obter suspensões de concentrações adequadas para o controle de ervas daninhas.

GRÂNULOS

Formulação J

	% em peso
Composto 114	5,0
Celetom MP-88	95,0

O ingrediente ativo é aplicado em um solvente polar como N-metil pirrolidinona, cicloexanona, gama-butirolactona etc. ao veículo Celetom

MP 88 ou a outros veículos adequados. Os grânulos resultantes podem ser aplicados à mão, aplicador de grânulos, avião, etc. a fim de controlar ervas daninhas.

Formulação K

	% em peso
Composto 117	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de Zinco	2,0
Argila de Barden	87,0

Todos os materiais são misturados e moídos para um pó e em seguida água é adicionada e a mistura de argila é agitada até que uma pasta seja formada. A mistura é extrusada através de uma matriz para fornecer grânulos de tamanho adequado.

Líquidos Solúveis em Água

Formulação L

	% em peso
Composto 136	3,67
Tampão de pH de monoetanolamina	0,5
Água	95,83

O ingrediente ativo é dissolvido em uma quantidade adequada de água e a monoetanolamina adicional é adicionada como um tampão. Um tensoativo solúvel em água pode ser adicionado. Outros auxiliares podem ser incorporados para melhorar as propriedades físicas, químicas e/ou de formulação.

64. Avaliação de Atividade Herbicida Após o Surgimento

Sementes ou nozes pequenas das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas em mistura de plantio Sun Gro MetroMix® 306, que tipicamente tem um pH de 6,0 a 6,8 e um conteúdo de matéria orgânica de 30 por cento, em potes plásticos com uma área de superfície de 64 centímetros quadrados. Quando necessário assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico

ou físico foi aplicado. As plantas foram cultivadas durante 7 a 21 dias em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 15 horas a qual foi mantida a 23 a 29°C durante o dia e 22 a 28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas suspensas de 1000 watts de haleto de metal quando necessário. As plantas foram empregadas para teste quando elas atingiram a primeira ou segunda verdadeira fase de folhagem.

Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto de teste foi colocada em um frasco de vidro de 25 mL e foi dissolvida em 4 mL de uma mistura de 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e sulfóxido de dimetila (DMSO) para obter-se soluções concentradas de matéria-prima. Quando o composto de teste não dissolveu facilmente, a mistura foi aquecida e/ou sonicada. As soluções concentradas de matéria-prima obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Atplus 411F, e tensoativo Triton® X-155 em uma relação de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter-se soluções de spray contendo as taxas de aplicação mais altas. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por diluição em série de 12 mL da solução de taxa alta em uma solução contendo 2 mL de mistura de 97:3 (v/v) de acetona e sulfóxido de dimetila (DMSO) e 10 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Atplus 411F, e tensoativo Triton X-155 em uma relação de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 (v/v) para obter-se taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta. As exigências do composto são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Os compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilha Mandel aéreo equipado com bicos 8002E calibrados para liberarem 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metro quadrado a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de cobertura das plantas. As plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o absoluto solvente.

As plantas tratadas e as plantas de controle foram colocadas em

uma estufa como descrito acima e regadas através de subirrigação para impedir a eliminação dos compostos de teste. Depois de 14 dias, a condição das plantas de teste quando comparada com a das plantas não tratadas foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa.

Aplicando-se a análise de unidade de probabilidade bem-aceita como descrito por J. Berkson em Journal of the American Statistical Society, 48, 565 (1953) e por D. Finney em "Probit Analysis" Cambridge University Press (1952), os dados acima referidos podem ser empregados para calcular os valores de GR_{50} e GR_{80}, que estão definidos como fatores de redução do crescimento que correspondem à dose eficaz de herbicida exigida para matar ou controlar 50 por cento ou 80 por cento, respectivamente, de uma planta-alvo.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 1.

Tabela 1.

Controle após o surgimento de ervas daninhas.

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
1	140	85	100	100
2	140	85	90	80
3	140	100	100	80
4	140	100	100	85
5	140	100	35	90
6	140	90	100	95
7	140	100	90	95
8	140	80	100	95
9	140	85	100	100
10	140	90	100	100
11	140	90	95	80

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
12	140	100	100	100
13	140	100	100	90
14	140	100	100	100
15	140	100	100	100
16	140	100	100	100
17	140	100	100	100
25	140	100	100	100
26	140	100	100	100
27	140	100	90	100
28	140	100	100	95
29	140	95	40	98
30	140	100	90	95
32	140	60	80	50
33	140	95	95	90
36	140	100	100	100
37	140	100	100	100
38	140	100	100	100
39	140	90	75	95
40	140	95	95	100
41	140	95	85	98
42	140	100	100	100
43	140	100	100	100
44	140	100	100	100
45	140	100	80	95
46	140	100	100	95
47	140	100	100	100
48	101	98	80	85
49	140	100	80	90
50	140	100	100	100

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
51	140	100	100	100
52	140	100	100	95
53	140	70	80	95
54	140	100	100	100
55	140	100	100	90
56	140	100	100	100
57	140	100	100	100
58	140	100	100	100
59	140	100	90	90
60	140	55	90	90
61	140	100	100	100
62	140	100	100	100
63	140	100	100	100
64	140	95	100	100
65	140	95	100	90
66	140	90	100	95
67	140	100	100	100
68	140	95	100	100
69	140	100	100	100
70	140	100	100	100
71	140	100	80	85
72	140	100	20	80
73	140	90	100	100
74	140	100	90	100
75	140	100	95	95
76	140	100	100	100
77	140	100	100	100
78	140	90	100	100
79	140	95	90	100

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
80	140	100	100	95
81	140	100	100	95
82	140	100	100	95
83	140	90	85	85
84	140	80	75	70
85	140	100	95	100
86	140	100	100	100
87	140	100	100	100
90	140	100	85	100
91	140	95	100	100
92	140	100	100	100
93	140	100	100	100
94	140	100	100	100
95	140	100	85	90
96	140	50	100	90
97	140	65	85	80
98	140	90	70	80
99	140	80	90	90
100	140	100	100	100
101	140	100	100	100
102	140	80	85	95
103	140	95	100	100
104	140	85	80	80
105	140	95	98	85
106	140	90	100	90
107	140	100	80	90
108	140	100	100	95
110	140	80	90	85
112	140	100	100	100

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
114	140	95	85	95
115	140	100	100	100
116	140	80	90	100
117	140	100	100	100
118	140	100	100	100
119	140	100	100	95
120	140	100	90	95
121	140	100	95	90
123	140	100	100	100
126	140	90	100	100
127	140	90	100	100
129	140	85	95	90
130	140	80	95	95
131	140	100	100	100
134	140	95	100	90

ABUTH = folha aveludada (*Abutilon theophrasti*)

AMARE = anserina de raiz vermelha (*Amaranthus retroflexus*)

CHEAL = ançarinha-branca (*Chenopodium album*).

65. Avaliação de Atividade Herbicida Pré-Surgimento

Sementes das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas em uma matriz de solo preparada por misturação de uma terra argilosa (43 por cento de lodo, 19 por cento de argila, e 38 por cento de areia, com um pH de 8,1 e um conteúdo de matéria orgânica de 1,5 por cento) e areia em uma relação de 70 para 30. A matriz de solo foi acomodada em potes plásticos com uma área de superfície de 113 centímetros quadrados. Quando necessário assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado.

Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto de teste foi colocada em um frasco de vidro de

25 mL e foi dissolvida em 6 mL de uma mistura de 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e DMSO para obter-se soluções concentradas de matéria-prima. Quando o composto de teste não dissolveu facilmente, a mistura foi aquecida e/ou sonicada. As soluções de matéria-prima obtidas foram diluídas com 18 mL de uma solução aquosa a 0,1 por cento v/v de tensoativo Tween® 20 para obter-se soluções de *spray* contendo a taxa de aplicação mais alta. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por diluição em série de 12 mL da solução de taxa alta em uma solução contendo 3 mL de mistura de 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e DMSO e 9 mL da solução aquosa a 0,1 por cento v/v do tensoativo Tween® 20 para obter-se taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta. As exigências do composto são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Os compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilha Mandel aéreo equipado com bicos 8002E calibrados para liberarem 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metro quadrado a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da superfície do solo. As plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o absoluto solvente.

Os potes tratados e os potes de controle foram colocados em uma estufa mantida com um fotoperíodo aproximado de 15 horas e temperaturas de 23 a 29°C durante o dia e 22 a 28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas suspensas de 1000 watts de haleto de metal quando necessário. A água foi adicionada através de irrigação máxima. Depois de 20 a 22 dias, a condição das plantas de teste que germinaram e cresceram quando comparada com a das plantas não tratadas que surgiram e cresceram foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa ou nenhum surgimento.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 2.

Tabela 2.

Controle Pré-Emergente de Ervas Daninhas.

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
1	140	80	100	90
3	140	98	100	95
10	280	40	50	80
12	140	100	100	100
14	140	100	100	100
15	140	60	100	100
16	140	90	100	100
26	140	10	10	90
27	140	100	100	90
41	140	80	50	90
42	140	100	100	100
43	140	98	100	100
44	140	95	30	95
49	140	100	100	99
50	140	100	100	100
52	140	100	100	90
58	140	100	100	100
59	140	90	100	60
62	140	100	100	100
63	140	100	100	100
64	140	80	100	100
70	140	100	100	100
74	140	100	95	95
77	140	100	100	100
82	140	90	100	100
93	140	100	100	100
94	140	100	100	100

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem		
		ABUTH	AMARE	CHEAL
95	140	90	90	90
96	140	20	70	40
99	140	100	100	95
100	140	100	100	100
101	140	100	100	100
102	140	85	95	0
103	123	90	100	100
104	140	100	100	80
105	140	100	100	95
108	140	90	100	90
110	140	100	40	40
111	140	35	100	100
112	140	100	100	100
113	140	0	0	55
115	140	100	100	100
116	140	100	100	75
121	140	100	100	100
122	140	100	100	100
123	140	100	100	100
125	140	100	100	100
131	140	90	100	100

ABUTH = folha aveludada (*Abutilon theophrasti*)

AMARE = anserina de raiz vermelha (*Amaranthus retroflexus*)

CHEAL = ançarinha-branca (*Chenopodium album*).

66. Avaliação de Atividade Herbicida em Arroz de Alagado Transplantado

Sementes de ervas daninhas ou nozes pequenas das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas em terra encharcada (lama) preparada por mistura de uma terra mineral não esterilizada (28 por cento de lodo, 18 por cento de argila, e 54 por cento de areia, com um pH de 7,3 a 7,8

e um conteúdo de matéria orgânica de 1,0 por cento) e água a uma relação de 100 kg de terra para 19 L de água. A lama preparada foi distribuída em alíquotas de 250 mL em potes plásticos não perfurados de 480 mL com uma área de superfície de 91,6 centímetros quadrados deixando um topo livre de 3 centímetros em cada pote. Sementes de arroz foram plantadas em mistura de plantio Sun Gro MetroMix® 306, que tipicamente tem um pH de 6,0 a 6,8 e um conteúdo de matéria orgânica de 30 por cento, em bandejas de tampa de plástico. Mudas na segunda ou terceira fase de crescimento de folhas foram transplantadas em 650 mL de lama contidos em potes plásticos não perfurados de 960 mL com uma área de superfície de 91,6 centímetros quadrados 4 dias antes da aplicação de herbicida. O alagado foi criado enchendo-se o topo livre de 3 centímetros dos potes com água. Quando necessário assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram cultivadas durante 4 a 14 dias em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 14 horas a qual foi mantida a 29°C durante o dia e 26°C durante a noite. Nutrientes foram adicionados tais como Osmocote (17:6:10, N:P:K + nutrientes secundários) a 2 g por pote. Água foi adicionada em uma base regular para manter a inundação do alagado, e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas suspensas de 1000 watts de haleto de metal quando necessário. As plantas foram empregadas para teste quando elas atingiram a segunda ou terceira verdadeira fase de folhagem.

Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto de teste foi colocada em um frasco de vidro de 120 mL e foi dissolvida em 20 mL de acetona para obter-se soluções concentradas de matéria-prima. Quando o composto de teste não dissolveu facilmente, a mistura foi aquecida e/ou sonicada. As soluções concentradas de matéria-prima obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa contendo Tween 20 a 0,01 por cento (v/v). Taxas de aplicação de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta foram obtidas por injeção de uma quantidade adequada da solução de matéria-prima na camada aquosa do alagado. Plantas de controle foram tratadas da mesma maneira com o absoluto sol-

vente.

As plantas tratadas e as plantas de controle foram colocadas em uma estufa como descrito acima e água foi adicionada quando necessário para manter a inundação do alagado. Depois de 3 semanas a condição das plantas de teste quando comparada com a das plantas de controle foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 3.

Tabela 3.

Atividade Herbicida em Arroz Transplantado.

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem				
		ORYSA	ECHCG	MOOVA	CYPDI	SCPJU
4	17,5	0	0	100	95	70
5	70	0	20	100	100	90
7	70	10	100	100	100	85
17	35	0	70	100	100	90
27	17,5	0	45	100	100	99
38	70	0	50	100	100	95
41	17,5	10	50	100	100	90
42	17,5	5	40	100	100	90
44	70	0	50	90	100	95
46	35	0	20	100	100	100
52	70	0	60	99	100	95
58	17,5	0	30	100	100	50
61	35	0	80	100	100	100
70	70	0	45	100	95	95
77	35	0	70	100	100	99
86	70	10	25	100	100	95
88	70	10	100	100	100	100
89	70	0	85	100	100	90
90	17,5	0	30	100	100	90

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem				
		ORYSA	ECHCG	MOOVA	CYPDI	SCPJU
91	35	0	99	100	100	99
92	17,5	0	40	100	99	90
100	17,5	10	30	100	100	80
103	70	10	40	100	100	95
120	35	0	40	100	100	95
125	70	5	100	100	100	100
135	17,5	10	30	100	100	85
136	35	0	15	100	100	80

ORYSA = arroz (*Orysa sativa* var. Japonica)

ECHCG = *Echinochloa brutos-galli*

SCPJU = *Scirpus juncoides*

CYPDI = *Cyperus difformis*

MOOVA = *Monochoria vaginalis.*

67. Avaliação de Atividade Herbicida Após o Surgimento em Safras de Cereais

Sementes das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas em mistura de plantio Sun Gro MetroMix® 306, que tipicamente tem um pH de 6,0 a 6,8 e um conteúdo de matéria orgânica de 30 por cento, em potes plásticos com uma área de superfície de 103,2 centímetros quadrados. Quando necessário assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram cultivadas durante 7 a 36 dias em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 14 horas a qual foi mantida a 18°C durante o dia e 17°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas suspensas de 1000 watts de haleto de metal quando necessário. As plantas foram empregadas para teste quando elas atingiram a segunda ou terceira verdadeira fase de folhagem.

Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto de teste foi colocada em um frasco de vidro de 25 mL e foi dissolvida em 8 mL de uma mistura de 97:3 v/v de acetona e

DMSO para obter-se soluções concentradas de matéria-prima. Quando o composto de teste não dissolveu facilmente, a mistura foi aquecida e/ou sonicada. As soluções concentradas de matéria-prima obtidas foram diluídas com 16 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton® X-77 em uma relação de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v para obter-se soluções de *spray* contendo as taxas de aplicação mais altas. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por diluição em série de 12 mL da solução de taxa alta em uma solução contendo 4 mL de mistura de 97:3 v/v de acetona e DMSO e 8 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton X-77 em uma relação de 48,5:39,0:10,0:1,5:1,0:0,02 v/v para obter-se taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta. As exigências do composto são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Os compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilha Mandel aéreo equipado com bicos 8002E calibrados para liberarem 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metro quadrado a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de cobertura das plantas. As plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o absoluto.

As plantas tratadas e as plantas de controle foram colocadas em uma estufa como descrito acima e regadas através de subirrigação para impedir a eliminação dos compostos de teste. Depois de 20 a 22 dias, a condição das plantas de teste quando comparada com a das plantas de controle foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 4.

Tabela 4.

Controle Após o Surgimento de Várias Ervas Daninhas Chaves em Safras de Cereais

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem					
		TRZAS	HORVS	GALAP	LAMPU	PAPRH	VERPE
1	35	5	10	85	80	80	50
14	35	0	0	90	95	95	65
16	17,5	10	10	95	100	95	95
17	17,5	0	0	80	100	100	99
26	70	0	10	80	95	95	40
27	17,5	5	5	99	100	100	50
36	70	5	0	95	99	99	50
38	17,5	5	0	85	95	100	99
42	17,5	5	5	99	100	99	60
43	70	0	5	65	99	85	30
44	35	10	5	65	99	90	60
45	17,5	0	0	90	100	90	80
50	70	0	0	95	100	95	60
51	35	0	0	95	70	100	30
56	70	0	10	100	99	100	95
58	17,5	0	0	100	100	99	60
61	17,5	10	0	85	99	90	75
65	35	15	5	85	95	90	40
70	17,5	0	0	99	100	99	60
71	17,5	0	0	95	95	95	50
73	70	0	0	95	99	95	60
77	17,5	0	0	99	100	99	65
87	17,5	0	0	100	100	100	50
90	17,5	0	10	99	100	95	25
91	17,5	20	10	90	100	60	45
92	17,5	0	0	99	100	95	30
100	17,5	10	5	90	100	95	65
101	70	10	5	60	99	100	60

Composto Nº	Taxa (g ai/ha)	Controle em Porcentagem					
		TRZAS	HORVS	GALAP	LAMPU	PAPRH	VERPE
103	35	0	0	60	95	100	75
120	17,5	0	0	80	95	95	50
133	17,5	0	0	100	99	100	70
135	17,5	0	0	90	100	100	60

TRZAS = trigo (*Triticum aestivum*)

HORVS = cevada (*Hordeum vulare*)

GALAP = *Galium aparine*

LAMPU = *Lamium purpureum*

PAPRH = *Papaver rhoeas*

VERPE = *Veronica pérsica.*

68. Avaliação da Proteção Herbicida Após o Surgimento em Safras de Cereais

Sementes das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas em mistura de plantio Sun Gro MetroMix® 306, que tipicamente tem um pH de 6,0 a 6,8 e um conteúdo de matéria orgânica de 30 por cento, em potes plásticos com uma área de superfície de 103,2 centímetros quadrados. Quando necessário assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram cultivadas durante 7 a 36 dias em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 14 horas a qual foi mantida a 18°C durante o dia e 17°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas suspensas de 1000 watts de haleto de metal quando necessário. As plantas foram empregadas para teste quando elas atingiram a segunda ou terceira verdadeira fase de folhagem.

Os tratamentos consistiram no composto 42 e cloquintocete-mexila sozinhos e em combinação. Quantidades pesadas foram colocadas em em frascos de vidro de 25 mL e dissolvidas em um volume de 97:3 v/v de acetona/DMSO para obter-se 9 mg ai/mL de soluções de matéria-prima. Quando o composto de teste não dissolveu facilmente, a mistura foi aqueci-

da e/ou sonicada. As soluções concentradas de matéria-prima foram diluídas a 3 mg ai/mL com a adição de 2 volumes de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton® X-77 em uma relação de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v. Uma solução de diluição foi preparada por misturação de 1 volume de 97:3 v/v de acetona/DMSO e 2 volumes de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton® X-77 em uma relação de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v. As exigências do composto são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Soluções de *spray* de misturas de cloquintocete-mexila e composto 42 foram preparadas por adição das soluções de matéria-prima à quantidade adequada de solução de diluição para formar 12 mL de solução de *spray* com ingredientes ativos a relações de 1:1, 1:2, e 1:4 (herbicida:protetor). Os compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilha Mandel aéreo equipado com bicos 8002E calibrados para liberarem 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metro quadrado a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de cobertura das plantas. As plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o absoluto solvente.

As plantas tratadas e as plantas de controle foram colocadas em uma estufa como descrito acima e regadas através de subirrigação para impedir a eliminação dos compostos de teste. Depois de 3 semanas a condição das plantas de teste quando comparada com a das plantas não tratadas foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa.

A equação de Colby foi empregada para determinar os efeitos herbicidas esperados das misturas (Colby, S.R. 1967. Calculation of the synergistic and antagonistic response of herbicide combinations. Weeds 15:20-22.).

A equação seguinte foi empregada para calcular a atividade es-

perada de misturas contendo dois ingredientes ativos, A e B:

Esperado = A + B - (A x B/100)

A = eficácia observada do ingrediente ativo A na mesma concentração qaundo empregado na mistura.

B = eficácia observada do ingrediente ativo B na mesma concentração quando empregado na mistura.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 5.

Tabela 5.

Proteção de dano herbicida em safras de cereais

Aplicação		Controle em Porcentagem							
Taxa (g ai/ha)		TRZAS		HORVW		GALAP		PAPRH	
Composto Nº 42	Cloquinto-cete-mexila	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
35	0	35	--	0	--	99	--	100	--
70	0	40	--	15	--	100	--	100	--
0	35	0	--	0	--	0	--	0	--
0	70	0	--	0	--	0	--	0	--
0	140	0	--	0	--	0	--	0	--
0	280	0	--	0	--	0	--	0	--
35	35	0	35	0	0	100	99	100	100
35	70	0	35	0	0	100	99	100	100
35	140	0	35	0	0	100	99	100	100
70	70	0	40	0	15	100	100	100	100
70	140	0	40	0	15	100	100	100	100
70	280	0	40	0	15	100	100	100	100

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo primaveral)

HORVW = *Hordeum vulgare* (cevada de inverno)

GALAP = *Galium aparine*

PAPRH = *Papaver rhoeas*

Ob = valores observados

Ex = valores calculados, esperados.

69. Avaliação da Atividade Herbicida de Misturas Após o Surgimento em Safras de Cereais

Sementes das espécies de plantas de teste desejadas foram plantadas foram criadas como descrito em "Avaliação da Proteção Herbicida Após o Surgimento em Safras de Cereais" (seção 37).

Os tratamentos consistiram no composto (como listado nas Tabelas 6 e 7), fluroxipir metileptil éster (MHE), e sal de monoetanolamina de clopiralida (MEA) sozinhos ou em combinação. Quantidades pesadas foram colocadas em frascos de vidro de 25 mL e dissolvidas em um volume de 97:3 v/v de acetona/DMSO para obter-se 4,5 mg ai/mL de soluções de matéria-prima. quando o composto experimental não dissolveu facilmente, a mistura foi aquecida e/ou sonicada. As soluções concentradas de matéria-prima foram diluídas para 1,5 mg ai/mL com a adição de 2 volumes de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton® X-77 em uma relação de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v. Uma solução de diluição foi preparada por misturação de 1 volume de 97:3 v/v de acetona/DMSO e 2 volumes de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de safra Agri-dex, e tensoativo Triton® X-77 em uma relação de 64,7:26,0:6,7:2,0:0,7:0,01 v/v. As exigências do composto são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Soluções de *spray* de fluroxipir MHE, MEA de clopiralida, e misturas compostos experimentais foram preparadas por adição das soluções de matéria-prima à quantidade adequada de solução de diluição para formar 12 mL de solução de *spray* com ingredientes ativos em combinações bi- e tridirecionais. Os compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilha Mandel aéreo equipado com bicos 8002E calibrados para liberarem 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metro quadrado a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da cobertura média das planta. As plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o absoluto solvente.

As plantas tratadas e as plantas de controle foram colocadas em

uma estufa como descrito acima e regadas através de subirrigação para impedir a eliminação dos compostos de teste. Depois de 3 semanas a condição das plantas de teste quando comparada com a das plantas de controle foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a matança completa.

A equação de Colby foi empregada para determinar os efeitos herbicidas esperados das misturas (Colby, S.R. 1967. Calculation of the synergistic and antagonistic response of herbicide combinations. Weeds 15:20-22).

A equação seguinte foi empregada para calcular a atividade esperada de misturas contendo dois ingredientes ativos, A e B:

Esperado = A + B - (A x B/100)

A = eficácia observada do ingrediente ativo A na mesma concentração como empregado na mistura.

B = eficácia observada do ingrediente ativo B na mesma concentração como empregado na mistura.

A equação seguinte foi empregada para calcular a atividade esperada de misturas contendo três ingredientes ativos, A, B, e C:

Esperado = A + B + C - (A x B + B x C + A x C)/100 +
(A x B x C)/10000

A = eficácia observada do ingrediente ativo A na mesma concentração como empregado na mistura.

B = eficácia observada do ingrediente ativo B na mesma concentração como empregado na mistura.

C = eficácia observada do ingrediente ativo C na mesma concentração como empregado na mistura.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de plantas testadas, e resultados são dados na Tabela 6 e Tabela 7.

Tabela 6. Proteção e atividade sinérgica de combinações herbicidas.

Taxa de aplicação (g ai/ha)					Controle em Porcentagem					
					TRZAS		HORVW		MATCH	
Composto Nº 93	Composto Nº 74	Composto Nº 58	Fluroxipir MHE	MEA de Clopiralida	Ob	Ex	Ob	Ex	Ob	Ex
0	0	0	0	35	0	--	0	--	20	--
0	0	0	35	0	0	--	0	--	0	--
0	0	0	35	35	0	0	0	0	25	20
35	-	-	0	0	15	--	10	--	45	--
35	-	-	35	35	0	15	0	10	85	56
-	35	-	0	0	25	--	0	--	10	--
-	35	-	35	35	10	25	0	0	80	28
-	-	35	0	0	35	--	15	--	0	--
-	-	35	35	35	30	35	10	15	70	20

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo primaveral)

HORVW = *Hordeum vulgare* (cevada de inverno)

MATCH = *Matricaria chamomilla*

MHE = metil heptil éster

MEA = sal de monoetanolamina

Ob = valores observados

Ex = valores calculados, esperados.

Tabela 7.

Proteção e atividade sinérgica de combinações herbicidas.

Composto Nº 42	Taxa de Aplicação (g ai/ha) MEA de Clopiralida	Fluroxipir MHE	Controle em Porcentagem TRZAS Ob	TRZAS Ex	HORVW Ob	HORVW Ex	MATCH Ob	MATCH Ex
35	0	0	30	--	25	--	50	--
70	0	0	45	--	30	--	60	--
0	35	0	0	--	0	--	5	--
0	70	0	0	--	0	--	40	--
0	0	35	0	--	0	--	0	--
0	0	70	0	--	0	--	0	--
0	35	35	0	0	0	0	20	5
0	70	70	0	0	0	0	20	40
35	35	0	25	30	15	30	99	52
70	70	0	40	45	25	30	100	76
35	0	35	30	30	15	25	0	50
70	0	70	35	45	20	30	90	60
35	35	35	30	30	15	25	70	52
70	70	70	30	45	25	30	99	76
35	70	35	20	30	15	25	99	70
35	35	70	10	30	15	25	99	52
70	35	35	30	45	25	30	70	62

TRZAS = *Triticum aestivum* (trigo primaveral)

HORVW = *Hordeum vulgare* (cevada de inverno)

MATCH = *Matricaria chamomilla*

MHE = metil heptil éster

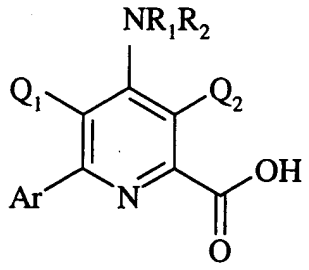
MEA = sal de monoetanolamina

Ob = valores observados

Ex = valores calculados, esperados.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula I



I

em que

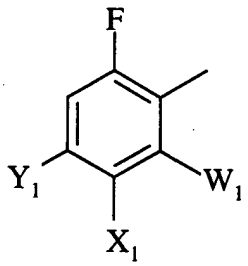
Q_1 representa H ou F;

Q_2 representa um halogênio com a condição que quando Q_1 for H então Q_2 é Cl ou Br;

R_1 e R_2 representam H, C_1-C_6 alquila, C_3-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, hidróxi, C_1-C_6 alcóxi, amino, C_1-C_6 acila, C_1-C_6 carboalcóxi, C_1-C_6 alquilcarbamila, C_1-C_6 alquilsulfonila, C_1-C_6 triaquilsilila ou C_1-C_6 fosfonila de dialquila ou R_1 e R_2 considerados juntos com N representam um anel saturado de 5 ou 6 membros; e

Ar representa um grupo arila polissubstituído selecionado do grupo que consiste em

a)



em que

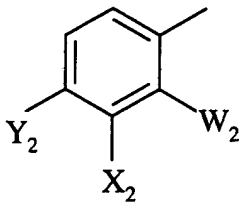
W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN, ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa $-O(CH_2)_nO-$, em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_4 alquila;

b)



em que

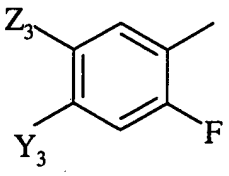
W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam $-O(CH_2)_nO-$, em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila; e

c)



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou $-CF_3$;

Z_3 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila;

e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico.

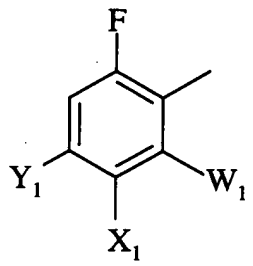
2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que R_1 e R_2 representam H.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q_1 representa H.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q_2 representa Cl.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Q_1 representa H e Q_2 representa Cl.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar representa



em que

W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN, ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa $-O(CH_2)_nO-$, em que n = 1 ou 2; e

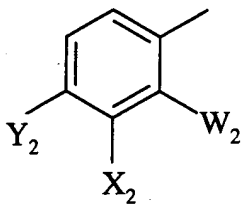
R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_4 alquila.

7. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que W_1 representa Cl ou F.

8. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que X_1 representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila ou $-NR_3R_4$.

9. Composto de acordo com a reivindicação 6, em que Y_1 representa Cl, Br ou $-CF_3$.

10. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar representa



em que

W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

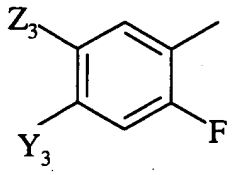
Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam $-O(CH_2)_nO-$ em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila.

11. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que X_2 representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila ou $-NR_3R_4$.

12. Composto de acordo com a reivindicação 10, em que Y_2 representa Cl, Br ou $-CF_3$.

13. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que Ar representa



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou $-CF_3$;

Z_3 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila.

14. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que Y_3 representa Cl, Br ou -CF_3.

15. Composto de acordo com a reivindicação 13, em que Z_3 representa C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 haloalquila ou -NR_3R_4.

16. Composição herbicida compreendendo uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1, em mistura com um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável.

17. Método de controle de vegetação indesejável que compreende contactar a vegetação ou o local desta com aplicação ao solo, para impedir o surgimento de vegetação, de uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1.

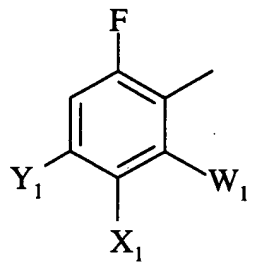
18. Composto da fórmula

ArL

em que

Ar representa um grupo arila polissubstituído selecionado do grupo que consiste em

a)



em que

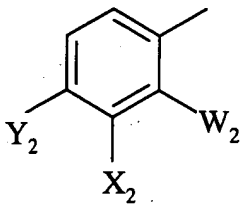
W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, -NR_3R_4 ou acetila ou propionila fluorada;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN, ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa -$O(CH_2)_nO$-, em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_4 alquila;

b)



em que

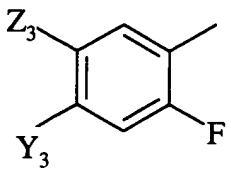
W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, -NO_2, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -NR_3R_4 ou acetila ou propionila fluorada;

Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam -$O(CH_2)_nO$-em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila; e

c)



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou -CF_3;

Z_3 representa F, Cl, -CN, -NO_2, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -NR_3R_4 ou acetila ou propionila fluorada; e

R_3 e R_4 independentemente representam H, ou C_1-C_6 alquila; e

L representa um grupo de saída selecionado do grupo que consiste em Cl, Br, I e trifluorometanossulfonato.

19. Composto de acordo com a reivindicação 18, selecionado do grupo que consiste em:

3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenol;
3-Bromo-2-flúor-6-trifluorometilfenol;
3-Bromo-2-cloro-6-fluorofenol;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoxibenzeno;
1-Bromo-4-cloro-3-etóxi-2-fluorobenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-isopropropoxibenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(2-metoxietóxi)benzeno;
1-Bromo-2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilbenzeno;
1-Bromo-2,4-dicloro-3-etoxibenzeno;
1-Bromo-3-butóxi-4-cloro-2-fluorobenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoximetoxibenzeno;
1-Bromo-2-cloro-4-flúor-3-metoxibenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometoxibenzeno;
1-Bromo-4-cloro-3-(2,2-difluoroetóxi)-2-fluorobenzeno;
1-Bromo-2,4-dicloro-3-(2,2-difluoroetóxi)benzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(metiltio)benzeno;
1-Bromo-2,4-dicloro-3-(metiltio)benzeno;
1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-etanol;
3-Bromo-2,4-diclorobenzaldeído;
1-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-1-etanol;
1-Bromo-4-cloro-3-etil-2-flúor-benzeno;
1-(3-Bromo-6-cloro-2-flúor-fenil)-2,2,2-trifluoroetanona;
1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-1-propanol;
2-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2-propanol;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-difluorometilbenzeno;
1-Bromo-2,4-dicloro-3-difluorometilbenzeno;
1-Difluorometil-3-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno;
N-Pivaloil-2-bromo-4-cloro-3-metoxianilina;
2-Bromo-4-cloro-1-iodo-3-metoxibenzeno;
4-Cloro-2,6-diflúor-5-metil-1-iodobenzeno;
2-Cloro-4-difluorometil-3-metóxi-1-iodobenzeno;
1-Cloro-2-difluorometil-3,5-diflúor-4-iodobenzeno;

1-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-2,2,2-trifluoroetanol;
3-Flúor-4-iodo-2-metoxifenilmetanol;
1-Bromo-4-cloro-3-fluorometil-2-fluorobenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-flúor-1-metiletil)benzeno;
1-Bromo-2,4-dicloro-3-(1-fluoroetil)benzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoroetil)benzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-(1-fluoropropil)benzeno;
2-Flúor-4-fluorometil-1-iodo-3-metoxibenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metoximetilbenzeno;
1-Bromo-4-cloro-2-flúor-3-metilbenzeno;
3-Bromo-6-cloro-2-fluorobenzonitrila;
3-Bromo-2-flúor-6-clorobenzamida;
3-Bromo-6-cloro-2-fluoroanilina;
3-Bromo-2,6-dicloroanilina;
N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N, N-dimetilamina;
N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N, N-dietilamina;
N-(3-Bromo-2,6-diclorofenil)-N, N-dimetilamina;
N-(3-Bromo-6-cloro-2-fluorofenil)-N-metilamina;
1, 3-Diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno;
3,5-Diflúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila;
N-(6-Cloro-2,4-diflúor-3-iodofenil)-N,N-dimetilamina;
1,3-Dicloro-5-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno;
1,3-Diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno;
2,3-Diflúor-4-iodobenzonitrila;
3-Cloro-1-difluorometil-5-fluro-4-iodo-2-metoxibenzeno;
2-Etóxi-1,3-diflúor-4-iodobenzeno;
1,3-Diflúor-2-iodo-4-metóxi-5-metilbenzeno;
3,5 Diflúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila;
1-Cloro-3,5-diflúor-4-iodo-2-metoxibenzeno;
1-Cloro-2-etóxi-3,5-diflúor-4-iodobenzeno;
3-Flúor-4-iodo-2-metoxibenzonitrila;

3-Flúor-4-iodo-2-metoxibenzaldeído;

3-Cloro-4-iodo-2-metoxianilina;

1-Bromo-3-cloro-4-iodo-2-metoxibenzeno;

(6-Cloro-2,4-diflúor-3-iodofenil)dimetilamina;

2,4,6-Triflúor-3-iodobenzonitrila;

1-Bromo-3,5-diflúor-4-iodo-2-metoxibenzeno;

1,3-Dicloro-5-flúor-4-iodo-2-metoxibenzeno;

6-Cloro-2,4-diflúor-3-iodobenzaldeído;

1-Bromo-2,4-diflúor-5-metoxibenzeno; e

2-Cloro-4,6-diflúor-1-iodo-3-metoxibenzeno.

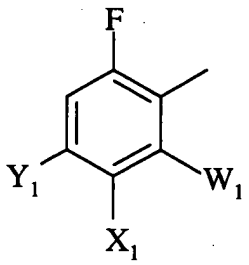
20. Composto da fórmula

ArMetal

em que

Ar representa um grupo arila polissubstituído selecionado do grupo que consiste em

a)



em que

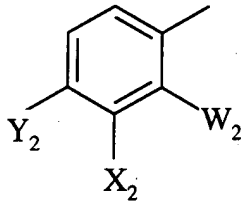
W_1 representa halogênio;

X_1 representa F, Cl, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_1 representa C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila, halogênio ou -CN, ou, quando X_1 e Y_1 são considerados juntos, representa $-O(CH_2)_nO-$, em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_4 alquila;

b)



em que

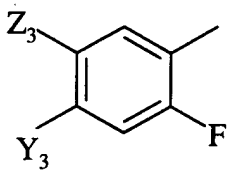
W_2 representa F ou Cl;

X_2 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, -CN, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada;

Y_2 representa halogênio, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 haloalquila ou -CN, ou, quando W_2 representa F, X_2 e Y_2 considerados juntos representam $-O(CH_2)_nO-$, em que n = 1 ou 2; e

R_3 e R_4 independentemente representam H ou C_1-C_6 alquila; e

c)



em que

Y_3 representa halogênio, -CN ou $-CF_3$;

Z_3 representa F, Cl, -CN, $-NO_2$, C_1-C_4 alquila, C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alquiltio, C_1-C_4 alquilsulfinila, C_1-C_4 alquilsulfonila, C_1-C_4 haloalquila, C_1-C_4 haloalcóxi, C_1-C_4 alquila substituída por C_1-C_4 alcóxi, C_1-C_4 alcóxi substituído por C_1-C_4 alcóxi, $-NR_3R_4$ ou acetila ou propionila fluorada; e

R_3 e R_4 independentemente representam H, ou C_1-C_6 alquila; e

Metal representa haleto de Mg, haleto de Zn, tri(C_1-C_4 alquil)estanho, lítio, cobre, ou $B(OR_8)(OR_9)$, onde R_8 e R_9 são, independente um do outro, hidrogênio, C_1-C_4 alquila, ou quando considerados juntos formam um grupo etileno ou propileno.

21. Composto de acordo com a reivindicação 20, selecionado do

grupo que consiste em:

2-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-5-metoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-metoximetilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-isopropoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-difluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-fluorometilfenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

4-[1,3,2]-Dioxaborinan-2-il-3-flúor-2-metoxibenzonitrila;

2-(4-Cloro-2-flúor-3-metoxietoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(2,4-Dicloro-3-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-[4-Cloro-2-flúor-3-(2,2-difluoroetoxifenil]-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(4-Cloro-2-flúor-5-etoxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

2-(2,4-Dicloro-3-(metiltio)fenil)-[1,3,2]dioxaborinano;

Ácido 2-flúor-3,4-metilenodioxifenilborônico;

Ácido 2-flúor-3-metóxi-4-metilfenilborônico;

Ácido 4-bromo-2-flúor-3-metoxifenilborônico;

2-(2-Flúor-3,4-metilenodioxifenil)-[1,3,2]-dioxaborinano;

Ácido 4-cloro-3-(dietilamino)-2-fluorofenilborônico;

Ácido 2,4-dicloro-3-dimetilaminofenilborônico;

Ácido 2-cloro-4-flúor-3-metoxifenilborônico;

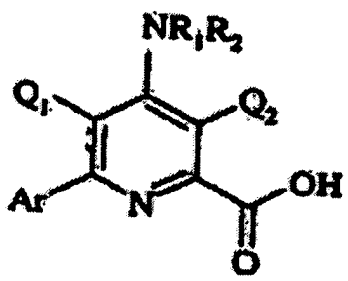
[3-cloro-2-flúor-3-(4,4,5,5-tetrametil-{1,3,2}dixoborolan-2-il)-fenil metila;

Estanano de (2-flúor-3-metóxi-4-trifluorometilfenil)trimetila;

Estanano de (3-butóxi-4-cloro-2-fluorofenil)trimetila; e

Estanano de 4-cloro-2-flúor-3-(1-flúor-1-metiletil)trimetila.

PI0706398-9



I

PI0706398-9

RESUMO

Patente de Invenção: **"6-(ARIL POLISSUBSTITUÍDO)-4-AMINOPICOLINATOS E SEU USO COMO HERBICIDAS".**

A presente invenção refere-se a ácidos 4-aminopicolínicos que têm substituintes de arila tri e tetrassubstituída na posição 6, e seus derivados de amina e ácido, que são herbicidas potentes que demonstram um amplo espectro de controle de ervas daninhas.