



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

(11) PI 0812027-7 B1



(22) Data do Depósito: 27/05/2008

(45) Data de Concessão: 12/06/2018

(54) Título: COMPOSTO, PROCESSO PARA PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO, MÉTODO DE CONTROLAR GRAMAS DE ERVAS DANINHAS EM SAFRAS DE PLANTAS ÚTEIS E COMPOSIÇÃO HERBICIDA.

(51) Int.Cl.: C07C 49/747; A01N 35/06

(30) Prioridade Unionista: 29/05/2007 GB 07 10223.9

(73) Titular(es): SYNGENTA LIMITED

(72) Inventor(es): CHRISTOPHER JOHN MATHEWS; MATTHEW BRIAN HOSTON; ALAN JOHN DOWLING; LEE CHALLINOR; JAMES NICHOLAS SCUTT; MANGALA GOVENKAR

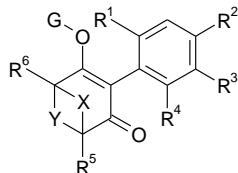
**COMPOSTO, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM COMPOSTO,
MÉTODO DE CONTROLAR GRAMAS DE ERVAS DANINHAS EM SAFRAS
DE PLANTAS ÚTEIS E COMPOSIÇÃO HERBICIDA**

A presente invenção refere-se a novas dionas cíclicas herbicidamente ativas, e derivados destas, aos processos para sua preparação, às composições compreendendo aqueles compostos, e a seu uso no controle de ervas daninhas, especialmente em safras de plantas úteis, ou inibição do crescimento da planta.

As dionas cíclicas tendo ação herbicida são descritas, por exemplo, nas US 4.175.135 e US 4.209.532.

As novas dionas bicíclicas, e os derivados das mesmas, tendo propriedades de inibição do crescimento e herbicida já foram descobertas.

A presente invenção, consequentemente, refere-se aos compostos de fórmula I



(I),

em que

R^1 é metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, ciclopropila, halometila, haloetila, halogênio, vinila, etinila, metóxi, etóxi, halometóxi ou haloetóxi,

R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, halogênio, C₁-C₆ alquila, C₁-C₆haloalquila, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalcóxi, C₂-C₆alquenila, C₂-C₆haloalquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₆ alquenilóxi, C₃-C₆ haloalquenilóxi, C₃-C₆ alquinilóxi, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquilsulfina, C₁-C₆ alquilsulfonila, C₁-C₆ alquilsulfonilóxi, C₁-C₆ haloalquilsulfonilóxi, ciano, nitro, fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída,

R^4 é hidrogênio, metila, etila, *n*-propila, *iso*-propila, halometila, haloetila, halogênio, vinila, etinila, metóxi, etóxi, halometóxi ou haloetóxi,

R^5 e R^6 são independentemente hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆

alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ haloalquila, C₂-C₆ haloalquenila, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₆ alquenilóxi, C₃-C₆ haloalquenilóxi, C₃-C₆ alquinilóxi, C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₄ alquiltio C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilsulfina, C₁-C₄ alquilsulfina C₁-C₄ alquila, 5 C₁-C₄ alquilsulfonila, C₁-C₄ alquilsulfonila C₁-C₄ alquila, hidróxi-C₁-C₄ alquila, C₁-C₆ haloalcóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ alquenilóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ haloalquenilóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ alquinilóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₆ cianoalquila, C₁-C₆ cianoalcóxi, C₁-C₄cianoalcóxi C₁-C₄alquila, hidróxi, C₁-C₆ alquilcarbonil, carbóxi, C₁-C₆ alcoxcarbonila, C₁-C₆ alquilaminocarbonila, di-C₁-C₆ alquilcarbonila, tri(C₁-10 C₄alquil)silila ou tri(C₁-C₄alquil)sililóxi,

X é C₁-C₃alquíleno opcionalmente substituído,

Y é C₁-C₃alquíleno opcionalmente substituído ou C₂-C₃ alqueníleno opcionalmente substituído

e

15 G é hidrogênio, um metal de álcali, metal alcalino-terroso, sulfônio, amônio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ alquenila, C₃-C₆alquinila, ou um grupo de latenciação.

Nas definições de substituinte dos compostos de fórmula I, os radicais alquila e as porções alquila de alcóxi, alquilsulfonila etc. tendo de 1 a 6 20 átomos de carbono são preferivelmente metila, etila bem como propila, butila, pentila e hexila, na forma de seus isômeros retos ou ramificados.

Os radicais alquenila e alquinila tendo 2 a 6 átomos de carbono podem ser retos ou ramificados e podem conter mais do que 1 ligação dupla ou tripla. Exemplos são vinila, alila, propargila, butenila, butinila, pentenila e 25 pentinila.

Os grupos cicloalquila adequados contêm de 3 a 6 átomos de carbono e são por exemplo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclo-hexila. Ciclopropila, ciclopentila e ciclo-hexila são preferidos.

Os halogênios preferidos são flúor, cloro e bromo.

30 Unidades de C₁-C₃ alquíleno substituído e C₂-C₃ alqueníleno substituído representam cadeias de carbono saturadas e insaturadas que podem

ser substituídas uma vez ou mais do que uma vez por substituintes tais como C₁-C₆ alquila, C₁-C₆ haloalquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ haloalquenila, C₂-C₆ alquinila, C₃-C₇ cicloalquila, C₃-C₇ cicloalquil C₁-C₄ alquila, C₅-C₇ cicloalquenila, C₅-C₇ cicloalquenil C₁-C₄ alquila, fenil C₁-C₄ alquila, fenil C₁-C₄ alquila substituída, 5 heteroaril C₁-C₄ alquila e heteroaril C₁-C₄ alquila substituída, heterociclilC₁-C₄alquila e heterociclil C₁-C₄ alquila substituída, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ haloalcóxi, C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcóxi C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₆alquiltio, C₁-C₄ alquiltioC₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilsulfinila, C₁-C₄ alquilsulfinil C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilsulfonila, C₁-C₄ alquilsulfonil C₁-C₄ alquila, 10 halo, ciano, C₁-C₆ cianoalquila, C₁-C₆ cianoalcóxi, hidróxi, C₃-C₆ alquenilóxi, C₃-C₆ haloalquenilóxi, C₃-C₆ alquinilóxi, fenóxi, fenóxi substituído, heteroarilóxi, heteroarilóxi substituído, heterociclilóxi, heterociclilóxi substituído, fenilC₁-C₄alcóxi, fenilC₁-C₄ alcóxi substituído, heteroaril C₁-C₄ alcóxi, heteroaril C₁-C₄ alcóxi substituído, heterociclilC₁-C₄ alcóxi, heterociclil C₁-C₄ alcóxi substituído, 15 hidróxi-C₁-C₄ alquila, C₁-C₆ haloalcóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ alquenilóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ haloalquenilóxi C₁-C₄ alquila, C₃-C₆ alquinilóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilcarbonilóxi C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcoxicarbonil C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilaminocarbonilóxi C₁-C₄ alquila, di-C₁-C₄ alquilaminocarbonilóxi C₁-C₄ alquila, fenóxi C₁-C₄ alquila, fenóxi C₁-C₄ alquila substituída, heteroarilóxi C₁-C₄ 20 alquila, heteroarilóxi C₁-C₄ alquila substituída, heterociclilóxi C₁-C₄ alquila, heterociclilóxi C₁-C₄ alquila substituída, fenil C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alquila substituída, heteroaril C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄alquila, heteroarilC₁-C₄alcóxi C₁-C₄ alquila substituída, heterociclil C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄ alquila, heterociclil C₁-C₄ alcóxi C₁-C₄alquila substituída, C₁-C₆ cianoalcóxi C₁-C₄ 25 alquila, tri(C₁-C₄alquil)sililóxi C₁-C₄alquila, carbóxi, C₁-C₄ alquilcarbonila, C₁-C₄ alcoxicarbonila, amidocarbonila, C₁-C₄ alquilaminocarbonila, di-C₁-C₄ alquilaminocarbonila, fenilaminocarbonila, fenilaminocarbonila substituída, heteroarilaminocarbonila, heteroarilcarbonila substituída, C₁-C₄ alquilcarbonilóxi, C₁-C₄ alcoxicarbonilóxi, C₁-C₆ alquilaminocarbonilóxi, diC₁-C₄ 30 alquilaminocarbonilóxi, C₁-C₆ alquilaminotiocarbonilóxi, fenilcarbonilóxi, fenilcarbonilóxi substituído, heteroarilcarbonilóxi, heteroarilcarbonilóxi substituído,

heterociclicarbonilóxi, heterociclicarbonilóxi substituído, amino, C₁-C₄ alquilcarbonilamino, C₁-C₄ aloxicarbonilamino, (C₁-C₄alquiltio)carbonilamino, C₁-C₄ alcoxitiocarbonilamino, C₁-C₄ alquil(tiocarbonil)amino, C₁-C₄ alquilaminocarbonilamino, di-C₁-C₄ alquilaminocarbonilamino,
 5 fenilcarbonilamino, fenilcarbonilamino substituído, heteroarilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino substituído, fenoxicarbonilamino, fenoxicarbonilamino substituído, fenilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino substituído, C₁-C₄ alquilsulfonilamino, C₁-C₄ haloalquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, fenilsulfonilamino substituído, C₁-C₄ alquilcarbonilamino C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ 10 aloxicarbonilamino C₁-C₄alquila, (C₁-C₄alquiltio)carbonilamino C₁-C₄alquila, C₁-C₄ alcoxitiocarbonilamino C₁-C₄ alquila, C₁-C₄alquil(tiocarbonil)amino C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquilaminocarbonilamino C₁-C₄ alquila, di-C₁-C₄alquilaminocarbonilamino C₁-C₄ alquila, fenilcarbonilamino C₁-C₄ alquila, fenilcarbonilamino C₁-C₄ alquila substituída, heteroarilcarbonilamino C₁-C₄ 15 alquila, heteroarilcarbonilamino C₁-C₄ alquila substituída, fenoxicarbonilamino C₁-C₄ alquila, fenoxicarbonilamino C₁-C₄ alquila substituída, fenilaminocarbonilamino C₁-C₄ alquila, fenilaminocarbonilamino C₁-C₄ alquila substituída, C₁-C₄ alquilsulfonilamino C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ haloalquilsulfonilamino C₁-C₄ alquila, fenilsulfonilamino C₁-C₄ alquila, fenilsulfonilamino C₁-C₄ alquila substituída, tri(C₁-C₄alquil)silila, tri(C₁-C₄ alquil)sililóxi,
 20 fenila e fenila substituída, heteroarila e heteroarila substituída, heterociclica e heterociclica substituída. Preferivelmente, os grupos C₁-C₃ alquíleno e C₂-C₃alqueníleno X e Y são não-substituídos, ou são substituídos uma vez ou duas vezes por C₁-C₄alquila, C₁-C₄alcóxi, C₁-C₄alcóxi C₁-C₄ alquila, halogênio ou hidróxi.

Onde dois substituintes preferivelmente adjacentes estão presentes nos grupos C₁-C₃ alquíleno e C₂-C₃ alqueníleno estes substituintes podem adicionalmente ligarem-se para formar um anel saturado de 3 a 7 membros, o qual pode opcionalmente conter um ou mais heteroátomos selecionados de 30 oxigênio, enxofre ou nitrogênio, ou podem formar um anel insaturado de 5 a 7 membros, o qual pode opcionalmente conter um ou mais heteroátomos que são

selecionados de oxigênio, enxofre ou nitrogênio. Os anéis preferidos que são formados são anéis de dioxolano, opcionalmente substituídos uma ou duas vezes por C₁-C₃ alquila.

Exemplos preferidos de heteroarilas são tienila, furila, pirrolila, 5 isoxazolila, oxazolila, isotiazolila, tiazolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, piridila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, oxadiazolila e tiadiazolila, e, onde apropriado, N-óxidos e sais dos mesmos.

Estas heteroarilas bem como os anéis fenila podem ser substituídos por um ou mais substituintes, onde os substituintes preferidos podem ser 10 selecionados de C₁-C₄alquila, C₂-C₄ alquenila, C₂-C₄ alquinila, C₁-C₄ haloalquila, C₃-C₇ cicloalquila, C₅-C₇ cicloalquenila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ haloalquiltio, C₁-C₄ alquilsulfinila, C₁-C₄ haloalquilsulfinila, C₁-C₄ alquilsulfonila, C₁-C₄ haloalquilsulfonila, flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro, hidróxi-C₁-C₄ alquila, formila, carbóxi, C₁-C₄ alquilcarbonila, C₁-C₄ 15 alcoxicarbonila, amidocarbonila, C₁-C₄ alquilaminocarbonila, di-C₁-C₄ alquilaminocarbonila, amino, C₁-C₄ alquilcarbonilamino, C₁-C₄ alcoxicarbonilamino, C₁-C₄ alquilaminocarbonilamino, diC₁-C₄ alquila- 20 minocarbonilamino, C₁-C₄ alquilsulfonilamino, C₁-C₄ haloalquilsulfonilamino, C₁-C₄ alquilsulfonilóxi e C₁-C₄ haloalquilsufonilóxi e são preferivelmente selecionados de C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alcóxi, C₁-C₄ haloalcóxi, halo, ciano e nitro, especialmente C₁-C₂ alquila, C₁-C₂ alcóxi, C₁-C₂ haloalcóxi, flúor, cloro e ciano.

O grupo G denota hidrogênio, um cátion de metal de álcali tal como sódio ou potássio, cátion de metal alcalino-terroso tal como cálcio, cátion de sulfônio (preferivelmente -S(C₁-C₆ alquil)₃⁺) ou cátion de amônio (preferivelmente 25 -NH₄⁺ ou -N(C₁-C₆ alquil)₄⁺), ou C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ alquenila ou C₃-C₆ alquinila ou um grupo de latenciação.

O grupo de latenciação G é preferivelmente selecionado de C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ haloalquila, fenil C₁-C₈ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, 30 C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), heteroaril C₁-C₈ alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser

substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfínila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), C₃-C₈ alquenila, C₃-C₈ haloalquenila, C₃-C₈ alquinila, C(X^a)-R^a, C(X^b)-X^c-R^b, C(X^d)-N(R^c)-R^d, -SO₂-R^e, -P(X^e)(R^f)-R^g ou CH₂-X^f-R^h em que X^a, X^b, X^c, X^d,

5 X^e e X^f são independentemente um do outro oxigênio ou enxofre;

R^a é H, C₁-C₁₈ alquila, C₂-C₁₈ alquenila, C₂-C₁₈ alquinila, C₁-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₁-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquilC₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅

10 alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfínil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxcarbonil C₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-

15 C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₆ trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfínila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), heteroaril C₁-C₅ alquila, (em que a heteroarila pode opcionalmente ser

20 substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfínila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), C₂-C₅ haloalquenila, C₃-C₈ cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarila ou heteroarila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila,

25 C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro,

R^b é C₁-C₁₈ alquila, C₃-C₁₈ alquenila, C₃-C₁₈ alquinila, C₂-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₂-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅

30 alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfínil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila,

C₁-C₅ alquilcarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxcarbonil C₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₆ trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfina, C₁-C₃ alquilsulfona, halogênio, ciano, ou por nitro), heteroaril C₁-C₅ alquila, (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfina, C₁-C₃ alquilsulfona, halogênio, ciano, ou por nitro), C₃-C₅ haloalquenila, C₃-C₈ cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarila ou heteroarila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro,

R^c e R^d são cada qual independentemente um do outro hidrogênio, C₁-C₁₀ alquila, C₃-C₁₀ alquenila, C₃-C₁₀ alquinila, C₂-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₁-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquilC₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfinaC₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxcarbonil C₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₂-C₅ alquilaminoalquila, C₃-C₆ trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfina, C₁-C₃ alquilsulfona, halogênio, ciano, ou por nitro), heteroaril C₁-C₅ alquila, (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfina, C₁-C₃ alquilsulfona, halogênio, ciano, ou por nitro), C₂-C₅ haloalquenila, C₃-C₈

cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarila ou heteroarila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarilamino ou heteroarilamino substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, dieteroarilamino ou dieteroarilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, fenilamino ou fenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, difenilamino ou difenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, amino, C₁-C₃ alquilamino, C₁-C₃ dialquilamino, C₁-C₃ alcóxi ou C₃-C₇ cicloalquilamino, di-C₃-C₇ cicloalquilamino ou C₃-C₇ cicloalcóxi ou R^c e R^d podem ligar-se para formar um anel de 3 a 7 membros, opcionalmente contendo um heteroátomo selecionado de o ou S e opcionalmente substituído por 1 ou 2 grupos C₁-C₃alquila.

R^e é C₁-C₁₀ alquila, C₂-C₁₀ alquenila, C₂-C₁₀ alquinila, C₁-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₁-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfinil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxcarbonil C₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₆trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), heteroaril C₁-C₅alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), C₂-C₅

haloalquenila, C₃-C₈ cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarila ou heteroarila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano, amino ou por nitro, heteroarilamino ou heteroarilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, dieteroarilamino ou dieteroarilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, fenilamino ou fenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano, nitro, amino, 10 difenilamino, ou difenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, ou C₃-C₇ cicloalquilamino, diC₃-C₇ cicloalquilamino ou C₃-C₇ cicloalcóxi, C₁-C₁₀ alcóxi, C₁-C₁₀ haloalcóxi, C₁-C₅ alquilamino ou C₂-C₈ dialquilamino

R^f e R^g são cada qual independentemente um do outro C₁-C₁₀ alquila, C₂-C₁₀ alquenila, C₂-C₁₀ alquinila, C₁-C₁₀ alcóxi, C₁-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₁-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfinil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil 20 C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxicarbonil C₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₂-C₅ alquilaminoalquila, C₃-C₆ trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a 25 fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), heteroaril C₁-C₅ alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano, ou por nitro), C₂-C₅ haloalquenila, C₃-C₈ cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ 30

alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, heteroarila ou heteroarila substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, heteroarilamino ou heteroarilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro, dieteroarilamino ou dieteroarilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, fenilamino ou fenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, amino, hidroxila, difenilamino, ou difenilamino substituído por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, ou C₃-C₇ cicloalquilamino, diC₃-C₇ cicloalquilamino ou C₃-C₇ cicloalcóxi, C₁-C₁₀ haloalcóxi, C₁-C₅ alquilamino ou C₂-C₈ dialquilamino, benzilóxi ou fenóxi, em que os grupos benzila e fenila podem sucessivamente ser substituídos por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, halogênio, ciano ou nitro, e

R^h é C₁-C₁₀ alquila, C₃-C₁₀ alquenila, C₃-C₁₀ alquinila, C₁-C₁₀ haloalquila, C₁-C₁₀ cianoalquila, C₁-C₁₀ nitroalquila, C₂-C₁₀ aminoalquila, C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₇ cicloalquil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquenilóxi C₁-C₅ alquila, C₃-C₅ alquinilóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquiltio C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfinil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilsulfonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ alquilidenoaminóxi C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilC₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alcoxicarbonilC₁-C₅ alquila, aminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₂-C₈ dialquilaminocarbonil C₁-C₅ alquila, C₁-C₅ alquilcarbonilamino C₁-C₅ alquila, N-C₁-C₅ alquilcarbonil-N-C₁-C₅ alquilamino C₁-C₅ alquila, C₃-C₆ trialquilsilil C₁-C₅ alquila, fenil C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), heteroaril C₁-C₅ alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalcóxi, C₁-C₃ alquiltio, C₁-C₃ alquilsulfinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), fenóxi C₁-C₅ alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃ alquila, C₁-

C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilsulfinila, C_1-C_3 alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), heteroarilóxi C_1-C_5 alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, C_1-C_3 alquiltio, C_1-C_3 alquilsulfinila,

5 C_1-C_3 alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), C_3-C_5 haloalquenila, C_3-C_8 cicloalquila, fenila ou fenila substituída por C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, halogênio ou por nitro, ou heteroarila, ou heteroarila substituída por C_1-C_3 alquila, C_1-C_3 haloalquila, C_1-C_3 alcóxi, C_1-C_3 haloalcóxi, halogênio, ciano ou por nitro.

10 Em particular, o grupo de latenciação G é um grupo $-C(X^a)-R^a$ ou $-C(X^b)-X^c-R^b$, e os significados de X^a , R^a , X^b , X^c e R^b são como acima definidos.

Preferivelmente, G denota hidrogênio, um metal de álcali ou metal alcalino-terroso, onde hidrogênio é particularmente preferido.

15 Os grupos de latenciação G são selecionados para permitir sua remoção por um ou uma combinação de processos bioquímicos, químicos ou físicos para fornecer os compostos de fórmula I onde G é H antes, durante ou após a aplicação às plantas ou área a ser tratadas. Exemplos dos mesmos processos incluem clivagem enzimática, hidrólise química e fotólise. Os compostos carregando tais grupos G podem oferecer certas vantagens, tal como 20 penetração melhorada da cutícula das plantas tratadas, tolerância aumentada das safras, estabilidade ou compatibilidade melhorada nas misturas formuladas contendo outros herbicidas, protetores de herbicida, reguladores do crescimento da planta, fungicidas ou inseticidas, ou lixiviação reduzida nos solos.

25 Em um grupo preferido de compostos de fórmula I, R^1 é metila, etila, halogênio, halometila, vinila, etinila ou halometóxi. Mais preferivelmente, R^1 é metila ou etila, especialmente etila.

É também preferido que R^1 é $-OCHF_2$ ou $-CF_3$.

Preferivelmente, R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída.

30 Mais preferivelmente, R^2 e R^3 são independentemente hidrogênio, fenila ou fenila substituída por C_1-C_2 alquila, C_1-C_2 haloalquila, C_1-C_2 alcóxi, C_1-

C_2 haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano, heteroarila ou heteroarila substituída por C_1 - C_2 alquila, C_1 - C_2 haloalquila, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano.

5 Heteroarilas preferidas são tienila, piridila, pirimidinila, pirazolila e tiazolila.

É particularmente preferido, que R^2 seja hidrogênio e R^3 seja fenila ou fenila substituída por C_1 - C_2 alquila, C_1 - C_2 haloalquila, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano.

10 Preferivelmente, R^4 é hidrogênio, metila, etila, vinila ou etinila e, mais preferivelmente, R^4 é hidrogênio, metila ou etila.

Preferivelmente, R^5 é hidrogênio, C_1 - C_4 alquila, C_1 - C_4 alcóxi ou C_1 - C_4 alcóxi C_1 - C_4 alquila e, mais preferivelmente, R^5 é hidrogênio ou metila, especialmente hidrogênio.

15 Preferivelmente, R^6 é hidrogênio ou metila e, mais preferivelmente, R^6 é hidrogênio.

Preferivelmente, X é opcionalmente C_1 - C_2 alquíleno substituído.

Mais preferivelmente, X é metíleno, etíleno, metíleno substituído por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi ou C_1 - C_3 alcóxi C_1 - C_3 alquila ou etíleno substituído por C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi ou C_1 - C_3 alcóxi C_1 - C_3 alquila.

20 Mais preferivelmente, X é metíleno ou etíleno.

Preferivelmente, Y é opcionalmente C_1 - C_2 alquíleno substituído ou opcionalmente C_2 alqueníleno substituído.

25 Mais preferivelmente, Y é C_1 - C_2 alquíleno ou C_1 - C_2 alquíleno substituído por halogênio, hidroxila, ciano, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi ou C_1 - C_3 alcóxi C_1 - C_3 alquila, C_2 alqueníleno ou C_2 alqueníleno substituído por halogênio, hidroxila, ciano, C_1 - C_3 alquila, C_1 - C_3 alcóxi ou C_1 - C_3 alcóxi C_1 - C_3 alquila, em particular etíleno ou eteníleno.

Em um grupo muito preferido de compostos de fórmula I, R^1 é metila ou etila,

30 R^2 é hidrogênio, R^3 é fenila ou fenila substituída por C_1 - C_2 alquila, C_1 - C_2 alcóxi, C_1 - C_2 haloalquila, C_1 - C_2 haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano, R^4 é

hidrogênio, R⁵ é hidrogênio, R⁶ é hidrogênio, X é metileno, Y é etileno e G é hidrogênio.

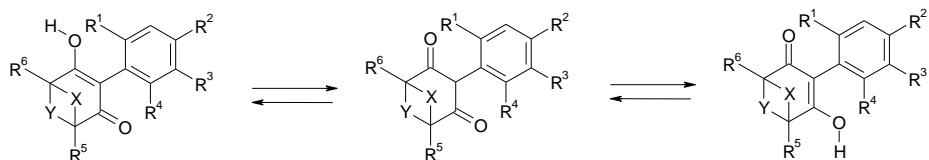
A invenção refere-se também aos sais que os compostos de fórmula I são capazes de formar com as aminas, metal de álcali e bases de metal 5 alcalino-terroso ou bases de amônio quaternárias.

Entre os hidróxidos de metal de álcali e metal alcalino-terroso como formadores de sal, menção especial deve ser feita aos hidróxidos de lítio, sódio, potássio, magnésio e cálcio, porém especialmente os hidróxidos de sódio e potássio. Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção também incluem 10 hidratos que podem ser formados durante a formação de sal.

Exemplos de aminas adequadas para formação de sal de amônio incluem amônia bem como C₁-C₄hidroxialquilaminas, C₂-C₄alcoxialquilaminas e C₁-C₁₈alquilaminas primárias, secundárias e terciárias por exemplo metilamina, etilamina, n-propilamina, isopropilamina, os quatro isômeros de butilamina, n-15 amilamina, isoamilamina, hexilamina, heptilamina, octilamina, nonilamina, decilamina, pentadecilamina, hexadecilamina, heptadecilamina, octadecilamina, metiletilamina, metilisopropilamina, metil-hexilamina, metilnonilamina, metilpentadecilamina, metiloctadecilamina, etilbutilamina, etilheptilamina, etiloctilamina, hexilheptilamina, hexiloctilamina, dimetilamina, dietilamina, di-n-20 propilamina, di-isopropilamina, di-n-butilamina, di-n-amilamina, di-isoamilamina, diexilamina, dieptilamina, dioctilamina, etanolamina, n-propanolamina, isopropanolamina, N,N-dietanolamina, N-etylpropanolamina, N-butiletanolamina, alilamina, n-but-2-enilamina, n-pent-2-enilamina, 2,3-dimetilbut-2-enilamina, dibut-2-enilamina, n-hex-2-enilamina, propilenodiamina, trimetilamina, 25 trietilamina, tri-n-propilamina, tri-isopropilamina, tri-n-butilamina, tri-isobutilamina, tri-sec-butilamina, tri-n-amilamina, metoxietilamina e etoxietilamina; aminas heterocíclicas, por exemplo piridina, quinolina, isoquinolina, morfolina, piperidina, pirrolidina, indolina, quinuclidina e azepina; arilaminas primárias, por exemplo anilinas, metoxianilinas, etoxianilinas, o-, m- e 30 p-toluidinas, fenilenodiaminas, benzidinas, naftilaminas e o-, m- e p-cloroanilinas; porém especialmente trietilamina, isopropilamina e di-isopropilamina.

Bases de amônio quaternárias preferidas adequadas para formação de sal correspondem, por exemplo, à fórmula $[N(R_a R_b R_c R_d)]OH$ em que R_a , R_b , R_c e R_d são cada qual independentemente dos outros C₁-C₄alquila. Outras bases de tetraalquilamônio adequadas com outros ânions podem ser obtidas, por 5 exemplo, por reações de permuta de ânion.

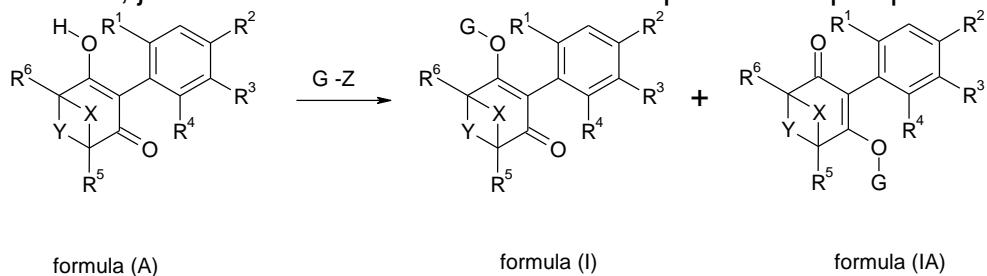
Dependendo da natureza dos substituintes, os compostos de fórmula I podem existir em diferentes formas isoméricas. Quando G é hidrogênio, por exemplo, os compostos de fórmula I podem existir em diferentes formas tautoméricas.



10 Esta invenção abrange todos tais isômeros e tautômeros e misturas dos mesmos em todas as proporções. Também, quando os substituintes contêm ligações duplas, os cis- e trans-isômeros podem existir. Estes isômeros, também, estão dentro do escopo dos compostos de fórmula I reivindicados.

Um composto de fórmula I em que G é C₁-C₈ alquila, C₂-C₈ 15 haloalquila, fenilC₁-C₈alquila (em que a fenila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, C₁-C₃alquiltio, C₁-C₃alquilsufinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), heteroarilC₁-C₈alquila (em que a heteroarila pode opcionalmente ser substituída por C₁-C₃alquila, C₁-C₃haloalquila, C₁-C₃alcóxi, C₁-C₃haloalcóxi, C₁-20 C₃alquiltio, C₁-C₃alquilsufinila, C₁-C₃ alquilsulfonila, halogênio, ciano ou por nitro), C₃-C₈ alquenila, C₃-C₈ haloalquenila, C₃-C₈ alquinila, C(X^a)-R^a, C(X^b)-X^c-R^b, C(X^d)-N(R^c)-R^d, -SO₂-R^e, -P(X^e)(R^f)-R^g ou CH₂-X^f-R^h onde X^a, X^b, X^c, X^d, X^e, X^f, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g e R^h são como acima definidos pode ser preparado tratando-se um composto de fórmula (A), o qual é um composto de fórmula I em 25 que G é H, com um reagente G-Z, em que G-Z é agente de alquilação tal como um haleto de alquila (a definição de haletos de alquila inclui haletos de C₁-C₈ alquila simples tal como iodeto de metila e iodeto de etila, haletos de alquila substituídos tais como alquil éteres de clorometila, Cl-CH₂-X^f-R^h, em que X^f é oxigênio, e sulfetos de alquila de clorometila Cl-CH₂-X^f-R^h, em que X^f é enxofre),

um sulfonato de C₁-C₈ alquila, ou um sulfato de di-C₁-C₈-alquila, ou com um haleto de C₃-C₈ alquenila, ou com um haleto de C₃-C₈ alquinila, ou com um agente de acilação tal como um ácido carboxílico, HO-C(X^a)R^a, em que X^a é oxigênio, um cloreto de ácido, Cl-C(X^a)R^a, em que X^a é oxigênio, ou anidrido de ácido, [R^aC(X^a)]₂O, em que X^a é oxigênio, ou um isocianato, R^cN=C=O, ou um cloreto de carbamoila, Cl-C(X^d)-N(R^c)-R^d (em que X^d é oxigênio e com a condição de que nem R^c nem R^d seja hidrogênio), ou tiocarbamoila (X^d)-N(R^c)-R^d (em que X^d é enxofre e com a condição de que nem R^c nem R^d seja hidrogênio) ou um cloroformiato, Cl-C(X^b)-X^c-R^b, (em que X^b e X^c são oxigênio), ou um 5 clorotioformiato Cl-C(X^b)-X^c-R^b (em que X^b é oxigênio e X^c é enxofre), ou um cloroditioformiato Cl-C(X^b)-X^c-R^b, (em que X^b e X^c são enxofre), ou um 10 isotiocianato, R^cN=C=S, ou por tratamento sequencial com dissulfeto de carbono e um agente de alquilação, ou com um agente de fosforilação tal como um cloreto de fosforila, Cl-P(X^e)(R^f)-R^g ou com um agente de sulfonilação tal como um 15 cloreto de sulfonila Cl-SO₂-R^e, preferivelmente na presença de pelo menos um equivalente de base. Aqueles versados na técnica reconhecerão que em certas circunstâncias, por exemplo quando R⁵ é diferente de R⁶, estas reações podem produzir, além de um composto de fórmula I, um segundo composto de fórmula IA. Esta invenção abrange igualmente um composto de fórmula I e um composto 20 de fórmula IA, junto com misturas dos mesmos compostos em qualquer relação.



formula (A)

formula (I)

formula (IA)

A O-alquilação de 1,3-dionas cíclicas é conhecida; métodos adequados são descritos, por exemplo, por T. Wheeler US4436666. Procedimentos alternativos foram reportados por M. Pizzorno e S. Albonico, Chem. Ind. (Londres), (1972), 425; H. Born e outro, J. Chem. Soc., (1953), 1779; 25 M. Constantino e outro, Synth. Commun., (1992), 22 (19), 2859; Y. Tian e outro, Synth. Commun., (1997), 27 (9), 1577, S. Chandra Roy e outro, Chem. Letters, 2006, 35, (Nº 1) 16, e P. Zubaidha e outro, Tetrahedron Lett., (2004), 45, 7187.

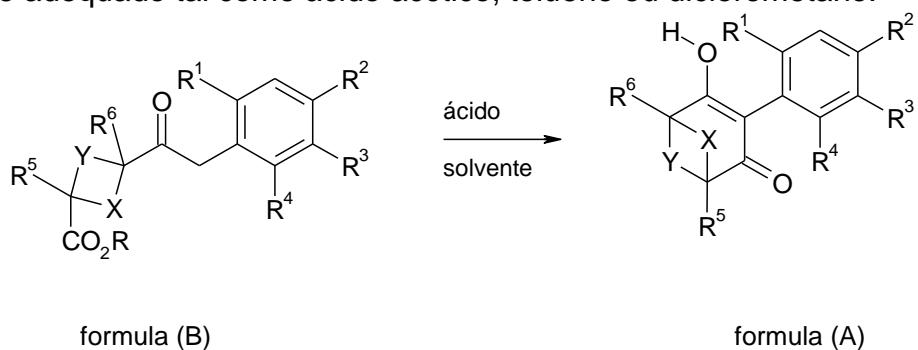
A O-acilação de 1,3-dionas cíclicas pode ser efetuada por procedimentos similares àqueles descritos, por exemplo, por R. Haines, US4175135, e por T. Wheeler, US4422870, US4659372 e US4436666. Tipicamente, as dionas de fórmula (A) podem ser tratadas com o agente de acilação na presença de pelo menos um equivalente de uma base adequada, opcionalmente na presença de um solvente adequado. A base pode ser inorgânica, tal como um hidróxido ou carbonato de metal de álcali, ou um hidreto de metal ou uma base orgânica tal como uma amina terciária ou alcóxido de metal. Exemplos de bases inorgânicas adequadas incluem carbonato de sódio, hidróxido de sódio ou potássio, hidreto de sódio, e as bases orgânicas adequadas incluem trialquilaminas, tais como trimetilamina e trietilamina, piridinas ou outras bases de amina tais como 1,4-diazobiciclo [2,2,2]octano e 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno. As bases preferidas incluem trietilamina e piridina. Os solventes adequados para esta reação são selecionados para serem compatíveis com os reagentes e incluem éteres tais como tetra-hidrofurano e 1,2-dimetoxietano e solventes halogenados tais como diclorometano e clorofórmio. Certas bases, tais como piridina e trietilamina, podem ser empregadas sucessivamente igualmente como base e solvente. Para os casos onde o agente de acilação é um ácido carboxílico, a acilação é preferivelmente efetuada na presença de um agente de acoplamento tal como iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio, *N,N'*-diciclo-hexilcarbodi-imida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida e *N,N'*-carbodi-imidazol, e uma base tal como trietilamina ou piridina em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano, diclorometano ou acetonitrilo. Os procedimentos adequados são descritos, por exemplo, por W. Zhang e G. Pugh, *Tetrahedron Lett.*, (1999), 40 (43), 7595-7598 e T. Isobe e T. Ishikawa, *J. org. Chem.*, (1999), 64 (19), 6984.

A fosforilação de 1,3-dionas cíclicas pode ser efetuada empregando-se um haleto de fosforila ou haleto de tiofosforila e uma base por procedimentos análogos àqueles descritos por L. Hodakowski, US4409153.

A sulfonilação de um composto de fórmula (A) pode ser alcançada empregando-se um haleto de alquila ou aril sulfonila, preferivelmente na

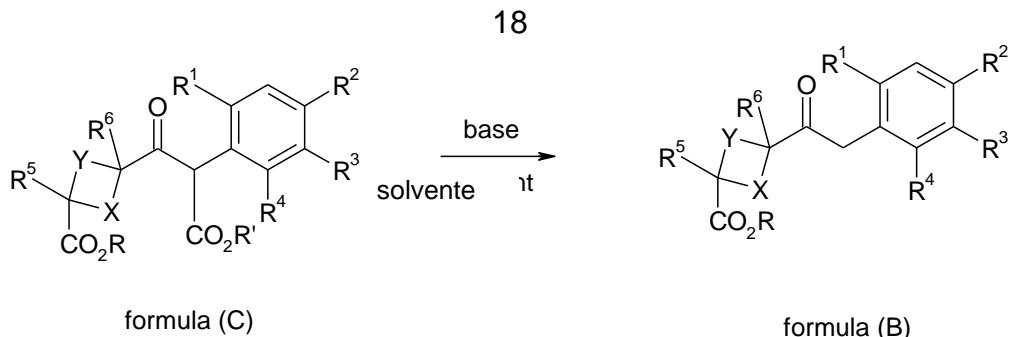
presença de pelo menos um equivalente de base, por exemplo pelo procedimento de C. Kowalski e K. Fields, J. org. Chem., (1981), 46, 197.

Os compostos de fórmula (A) podem ser preparados por meio da ciclização dos compostos de fórmula (B), preferivelmente na presença de um ácido ou base, e opcionalmente na presença de um solvente adequado, por métodos análogos àqueles descritos por T. Wheeler, US4209532. Os compostos de fórmula (B) em que R é hidrogênio podem ser ciclizados sob condições acídicas, preferivelmente na presença de um ácido forte tal como ácido sulfúrico, ácido polifosfórico ou reagente de Eaton, opcionalmente na presença de um solvente adequado tal como ácido acético, tolueno ou diclorometano.



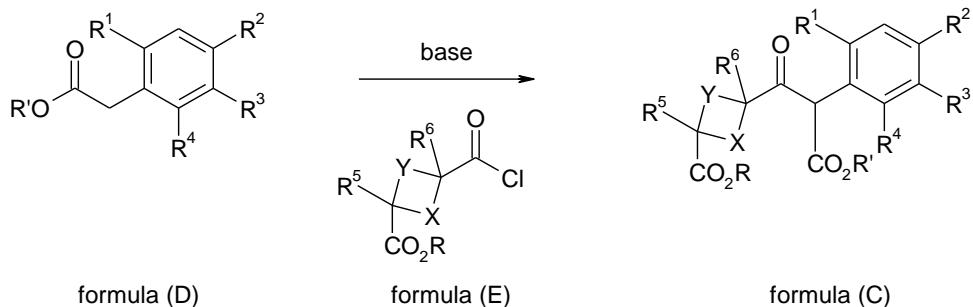
Os compostos de fórmula (B) em que R é alquila (preferivelmente metila ou etila) podem ser ciclizados sob condições básicas, preferivelmente na presença de pelo menos um equivalente de uma base forte tal como *terc*-butóxido de potássio, di-isopropilamida de lítio ou hidreto de sódio e em um solvente tal como tetra-hidrofurano, tolueno, dimetilsulfóxido ou *N,N*-dimetilformamida.

Os compostos de fórmula (B), em que R é H podem ser preparados por saponificação dos compostos de fórmula (C) em que R' é alquila (preferivelmente metila ou etila) sob condições padrões, seguido pela acidificação da mistura reacional para efetuar a decarboxilação, por processos similares àqueles descritos, por exemplo, por T. Wheeler, US4209532:

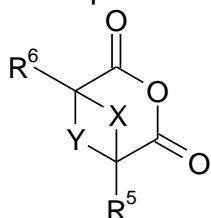


Os compostos de fórmula (B), em que R é H podem ser esterificados para compostos de fórmula (B), em que R é alquila, sob condições padrões.

Os compostos de fórmula (C) em que R é alquila podem ser
5 preparados tratando-se os compostos de fórmula (D) com cloreto de ácido
carboxílico adequados de fórmula (E) em que R é alquila sob condições básicas.
As bases adequadas incluem terc-butóxido de potássio, bis(trimetilsilil)amida de
sódio e di-isopropilamida de lítio e a reação é preferivelmente conduzida em um
solvante adequado (tal como tetra-hidrofurano ou tolueno) em uma temperatura
10 entre -80°C e 30°C:



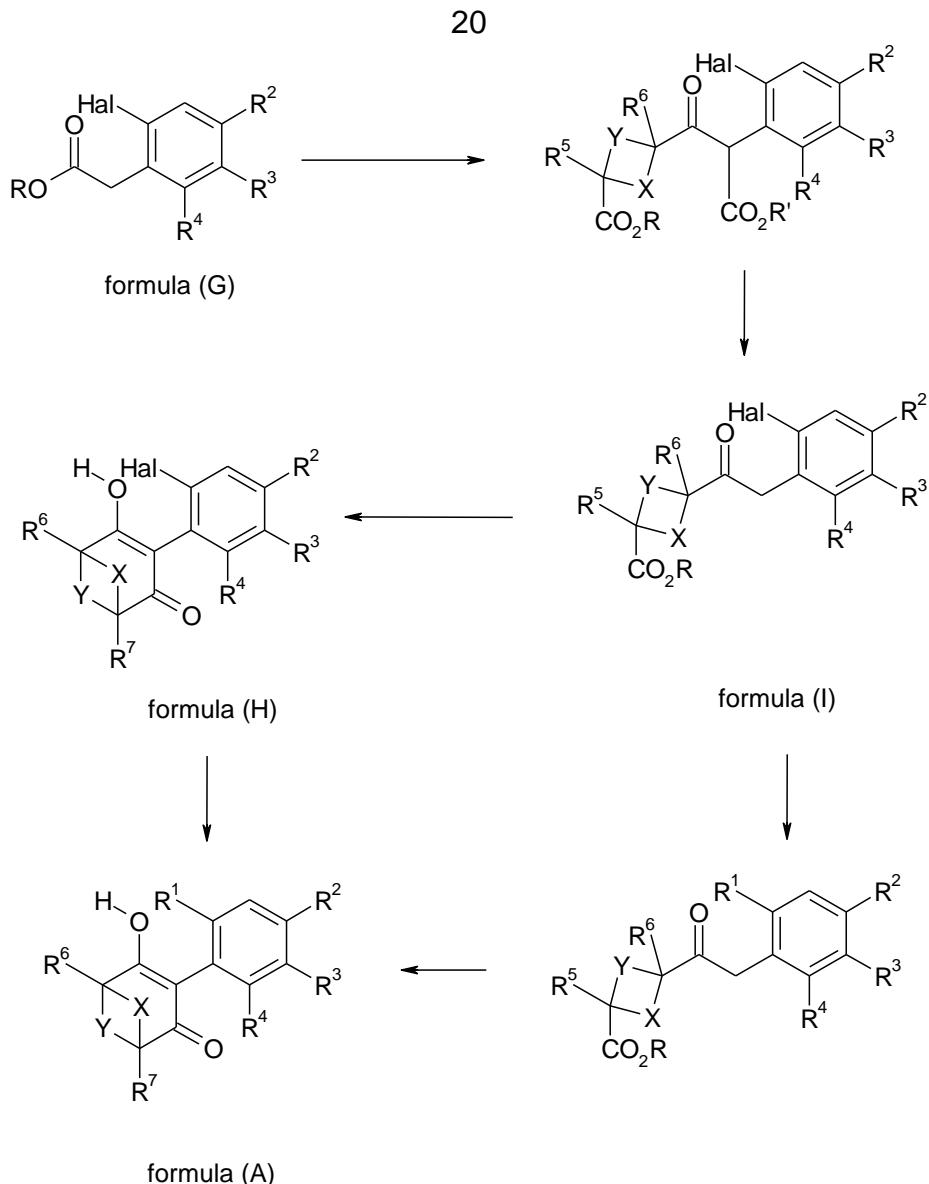
Alternativamente, os compostos de fórmula (C), em que R é H, podem ser preparados tratando-se os compostos de fórmula (D) com uma base adequada (tal como terc-butóxido de potássio, bis(trimetilsilil)amida de sódio e di-isopropilamida de lítio) em um solvente adequado (tal como tetra-hidrofurano ou tolueno) em uma temperatura adequada (entre -80°C e 30°C) e reagindo o ânion resultante com um anidrido adequado de fórmula (F):



formula (F)

Os compostos de fórmula (E) e fórmula (F) são conhecidos (ver, por exemplo, K. Crowley, J. Am. Chem. Soc., (1964), Vol. 86, Nº 24, 5692-5693; E. Bercot e T. Rovis, J. Am. Chem. Soc., (2005), 127, 247-254; R. McDonald e R. Reitz, J. Am. Chem. Soc., (1976), Vol. 98, Nº 25, 8144-8155; A. Smith III e outro, 5 J. org. Chem., (1974), Vol. 39, Nº 12, 1607-1612; J. Baldwin e M. Lusch, J. org. Chem., (1979), Vol. 44, Nº 12, 1923-1927; R. Carlson e K. May, Tetrahedron Lett., (1975), Vol. 16, Nº 11, 947-950; A. Börner e outro, Tetrahedron Asymmetry (2002), 13, 1615-1620) ou podem ser tornados similares por métodos de materiais de partida comercialmente disponíveis.

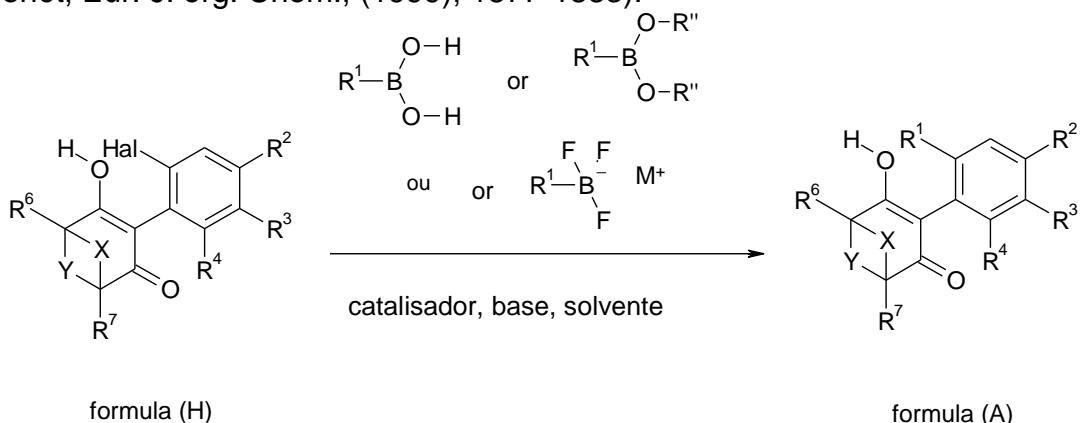
10 Empregando-se procedimentos similares àqueles acima esboçados, e partindo de ésteres de ácido fenil acético halogenados de fórmula (G) (em que Hal é cloro, bromo ou iodo), os compostos de fórmula (H) podem ser preparados. Os compostos de fórmula (H) são compostos de fórmula (A) em que R¹ é cloro, bromo ou iodo. Por sua vez, os compostos de fórmula (H) podem ser convertidos 15 em compostos de fórmula (A) adicionais por reação com parceiros de acoplamento adequados sob as condições descritas na literatura para Suzuki-Miyaura, Sonogashira, Stille e reações relacionadas.



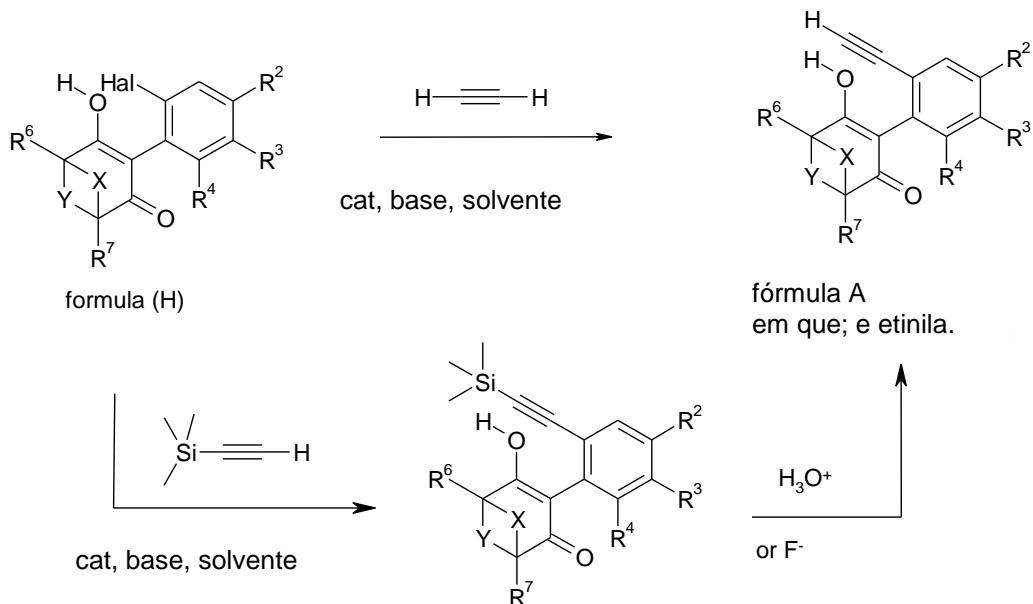
Por exemplo, um composto de fórmula (H) pode ser tratado com alquil- ou ácido alquenilborônico, $R^1\text{-B(OH)}_2$, éster de boronato do mesmo, $R^1\text{-B(OR'')}_2$ (preferivelmente um éster em que o fragmento $-\text{B(OR'')}_2$ representa um éster de boronato cíclico derivado de 1,2- ou 1,3-alcanodiol, tal como pinacol, 5 2,2-dimetil-1,3-propanodiol e 2-metil-2,4-pantanodiol), ou um sal de metal (especialmente potássio) alquil-, alquenil- e alquiniltrifluororoborato, $R_1\text{-BF}_3\text{-M}^+$ na presença de um catalisador de paládio adequado, um ligante adequado e uma base adequada na presença de um solvente adequado, sob condições Suzuki-Miyaura (ver, por exemplo I. Kondolff, H. Doucet e M. Santelli, *Tetrahedron*, 10 (2004), 60, 3813-3818; F. Bellina, A. Carpita e R. Rossi, *Synthesis* (2004), 15, 2419-2440; G. Molander e C-S Yun, *Tetrahedron*, (2002), 58, 1465-1470; G. Zou,

Y. Reddy e J. Falck, *Tetrahedron Lett.*, (2001), 42, 4213-7215; A. Suzuki, *Journal of organometallic Chemistry*, (2002), 653, 83; H. Stefani, R. Cella e A. Vieira, *Tetrahedron*, (2007), 62, 3623-3658; G. Molander, C-S Yun, M. RibagordA e B. Biolatto, *J. org. Chem.*, (2003), 68, 5534-5539; S. Darses, G. Michaud e J-P, Genêt, *Eur. J. org. Chem.*, (1999), 1877-1883).

5 Genêt, Eur. J. org. Chem., (1999), 1877-1883).

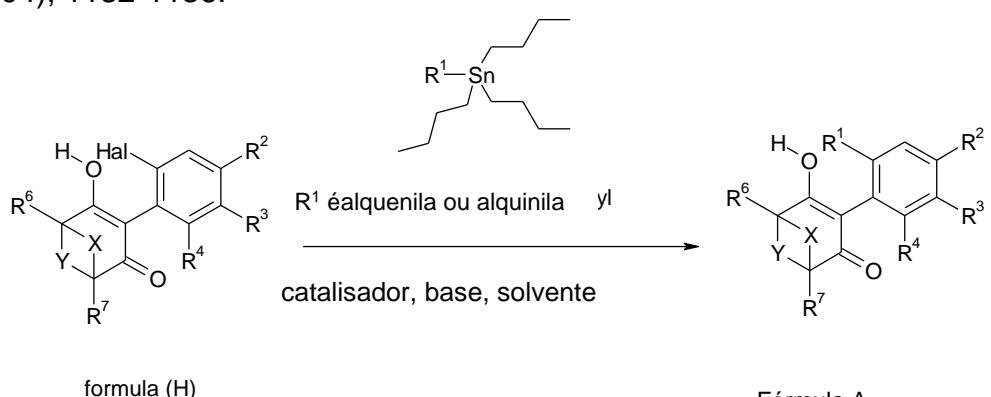


Alternativamente, um composto de fórmula (A) em que R¹ é etinila pode ser preparado de um composto de fórmula (H) por tratamento com acetileno, ou trimetilsililacetileno, na presença de um catalisador de paládio adequado, um ligante adequado, e uma base adequada, opcionalmente na presença de um co-catalisador de cobre adequado e um solvente adequado, como descrito, por exemplo por K. Sonogashira, J. organomet. Chem., (2002), 653, 46-49 e por N. Leadbeater e B. Tominack, Tetrahedron Lett., (2003), 8653-8656. Aqueles versados na técnica apreciarão que uma reação envolvendo trimetilsililacetileno requererá uma outra etapa de hidrólise empregando-se condições bem conhecidas (ver, por exemplo, S. Coutts e outro, Tetrahedron Lett., (1994), Vol. 35, Nº 29, 5109-5112; C. Hutton e outro, Tetrahedron Lett., (2004), 45, 6657-6660).



Um composto de fórmula (A) em que R¹ é etinila pode ser reduzido a um composto de fórmula (A) em que R¹ é etila sob condições padrões (por exemplo por hidrogenação catalítica).

- 5 Em um outro método para um composto de fórmula (A) em que R¹ é alquenila ou alquinila, um composto de fórmula (H) pode ser acoplado com um alquenil- ou alquinilestanano sob condições reportadas na literatura para executar a reação *Stille* (para uma revisão da reação *Stille*, ver V. Farina, V. Krishnamurthy e W. Scott, org. React., (1997), 50, 1-652). Preferivelmente o alquenil- ou alquinilestanano é um tributilestanano, (Bu₃Sn-R¹), e a reação é realizada na presença de um catalisador de paládio adequado, um ligante adequado, e opcionalmente na presença de um co-catalisador de cobre e aditivo como descrito, por exemplo, por S. Mee, V. Lee e J. Baldwin, Angew. Chem. Int. Ed., (2004), 1132-1136.

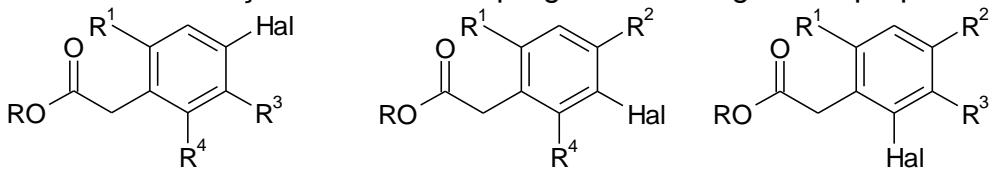


Fórmula A
Em que R¹ alquenila ou alquinila

Como antes, um composto de fórmula (A) em que R¹ é alquenila ou alquinila, pode ser reduzido a um composto de fórmula (A) em que R¹ é alquila, por condições conhecidas (por exemplo por hidrogenação catalítica).

Aqueles versados na técnica reconhecerão que os acoplamentos cruzados acima podem ser realizados sob condições similares em um composto de fórmula I; a ciclização subsequente sob condições previamente descritas para um composto de fórmula (B) também fornecerá os compostos de fórmula (A).

Além disso, aqueles versados na técnica também apreciarão que os compostos de fórmula (A) adicionais podem ser preparados de intermediários 10 G_a, G_b e G_c sob condições similares empregando-se reagentes apropriados.

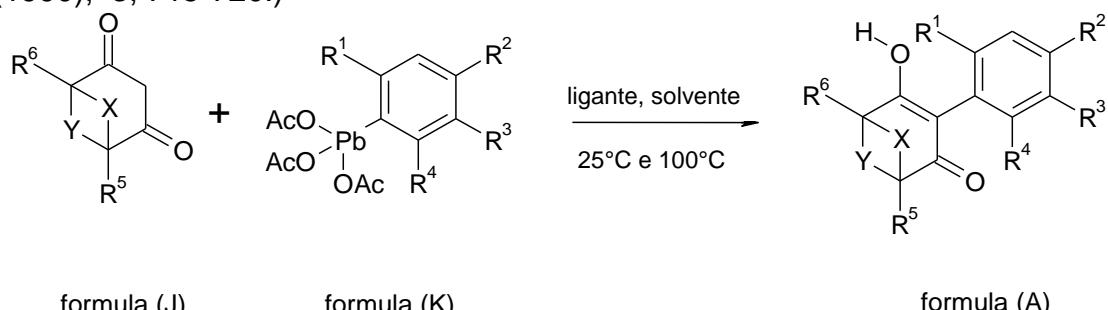
formula (G_a)formula (G_b)formula (G_c)

Por exemplo, os compostos de fórmula (G_b) podem ser convertidos em compostos de fórmula (D) em que R³ seja opcionalmente arila substituída ou heteroarila opcionalmente substituída pela reação com um ácido aril- ou heteroarilborônico adequado, R³-B(OH)₂, ou éster adequado do mesmo, ou com 15 um sal de metal (especialmente potássio) aril- ou heteroariltrifluoroborato, na presença de um catalisador de paládio adequado sob condições Suzuki-Miyaura conhecidas (ver, por exemplo, S-D Cho e outro, *Tetrahedron*, (2007), 63, 1345-1352; M. Lysén and K. Köhler, *Synthesis*, (2006), 4, 692-698; G. Zhang, *Synthesis*, (2005), 4, 537-542; F. Bellina, A. Carpita e R. Rossi, *Synthesis* (2004), 20 15, 2419-2440; S. Walker, T. Barder, J. Martinelli e S. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2004), 43, 1871-1876; Y. Wang e D. Sauer, *org. Lett.*, (2004), 6 (16), 2793-2796; T. Barder e S. Buchwald, *org. Lett.*, (2004), 6 (16), 2649-2652; A. Bouillon e outro, *Tetrahedron*, (2003), 59, 10043-10049; A. Littke e G. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, (2002), 41, 4176-4211; F. Lieb e outro, WO99/48869).

25 Estes compostos de fórmula (D) podem ser convertidos em compostos de fórmula (A) por métodos previamente descritos.

Em uma outra abordagem, um composto de fórmula (A) pode ser

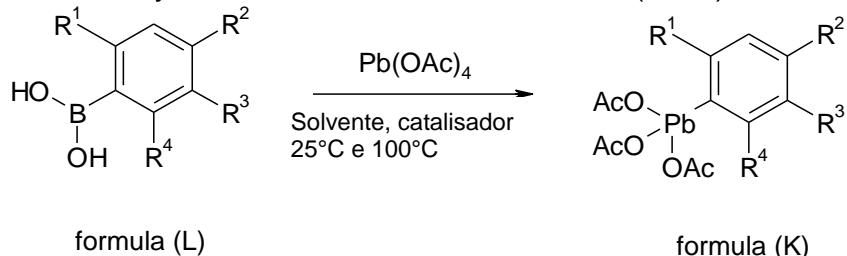
preparado pela reação de um composto de fórmula (J) com um tricarboxilato de fenilchumbo, preferivelmente um triacetato de fenilchumbo de fórmula (K), na presença de um ligante adequado (por exemplo 4-dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, bipiridina, e 1,10-fenantrolina, preferivelmente de um a dez 5 equivalentes de 4-dimetilaminopiridina com relação ao composto (J)) em um solvente adequado (por exemplo clorofórmio, diclorometano e tolueno, preferivelmente clorofórmio e opcionalmente na presença de um cossolvente tal como tolueno) a 25°C a 100°C (preferivelmente 60-90°C). As reações similares 10 são descritas na literatura (por exemplo, ver J. Pinhey, B. Rowe, Aust. J. Chem., (1979), 32, 1561-1566; J. Morgan, J. Pinhey, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1; (1990), 3, 715-720.)



Os compostos de fórmula (J) são compostos conhecidos ou podem ser preparados por rotinas análogas àquelas descritas na literatura (ver, por exemplo, S. Spessard e B. Stoltz, Organic Letters, (2002), Vol. 4, Nº 11, 1943-1946; F. Effenberger e outro, Chem. Ber., (1984), 117, 3280-3296; W. Childers e outro, Tetrahedron Lett., (2006), 2217-2218; W. Childers e outro, US2006/0004108; H. Schneider e C. Luethy, EP1352890; D. Jackson, A. Edmunds, M. Bowden e B. Brockbank, WO2005/105745 e WO2005/105717; R. 15 Beaudegnies, C. Luethy, A. Edmunds, J. Schaetzer e S. Wendeborn, WO2005/123667; J-C. Beloeil, J-Y. Lallemand, T. Prange, Tetrahedron, (1986), Vol. 42. Nº 13, 3491-3502; H. Favre e outro, Can. J. Chem. (1956), 34 1329-20 39).

Um composto de fórmula (K) pode ser preparado de um composto de fórmula (L) por tratamento com tetraacetato de chumbo em um solvente adequado (por exemplo clorofórmio) a 25°C a 100°C (preferivelmente 25-50°C), opcionalmente na presença de um catalisador tal como diacetato de mercúrio de 25

acordo com os procedimentos descritos na literatura (por exemplo, ver K. Shimi, G. Boyer, J-P. Finet e J-P. Galy, Letters in organic Chemistry, (2005), 2, 407-409; J. Morgan e J. Pinhey, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, (1990), 3, 715-720).

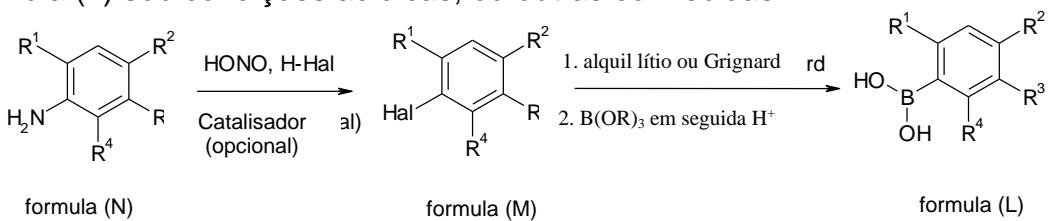


formula (L)

formula (K)

Um ácido aril borônico de fórmula (L), ou éster do mesmo, pode ser

- 5 preparado de um haleto de arila de fórmula (M), em que Hal é Br ou I por métodos conhecidos (ver, por exemplo, M. Murata e outro, Synthesis, (2007), 3, 351-354; T. Ishiyama, M. Murata e N. Miyaura, J. org. Chem., (1995), 60, 7508-7510; W.J. Thompson e J. Gaudino, J. org. Chem, (1984), 49, 5237 e R.T. Hawkins e outro, J. Am. Chem. Soc., (1960), 82, 3053). Por exemplo, um haleto de fenila de
- 10 fórmula (M) pode ser tratado com um haleto de alquil magnésio ou alquillítio em baixa temperatura, e o reagente de aril lítio ou aril magnésio obtido pode em seguida ser deixado reagir com um trialquilborato para fornecer um dialquilboronato de arila que pode ser hidrolisado para um ácido arilborônico de fórmula (L) sob condições acídicas, ou outras conhecidas:



formula (N)

formula (M)

formula (L)

- 15 Um haleto de fenila de fórmula (M) pode ser preparado de uma anilina de fórmula (N) por métodos conhecidos, por exemplo a reação *Sandmeyer*, por meio de sal de diazônio correspondente (ver, por exemplo, J. March, Advanced organic Chemistry, 3^a Edição, John Wiley e Sons, páginas 647-648 e as referências nele. Para exemplos adicionais, ver também W. Denney e
- 20 outro, J. Med. Chem., (1991), 34, 217-222; P. Knochel e outro, Synthesis, (2007), Nº 1, 81-84). Alternativamente, uma anilina de fórmula (N) pode ser diazotada, o sal de diazônio tratado com um agente de borilação tal como bis(pinacolato)diboro sob as condições descritas, por exemplo, por D. Willis e R.

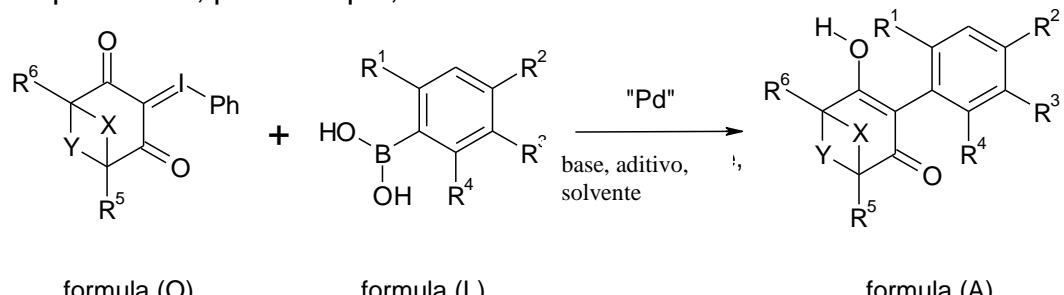
Strongin, Tetrahedron Lett., (2000), 41, 8683-8686, e o éster de boronato resultante hidrolisado como antes para fornecer um ácido arilborônico adicional de fórmula (L).

As anilinas de fórmula (N) são compostos conhecidos, ou podem ser 5 preparadas decompostos conhecidos por métodos conhecidos.

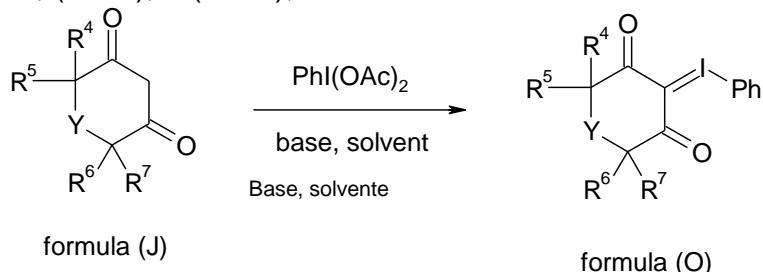
Em uma outra abordagem, um composto de fórmula (A) pode ser preparado de um composto de fórmula (O) por reação com um ácido fenil borônico de fórmula (L) na presença de um catalisador de paládio adequado e uma base, preferivelmente em um solvente adequado. Os catalisadores de 10 paládio adequados são geralmente complexos de paládio(II) ou paládio(0), por exemplo dialetos de paládio(II), acetato de paládio(II), sulfato de paládio(II), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), dicloreto de bis(triciclopentilfosfina)paládio(II), dicloreto de bis(triciclo-hexilfosfina) paládio(II), bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0) ou Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). o 15 catalisador de paládio pode também ser preparado *"in situ"* decompostos de paládio(II) ou paládio(0) complexando-se com os ligantes desejados, por exemplo, combinando-se o sal de paládio(II) a ser complexado, por exemplo dicloreto de paládio(II) ($PdCl_2$) ou acetato de paládio(II) ($Pd(OAc)_2$), junto com o ligante desejado, por exemplo trifenilfosfina (PPh_3), triciclopentilfosfina ou 20 triciclo-hexilfosfina e o solvente selecionado, com um composto de fórmula (O), um composto de fórmula (L) e uma base. Também adequados são os ligantes de bidendato, por exemplo 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno ou 1,2-bis(difenilfosfino)etano aquecendo-se o meio de reação, o complexo de paládio(II) ou complexo de paládio(0) desejado para a reação de acoplamento 25 de C-C é desse modo formado *"in situ"*, e em seguida inicia a reação de acoplamento de C-C.

Os catalisadores de paládio são empregados em uma quantidade de 0,001 a 50% em mol, preferivelmente em uma quantidade de 0,1 a 15% em mol, com base no composto de fórmula (O). Mais preferivelmente a fonte de paládio 30 é acetato de paládio, a base é hidróxido de lítio e o solvente é uma mistura de 1,2-dimetoxietano e água em uma relação de 4:1 para 1:4. A reação pode

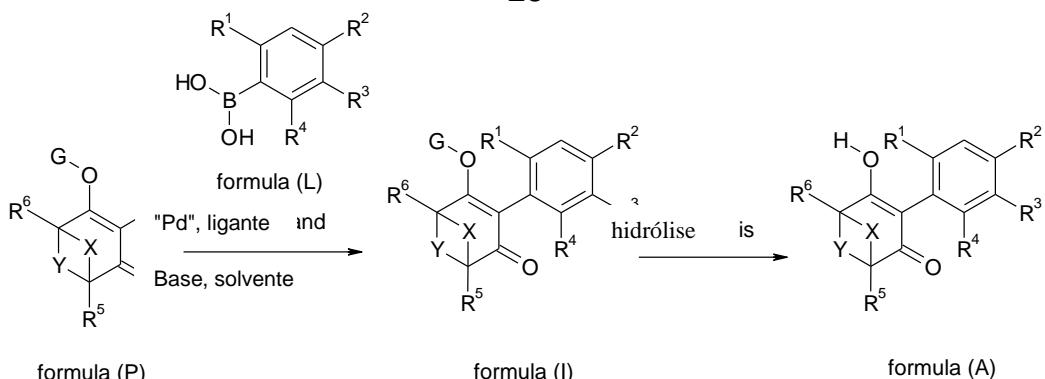
também ser realizada na presença de outros aditivos, tais como sais de tetralquilamônio, por exemplo, brometo de tetrabutilamônio:



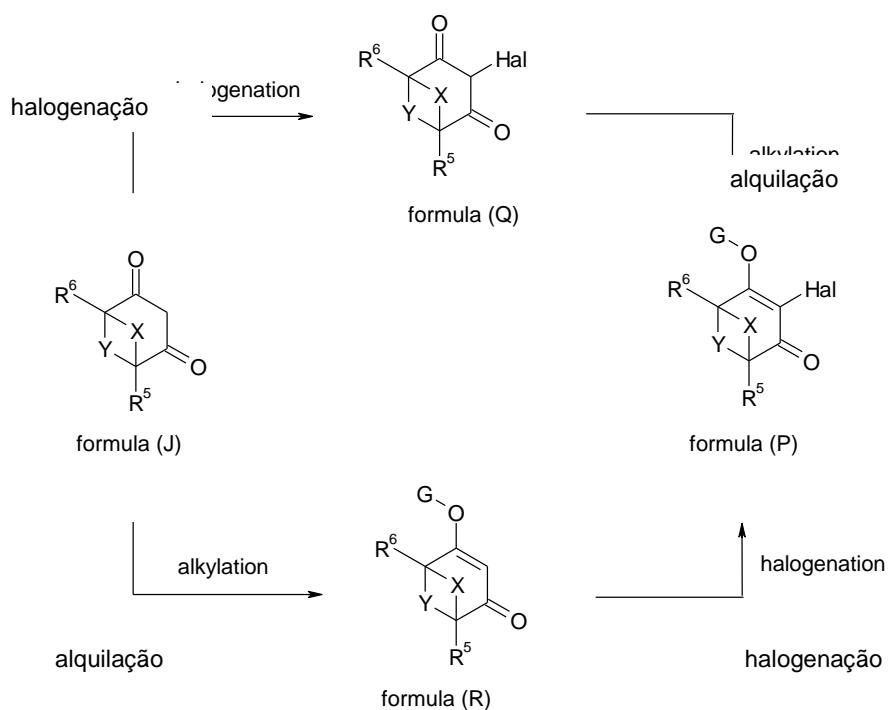
Um composto de fórmula (O) pode ser preparado de um composto de fórmula (J) pelo tratamento com (diacetóxi)iodobenzeno de acordo com os procedimentos de K. Schank e C. Lick, *Synthesis*, (1983), 392, ou de Z Yang e outro, *org. Lett.*, (2002), 4 (nº 19), 3333:



Em uma outra abordagem, um composto de fórmula (A) pode ser preparado de um composto de fórmula I, em que G é C₁-C₄alquila, por hidrólise, preferivelmente na presença de um catalisador de ácido tal como ácido hidroclórico e opcionalmente na presença de um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano. Um composto de fórmula I, em que G é C₁-C₄alquila, pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (P), em que Hal é um halogênio (preferivelmente bromo ou iodo), com um ácido fenil borônico de fórmula (L) na presença de um catalisador de paládio adequado (por exemplo 0,001-50% de acetato de paládio(II) com relação ao composto (P)) e uma base (por exemplo de 1 a 10 equivalentes de fosfato de potássio com relação ao composto (P)) e preferivelmente na presença de um ligante adequado (por exemplo 0,001-50% de (2-diciclo-hexilfosfino)-2',6'-dimetoxibifenila com relação ao composto (P)), e em um solvente adequado (por exemplo tolueno), preferivelmente entre 25°C e 200°C. Acoplamentos similares são conhecidos na literatura (ver por exemplo, Y. Song, B. Kim e J.-N. Heo, *Tetrahedron Letters*, (2005), 46(36), 5987-5990).



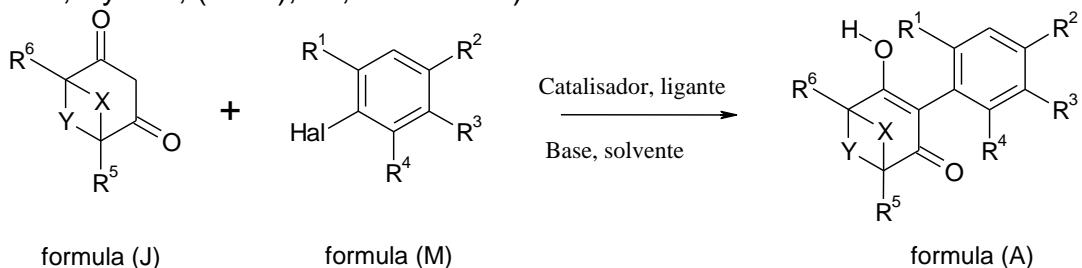
Um composto de fórmula (P), em que G é C₁-C₄ alquila, pode ser preparado halogenando-se um composto de fórmula (J), seguido por alquilação do haleto resultante de fórmula (Q) com um haleto de C₁-C₄ alquila ou tri-C₁-C₄-alquilortoformiato sob condições conhecidas, por exemplo pelos procedimentos 5 de R. Shepherd e A. White (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 (1987), 2153) e Y.-L. Lin e outro, (Bioorg. Med. Chem. 10 (2002) 685-690). Alternativamente, um composto de fórmula (P) pode ser preparado alquilando-se um composto de fórmula (J) com um haleto de C₁-4 alquila ou um tri-C₁-C₄-alquilortoformiato, e 10 halogenando-se a enona resultante de fórmula (R) sob condições conhecidas (ver por exemplo Y. Song, B. Kim e J.-N. Heo, Tetrahedron Letters (2005), 46(36), 5987-5990).



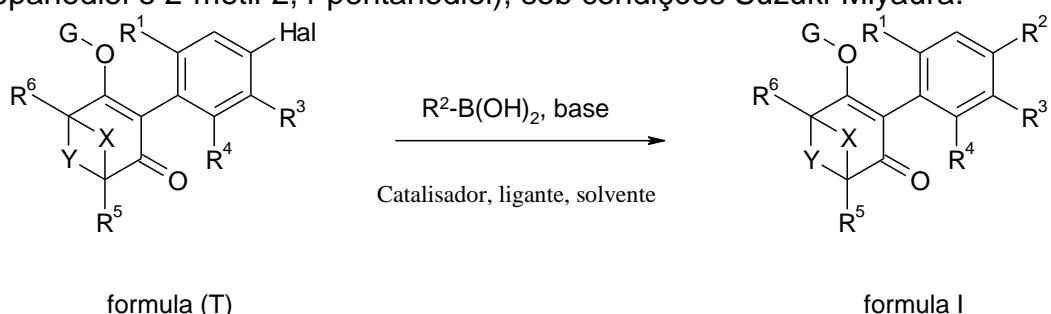
Em uma outra abordagem, um composto de fórmula (A) pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (J) com um composto de fórmula (M) na presença de um catalisador de paládio adequado, uma base, preferivelmente na presença de um ligante adequado e em um solvente adequado, e opcionalmente sob irradiação de micro-ondas. Os catalisadores de paládio adequado são geralmente complexos de paládio(II) ou paládio(0), por exemplo dialetos de paládio(II), acetato de paládio(II), sulfato de paládio(II), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), dicloreto de bis(triciclopentilfosfina)paládio(II), dicloreto de bis(triciclo-hexilfosfina)paládio(II), bis(dibenzilidenoacetona)-paládio(0) e Tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0). As bases adequadas incluem carbonatos de metal de álcali, fosfatos, alcóxidos e amidas. Os ligantes adequados incluem fosfinas, por exemplo 2,2'-bis(di-*p*-tolilfosfino)-1,1'-binaftila, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila, 1,1'-bis(di-*o*-tolilfosfino)ferroceno, Xantfos, (2-di-*t*-butilfosfino)-2'-metilbifenila, (2-diciclohexilfosfino)-2'-metilbifenila, (2-diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropilbifenila e similar(es). Os solventes adequados incluem tetra-hidrofuran, 1,4-dioxano e 1,2-dimetoxietano. Os catalisadores de paládio são empregados em uma quantidade de 0,001 a 50% em mol, preferivelmente em uma quantidade de 0,1 a 15% em mol, com base no composto de fórmula (J). Preferivelmente os ligantes são empregados em uma relação de 1:1 para 2:1 com relação ao catalisador de paládio. Preferivelmente de um a cinco equivalentes de base (com relação a um composto de fórmula (J)) são empregados, mais preferivelmente de dois a três equivalentes são empregados. Ainda mais preferivelmente a fonte de paládio é acetato de paládio(II) ou bis(dibenzilidenoacetona)paládio(0) (especialmente acetato de paládio (II)), o ligante é (2-diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropilbifenila, a base é fosfato de potássio, e o solvente é 1,2-dimetoxietano.

As condições similares são reportadas na literatura para efetuar a arilação de 1,3-dionas carbocíclicas (ver por exemplo, J. Fox, X. Huang, A. Chieffi, S. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. (2000), 122, 1360-1370; B. Hong e outro, WO 2005/000233).

Alternativamente, um composto de fórmula (A) pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (J) com um composto de fórmula (M) na presença de um catalisador de cobre adequado (por exemplo 0,001-50% de iodeto de cobre (I) com relação ao composto (J)) e uma base (por exemplo de 1 a 10 equivalentes de carbonato de potássio com relação ao composto (J)) e preferivelmente na presença de um ligante adequado (por exemplo 0,001-50% de L-prolina com relação ao composto (J)), e em um solvente adequado (por exemplo dimetilsulfóxido), preferivelmente entre 25°C e 200°C. Os acoplamentos similares são conhecidos na literatura (ver, por exemplo, Y. Jiang, N. Wu, H. Wu, 10 M. He, *Synlett*, (2005), 18, 2731-2734).

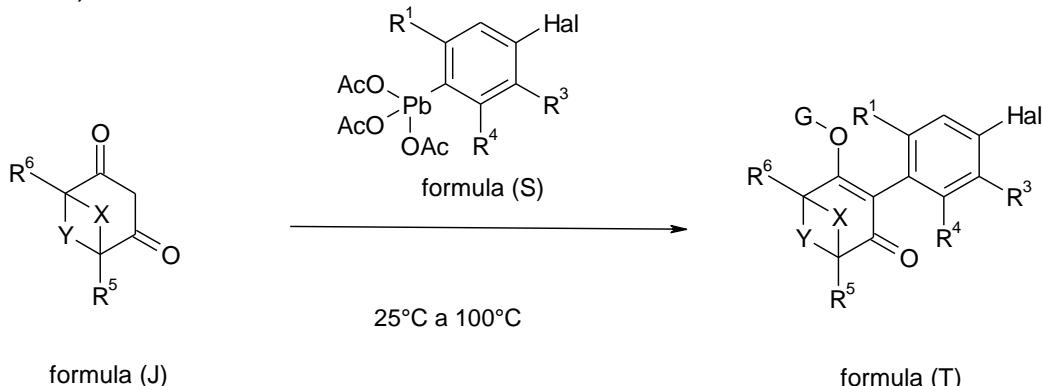


Em uma outra abordagem, um composto de fórmula I pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (T) com ácido fenil- ou heteroarilborônico de fórmula, R²-B(OH)₂, ou um derivado adequado, tal como um éster ou trifluoroborato de metal (especialmente potássio) (tais como aqueles derivados de um 1,2- ou 1,3-alcanodiol, por exemplo pinacol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol e 2-metil-2,4-pantanodiol), sob condições Suzuki-Miyaura.

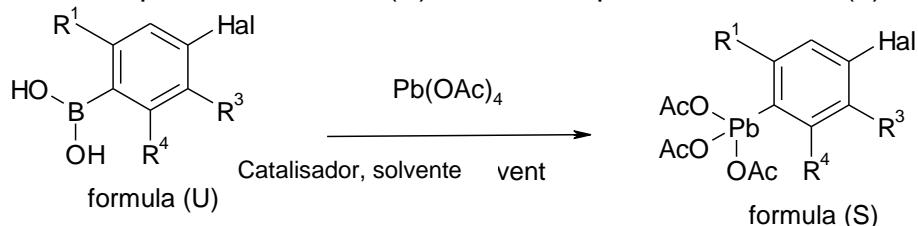


Um composto de fórmula (T), em que G é H, pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (J) com um tricarboxilato de fenilchumbo, preferivelmente um triacetato de fenilchumbo de fórmula (S) em que Hal é cloro ou bromo, na presença de um ligante adequado (por exemplo 4-dimetilaminopiridina, piridina, imidazol, bipiridina, e 1,10-fenantrolina,

preferivelmente de um a dez equivalentes de 4-dimetilaminopiridina com relação ao composto (S)) em um solvente adequado (por exemplo clorofórmio, diclorometano e tolueno, preferivelmente clorofórmio e opcionalmente na presença de um cossolvente tal como tolueno) a 25°C a 100°C (preferivelmente 5 60-90°C).



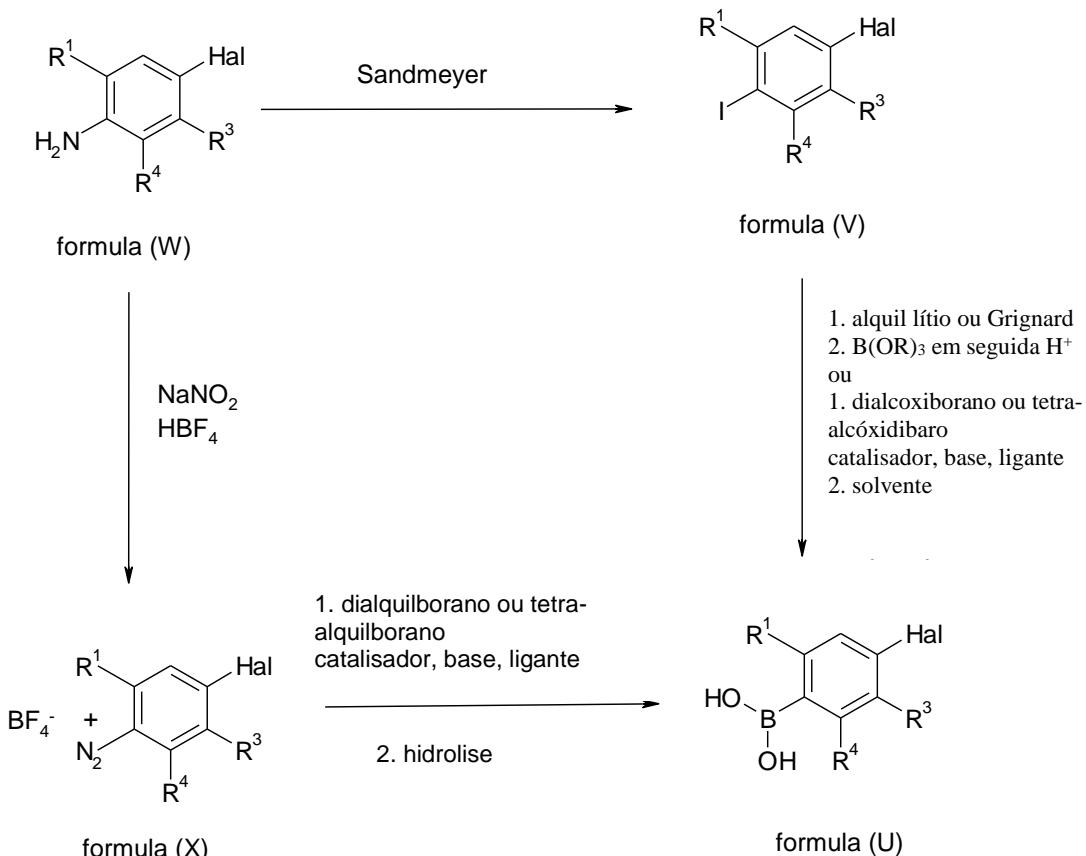
Um composto de fórmula (S) pode ser preparado de um ácido fenilborônico de fórmula (U) por condições similares àquelas empregadas para preparar um composto de fórmula (K) de um composto de fórmula (L).



10

Um composto de fórmula (U) pode ser preparado de um iodeto de fenila de fórmula (V) por métodos conhecidos. A borilação de um iodeto de fenila de fórmula (V) pode ser efetuada sob uma variedade de condições conhecidas (ver, por exemplo W. Zhu e D. Ma, *org. Lett.*, (2006), Vol. 6, Nº 2 (261-263); M.

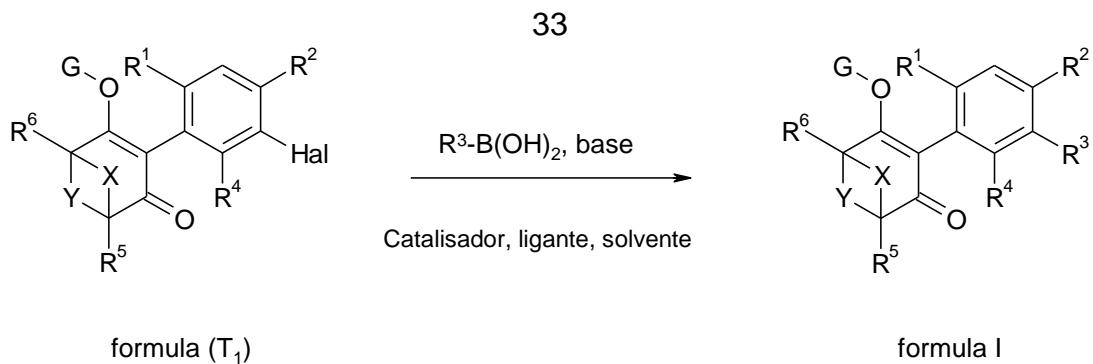
15 Murata e outro, *Synthesis*, 2007, Nº 3, 351-354; K-T Wong e outro, *J. org. Chem.*, (2002) 67, 1041-1044); a hidrólise do fenilborato resultante para um ácido fenilborônico de fórmula (U) é também conhecida (ver, por exemplo, S. Coutts e outro, *Tetrahedron Lett.*, (1994), Vol. 35, Nº 29, 5109-5112; C. Hutton e outro, *Tetrahedron Lett.*, (2004), 45, 6657-6660). Um iodeto de fenila de fórmula (V) 20 pode ser preparado de uma anilina de fórmula (W), empregando-se uma variedade de diferentes condições de reação (ver, por exemplo, P. Knochel e outro, *Synthesis*, (2007), Nº 1, 81-84 e as referências nele).



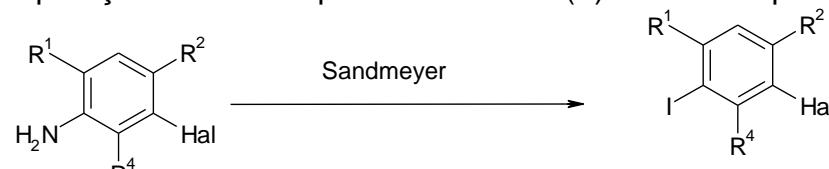
Alternativamente, um composto de fórmula (U) pode ser preparado de uma anilina de fórmula (W) por diazotização para fornecer um sal de fenildiazônio de fórmula (X), seguido por borilação do sal de diazônio resultante

5 de acordo com os procedimentos descritos, por exemplo por D. Willis e R. Strongin, (Tetrahedron Lett., (2000), 41, 8683-8686) e o éster de boronato resultante pode ser convertido no ácido borônico de fórmula (U) como antes.

10 Em uma outra abordagem, um composto de fórmula I pode ser preparado reagindo-se um composto de fórmula (T₁) com um ácido fenil- ou heteroarilborônico de fórmula, R³-B(OH)₂, ou um derivado adequado, tal como um éster ou trifluoroborato de metal (especialmente potássio) (tais como aqueles derivados de um 1,2- ou 1,3-alcanodiol, por exemplo pinacol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol e 2-metil-2,4-pentanodiol), sob condições Suzuki-Miyaura.



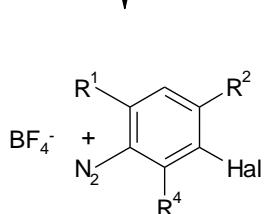
Um composto de fórmula (T_1), em que G é H, pode ser preparado de um composto de fórmula (W_1) por procedimentos análogos àqueles empregados na preparação de um composto de fórmula (T) de um composto de fórmula (W):



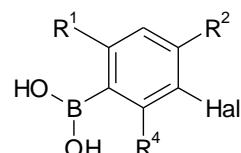
formula (W₁)

formula (V₁)

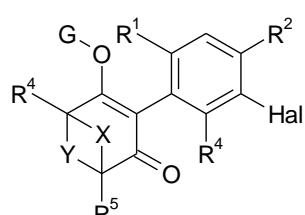
1. alquil lítio ou Grignard
 2. $B(OR)_3$ em seguida H^+
ou
 1. dialcoxiborano ou tetra-
alcóxidibaro
catalisador, base, ligante
 2. solvente



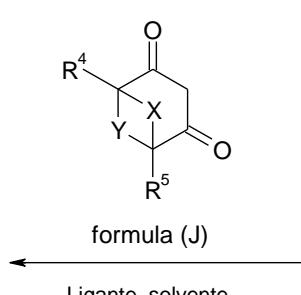
formula (X_1)



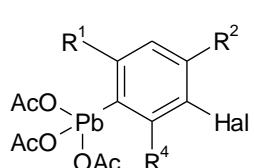
formula (U₁)



formula (T₁)



formula (J)



formula (S.)

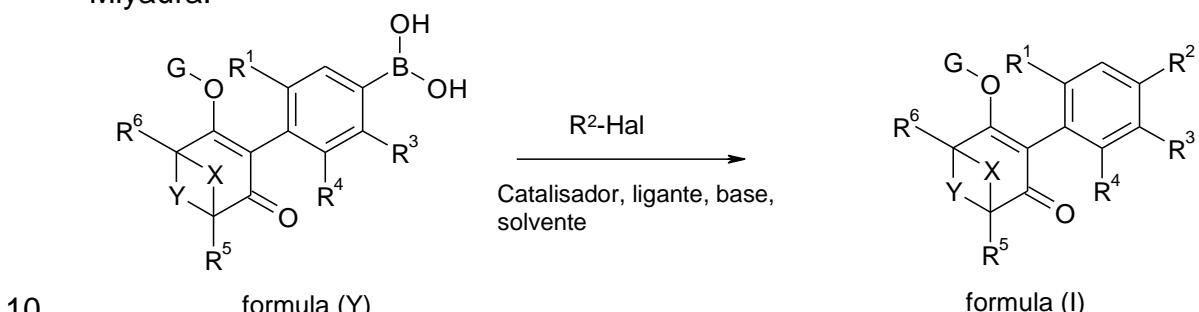
5

As anilinas de fórmula (W) e fórmula (W₁) são compostos

conhecidos, ou podem ser feitos de compostos conhecidos por métodos conhecidos.

Os compostos das fórmulas (T) e (T₁) foram particularmente pretendidos para a síntese dos compostos de fórmula I.

5 Em uma outra abordagem, um composto de fórmula I pode ser
preparado de um ácido fenilborônico de fórmula (Y), ou um éster adequado ou
sal do mesmo, por acoplamento cruzado com um fenil- ou heteroaril-haleto, R²-
Hal, onde Hal é preferivelmente cloro, bromo, iodo sob condições Suzuki-
Miyaara.

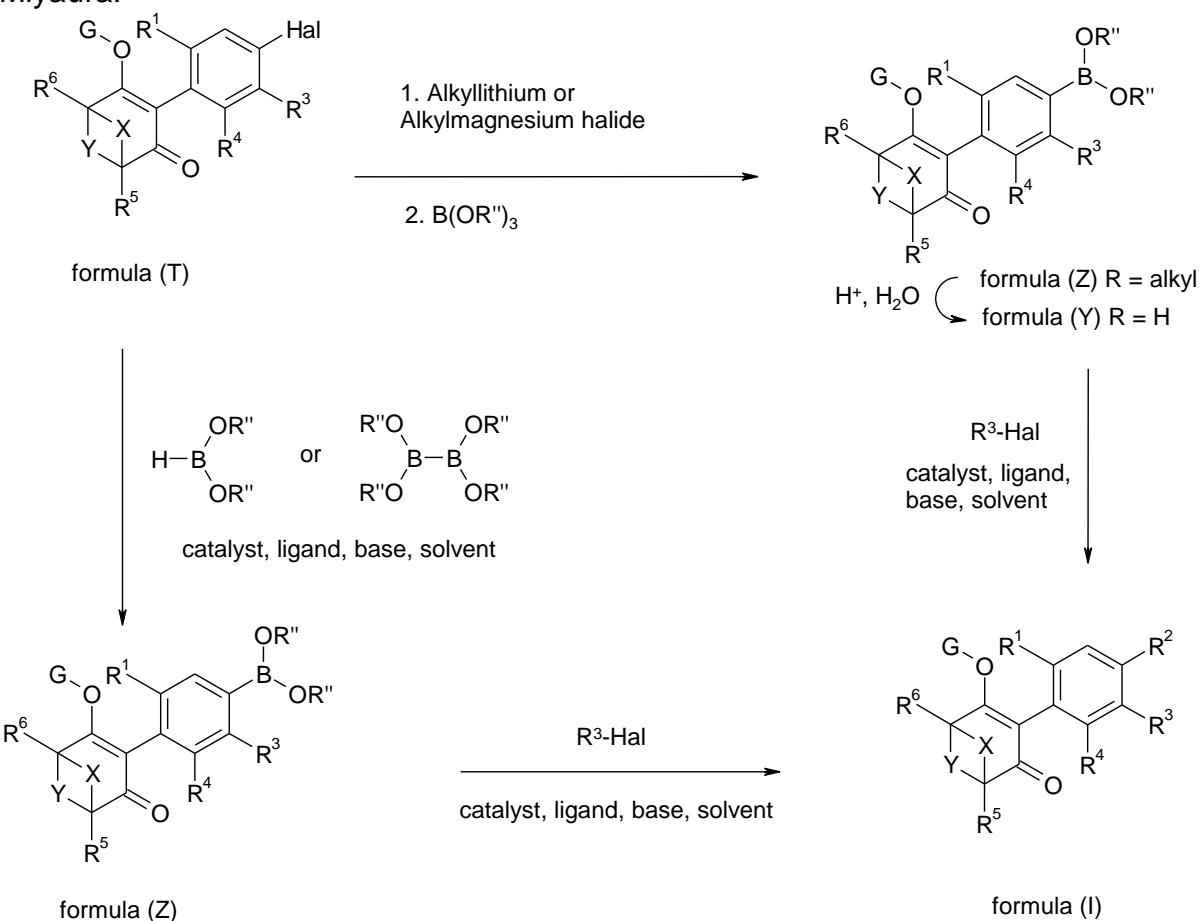


10 formula (Y) formula (I)

Um composto de fórmula (Y) pode ser preparado de um composto de fórmula (T) pelo tratamento com pelo menos dois equivalentes de um agente de metalização adequado tal como um alquil lítio ou um haleto de alquil magnésio em um solvente tal como tetra-hidrofurano ou dietil éter, ou por tratamento com pelo menos um equivalente de uma base adequada (tal como hidreto de sódio) seguido por tratamento do ânion resultante com pelo menos um equivalente de um agente de metalização adequado em um solvente adequado tal como tetra-hidrofurano ou dietil éter, e reagir as espécies organometálicas resultantes com um agente de borilação adequado tal como trimetilborato, para fornecer um fenilboronato de fórmula (Z) em que R'' é um grupo alquila, preferivelmente metila. Um boronato de fenila de fórmula (Z) pode ser hidrolizado sob condições ácidas para fornecer um ácido fenilborônico de fórmula (Y). Alternativamente, um composto de fórmula (T) pode ser reagido com um reagente de borilação, H-B(OR'')₂, ou (R''O)₂B-B(OR'')₂, sob condições conhecidas (ver, por exemplo, M. 15 Miruta e outro, *Synlett*, (2006), 12, 1867-1870; N. Miyaura e outro, *J. org. Chem.*, (1995), 60, 7508, e W. Zhu and D. Ma, *org. Lett.*, (2006), 8 (2), 261), para fornecer um composto de fórmula (Z). Os reagentes de borilação adequados incluem 20 25

bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro, bis(hexileno glicolato)diboro e 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Um composto de fórmula (Z), em que o fragmento $-B(OR'')_2$ representa um éster de boronato cíclico adequado, pode ser acoplado com um haleto de fenila ou heteroarila $R^3\text{-Hal}$, sob condições Suzuki-

5 Miyaura.



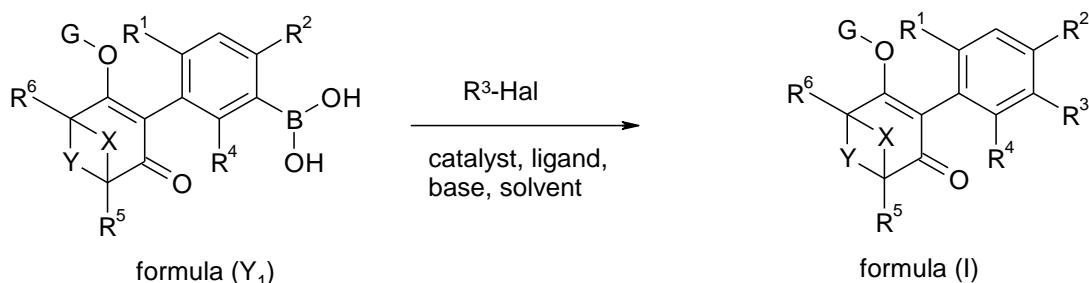
Legenda da figura:

haleto de alquillítio ou alquilmagnésio;

catalisador, ligante, solvente, base; e

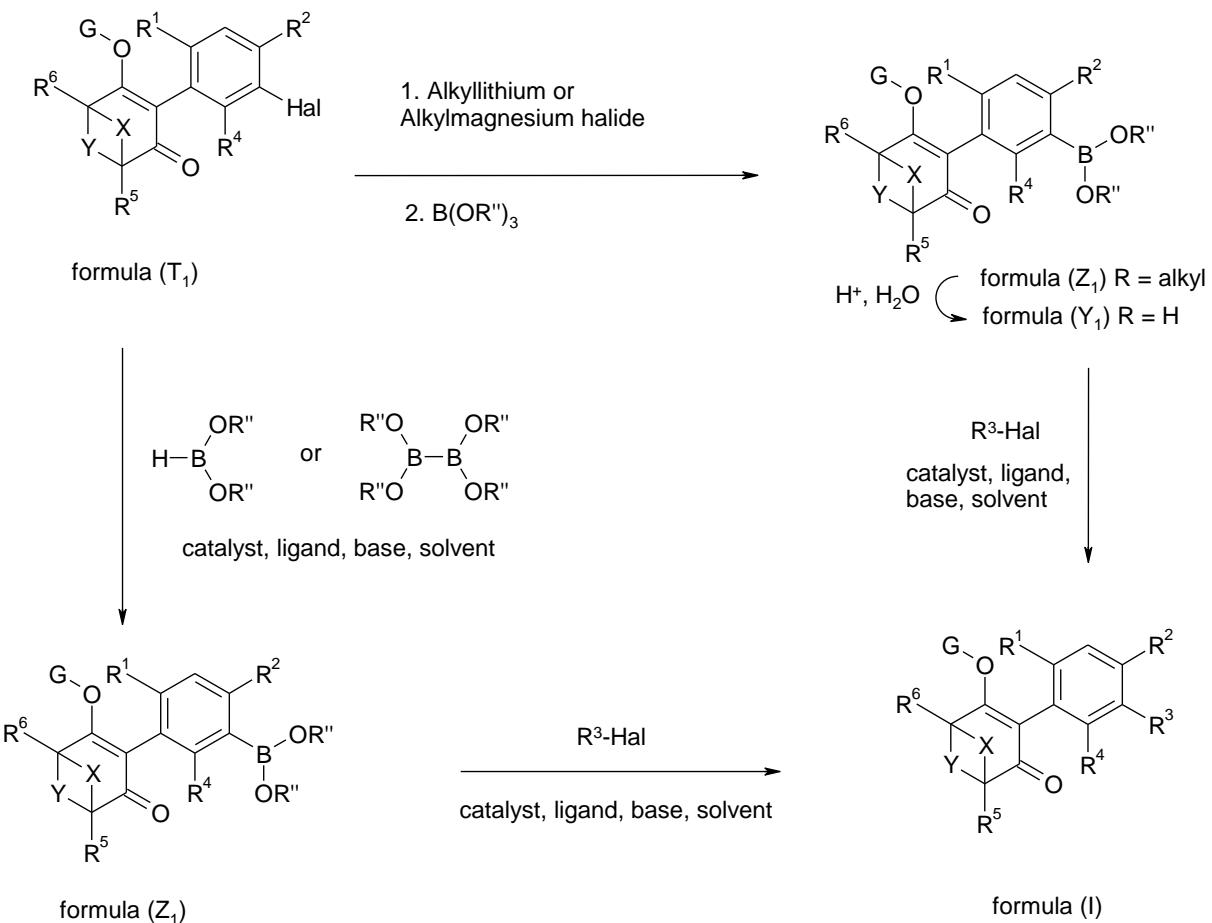
10 fórmula.

Alternativamente, um composto de fórmula I pode ser preparado de um ácido fenilborônico de fórmula (Y₁), ou um sal ou éster adequado do mesmo, por acoplamento cruzado com um fenil- ou heteroaril-haleto, $R^2\text{-Hal}$, onde Hal é preferivelmente cloro, bromo, iodo sob condições Suzuki-Miyaura.



Um composto de fórmula (Y₁) pode ser preparado de um composto de fórmula (T₁) por procedimentos análogos àqueles empregados para preparar um composto de fórmula (Y) de um composto de fórmula (T).

5



Os compostos das fórmulas (Y) e (Y₁) foram particularmente pretendidos para a síntese dos compostos de fórmula I.

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem ser empregados como herbicidas na forma não-modificada, como obtidos na síntese, porém eles são geralmente formulados em composições herbicidas em uma variedade de formas empregando-se adjuvantes de formulação, tais como

veículos, solventes e substâncias tensoativas. As formulações podem estar em várias formas físicas, por exemplo pós de polvilhamento, géis, pós umectáveis, grânulos dispersíveis em água, comprimidos dispersíveis em água, comprimidos prensados efervescentes, concentrados emulsificáveis, concentrados micro-5 emulsificáveis, emulsões oleo-em-água, óleos fluíveis, dispersões aquosas, dispersões oleosas, suspoemulsões, suspensões em cápsula, grânulos emulsificáveis, líquidos solúveis, concentrados solúveis em água (com água ou um solvente orgânico miscível em água como veículo), películas de polímero impregnadas ou em outras formas conhecidas, por exemplo, do Manual on 10 Development and Use of FAO Specifications for Plant Protection Products, 5ª Edição, 1999. Tais formulações podem ser empregadas diretamente ou são diluídas antes do uso. As formulações diluídas podem ser preparadas, por exemplo, com água, fertilizantes líquidos, micronutrientes, organismos biológicos, óleo ou solventes.

15 As formulações podem ser preparadas, por exemplo, misturando-se o ingrediente ativo com adjuvantes de formulação a fim de obter as composições na forma de sólidos finamente divididos, grânulos, soluções, dispersões ou emulsões. Os ingredientes ativos podem também ser formulados com outros adjuvantes, por exemplo, sólidos finamente divididos, óleos minerais, óleos 20 vegetais, óleos vegetais modificados, solventes orgânicos, água, substâncias tensoativas ou combinações dos mesmos. Os ingredientes ativos podem também estar compreendidos em microcápsulas muito finas consistindo em um polímero. As microcápsulas contêm os ingredientes ativos em um veículo poroso. Isto permite que os ingredientes ativos sejam liberados em seus 25 arredores em quantidades controladas (por exemplo, liberação lenta). As microcápsulas normalmente possuem um diâmetro de 0,1 a 500 mícrons. Elas contêm os ingredientes ativos em uma quantidade de cerca de 25 a 95 % em peso do peso da cápsula. Os ingredientes ativos podem estar presentes na forma de um sólido monolítico, na forma de partículas em dispersão sólida ou 30 líquida ou na forma de uma solução adequada. As membranas de encapsulamento compreendem, por exemplo, gomas naturais e sintéticas,

celulose, copolímeros de estireno-butadieno, poliacrilonitrilo, poliacrilato, poliéster, poliamidas, poliuretano ou polímeros quimicamente modificados e xantatos de amido ou outros polímeros que são conhecidos pela pessoa versada na técnica neste contexto. Alternativamente, é possível para 5 microcápsulas muito finas serem formadas onde o ingrediente ativo está presente na forma de partículas finamente divididas em uma matriz sólida de uma substância de base, porém no caso em que a microcápsula não é encapsulada.

Os adjuvantes de formulação adequados para a preparação das 10 composições de acordo com a invenção são conhecidos *de per si*. Como veículos líquidos podem ser empregados: água, tolueno, xileno, éter de petróleo, óleos vegetais, acetona, metil etil cetona, cicloexanona, anidridos de ácido, acetonitrilo, acetofenona, acetato de amila, 2-butanona, carbonato de butilenos, clorobenzeno, cicloexano, cicloexanol, ésteres de alquila de ácido acético, álcool 15 de diacetona, 1,2-dicloropropano, dietanolamina, p-dietilbenzeno, dietíleno glicol, abietato de dietíleno glicol, butil éter de dietíleno glicol, etil éter de dietíleno glicol, metil éter de dietíleno glicol, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, 1,4-dioxano, dipropileno glicol, metil éter de dipropileno glicol, dibenzoato de dipropileno glicol, diproxitol, alquilpirrolidona, acetato de etila, 2-etyl hexanol, 20 carbonato de etíleno, 1,1,1-tricloroetano, 2-heptanona, alfa-pineno, d-limoneno, lactato de etila, etíleno glicol, butil éter de etíleno glicol, metil éter de etíleno glicol, gama-butirolactona, glicerol, acetato de glicerol, diacetato de glicerol, triacetato de glicerol, hexadecano, hexíleno glicol, acetato de isoamila, acetato de isobornila, isoocitano, isoforona, isopropilbenzeno, miristato de isopropila, ácido 25 lático, laurilamina, óxido de mesitila, metoxipropanol, metil isoamil cetona, metil isobutil cetona, laurato de metila, octanoato de metila, oleato de metila, cloreto de metíleno, m-xileno, n-hexano, n-octilamina, ácido octadecanoíco, acetato de octilamina, ácido oléico, oleilamina, o-xileno, fenol, polietíleno glicol (PEG 400), ácido propiônico, lactato de propila, carbonato de propileno, propileno glicol, 30 metil éter de propileno glicol, p-xileno, tolueno, fosfato de trietila, trietíleno glicol, ácido xilenossulfônico, parafina, óleo mineral, tricloroetíleno, percloroetíleno,

acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, metil éter de propileno glicol, metil éter de dietileno glicol, metanol, etanol, isopropanol, e álcoois de peso molecular superior, tais como álcool de amila, álcool de tetra-hidrofurfurila, hexanol, octanol, etileno glicol, propileno glicol, glicerol, N-metil-2-pirrolidona e 5 similar(es). Água é geralmente o veículo de escolha para a diluição dos concentrados. Os veículos sólidos adequados são, por exemplo, talco, dióxido de titânio, argila de pirofilito, sílica, argila de atapulgita, diatomito, limestona, carbonato de cálcio, bentonita, montmorilonita de cálcio, cascas de caroço de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra pomes, pó de madeira, casca de 10 noz moída, lignina e materiais similares, como descrito, por exemplo, em CFR 180,1001. (c) & (d).

Um grande número de substâncias tensoativas pode vantajosamente ser empregado igualmente em formulações sólidas e líquidas, especialmente naquelas formulações que podem ser diluídas com um veículo 15 antes do uso. As substâncias tensoativas podem ser aniónicas, catiônicas, não-iônicas, ou poliméricas e elas podem ser empregadas como agentes emulsificantes, umectantes ou de suspensão ou para outros propósitos. As substâncias tensoativas típicas incluem, por exemplo, sais de sulfatos de alquila, tal como lauril sulfato de dietanolamônio; sais de alquilarilsulfonatos, tal como 20 dodecilbenzenossulfonato de cálcio; produtos de adição de óxido de alquilfenol-alquíleno, tal como etoxilato de nonilfenol; produtos de adição de óxido de álcool-alquíleno, tal como etoxilato de álcool de tridecila; sabão, tal como estearato de sódio; sais de alquilnaftalenossulfonatos, tal como dibutilnaftalenossulfonato de 25 sódio; ésteres de dialquila de sais de sulfosucinato, tal como di(2-etylhexil)sulfosucinato de sódio; ésteres de sorbitol, tal como oleato de sorbitol; aminas quaternárias, tal como cloreto de lauril trimetilamônio, ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, tal como estearato de polietileno glicol; copolímeros de bloqueio de óxido de etileno e óxido de propileno; e sais de 30 ésteres de fosfato de mono- di-alquila; e também outras substâncias descritas por exemplo em "McCutcheon's Detergents e Emulsifiers Annual", MC Publishing Corp., Ridgewood, Nova Jersey, 1981.

Outros adjuvantes que podem ser normalmente empregados nas formulações pesticidas incluem inibidores de cristalização, substâncias de modificação de viscosidade, agentes de suspensão, tinturas, anti-oxidantes, agentes de espumação, absorventes de luz, auxiliares de mistura, anti-espumas, 5 agentes de complexação, tampões e substâncias de modificação de pH ou neutralização, inibidores de corrosão, fragrâncias, agentes umectantes, melhoradores de absorção, micronutrientes, plasticizantes, deslizantes, lubrificantes, dispersantes, espessantes, anti-congelantes, microbiocidas, e também fertilizantes líquidos e sólidos.

10 As formulações podem também compreender substâncias ativas adicionais, por exemplo outros herbicidas, protetores de herbicida, reguladores de crescimento de planta, fungicidas ou inseticidas.

As composições de acordo com a invenção podem adicionalmente incluir um aditivo compreendendo um óleo de origem animal ou vegetal, um óleo 15 mineral, ésteres de alquila de tais óleos ou misturas de tais óleos e derivados de óleo. A quantidade de aditivo de óleo empregada na composição de acordo com a invenção é geralmente de 0,01 a 10 %, com base na mistura de spray. Por exemplo, o aditivo de óleo pode ser adicionado ao reservatório do spray na concentração desejada após a mistura de spray ter sido preparada. Os aditivos 20 de óleo preferidos compreendem óleos minerais ou um óleo de origem vegetal, por exemplo óleo de semente de colza, azeite, ou óleo de girassol, óleo vegetal emulsificado, tal como AMIGO® (Rhône-Poulenc Canada Inc.), ésteres de alquila de óleos de origem vegetal, por exemplo os derivados de metila, ou um óleo de origem animal, tal como um óleo de peixe ou sebo de carne bovina. Um 25 aditivo preferido contém, por exemplo, como componentes ativos, essencialmente 80 % em peso de ésteres de alquila de óleos de peixe e 15 % em peso de óleo de semente de colza metilado, e também 5 % em peso de emulsificantes habituais e modificadores de pH. Os aditivos de óleo especialmente preferidos compreendem ésteres de alquila de C₈-C₂₂ ácidos 30 graxos, especialmente os derivados de metila de C₁₂-C₁₈ ácidos graxos, por exemplo os ésteres de metila de ácido láurico, ácido palmítico e ácido oléico, são

importantes. Aqueles ésteres são conhecidos como laurato de metila (CAS-111-82-0), palmitato de metila (CAS-112-39-0) e oleato de metila (CAS-112-62-9). Um derivado de metil éster de ácido graxo preferido é Emery® 2230 e 2231 (Cognis GmbH). Aqueles e outros derivados de óleo são também conhecidos do 5 Sumário de Herbicide Adjuvants, 5^a Edição, Universidade de Southern Illinois, 2000. Outro adjuvante preferido é Adigor® (Syngenta AG) o qual é um adjuvante com base em óleo de semente de colza metilado.

A aplicação e a ação dos aditivos de óleo podem ser também 10 melhoradas combinando-os com substâncias tensoativas, tal como tensoativos não-iônicos, aniónicos ou catiônicos. Exemplos de tensoativos aniónicos, não-iônicos e catiônicos adequados são listados nas páginas 7 e 8 na WO 97/34485. As substâncias tensoativas preferidas são tensoativos aniónicos do tipo dodecilbenzilsulfonato, especialmente os sais de cálcio do mesmo, e também 15 tensoativos não-iônicos do tipo álcool graxo etoxilado. Preferência especial é fornecida aos álcoois graxos etoxilados C₁₂-C₂₂ tendo um grau de etoxilação de 5 a 40. Exemplos de tensoativos comercialmente disponíveis são os dos tipos 20 Genapol (Clariant AG). Também preferidos são os tensoativos de silicone, especialmente heptametiltrisiloxanos modificados por óxido de polialquila, os quais são comercialmente disponíveis por exemplo como Silwet L-77®, e também tensoativos perfluorinados. A concentração de substâncias tensoativas em relação ao total de aditivo é geralmente de 1 a 30 % em peso. Exemplos de aditivos de óleo que consistem de misturas de óleos ou óleos minerais ou 25 derivados dos mesmos com tensoativos são Edenor ME SU®, Turbocharge® (Syngenta AG, CH) e Actipron® (BP oil UK Limited, GB).

As referidas substâncias tensoativas podem também ser empregadas nas formulações sozinhas, isto quer dizer sem aditivos de óleo.

Além disso, a adição de um solvente orgânico à mistura aditivo de óleo/tensoativo pode contribuir para um realce da ação. Os solventes adequados 30 são, por exemplo, Solvesso® (ESSO) e Aromatic Solvent® (Exxon Corporation). A concentração de tais solventes pode ser de 10 a 80 % em peso do peso total. Tais aditivos de óleo, os quais podem ser em mistura com solventes, são

descritos, por exemplo, em US-A-4 834 908. Um aditivo de óleo comercialmente disponível descrito nele é conhecido pelo nome MERGE® (BASF Corporation). Um outro aditivo de óleo que é preferido de acordo com a invenção é SCORE® (Syngenta Crop Protection Canadá).

5 Além dos aditivos de óleo listados acima, a fim de realçar a atividade das composições de acordo com a invenção é também possível para as formulações de alquilpirrolidonas, (por exemplo, Agrimax®) serem adicionadas à mistura de *spray*. As formulações de treliças sintéticas, tal como, por exemplo, poliacrilamida, compostos de polivinila ou poli-1-p-menteno (por exemplo, 10 Bond®, Courier® ou Emerald®) podem também ser empregadas. As soluções que contêm ácido propiônico, por exemplo Eurokem Pen-e-trate®, podem também ser misturadas na mistura de *spray* como agentes de realce da atividade.

15 As formulações herbicidas geralmente contêm de 0,1 a 99 % em peso, especialmente de 0,1 a 95 % em peso, de um composto de fórmula I e de 1 a 99,9 % em peso de um adjuvante de formulação, o qual preferivelmente inclui de 0 a 25 % em peso de uma substância tensoativa. Visto que os produtos comerciais preferivelmente serão formulados como concentrados, e o consumidor final normalmente empregará formulações diluídas.

20 A taxa de aplicação dos compostos de fórmula I pode variar dentro de amplos limites e depende da natureza do solo, o método de aplicação (pré- ou pós-emergência; adubagem de semente; aplicação ao sulco de semente; sem cultura de aplicação etc.), a planta de cultura, a erva-daninha ou grama a ser controlada, as condições climáticas predominantes, e outros fatores regulados 25 pelo método de aplicação, o tempo de aplicação e a cultura-alvo. Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção são geralmente aplicados em uma taxa de 1 a 4000 g / ha, especialmente de 5 a 1000 g/ha.

 As formulações preferidas possuem especialmente as seguintes composições:

30 (% = porcentagem em peso):

Concentrados emulsificáveis:

ingrediente ativo: 1 a 95 %, preferivelmente 60 a 90 %

agente tensoativo: 1 a 30 %, preferivelmente 5 a 20 %

veículo líquido: 1 a 80 %, preferivelmente 1 a 35 %

Pós:

5 ingrediente ativo: 0,1 a 10 %, preferivelmente 0,1 a 5 %

veículo sólido: 99,9 a 90 %, preferivelmente 99,9 a 99 %

Concentrados de suspensão:

ingrediente ativo: 5 a 75 %, preferivelmente 10 a 50 %

água: 94 a 24 %, preferivelmente 88 a 30 %

10 agente tensoativo: 1 a 40 %, preferivelmente 2 a 30 %

Pós umectáveis:

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

agente tensoativo: 0,5 a 20 %, preferivelmente 1 a 15 %

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

15 Grânulos:

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

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

Os seguintes Exemplos também ilustram, porém não limitam, a invenção.

	<u>F1. Concentrados emulsificáveis</u>	a)	b)	c)	d)
20	ingrediente ativo	5 %	10 %	25 %	50 %
	dodecilbenzeno-				
	sulfonato de cálcio	6 %	8 %	6 %	8 %
	poliglicol éter de óleo de rícino	4 %	-	4 %	4 %
25	(36 mols de óxido de etileno)				
	poliglicol éter de octilfenol	- 4 %	-	-	2 %
	(7-8 mols de óxido de etileno)				
	NMP	-	-	10 %	20 %
	mistura de hidrocarboneto aromático	85 %	78 %	55 %	16 %
30	C ₉ -C ₁₂				

As emulsões de qualquer concentração desejada podem ser de tais

concentrados por diluição com água.

F2. Soluções

	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	5 %	10 %	50 %	90 %
1-metóxi-3-(3-metóxi-				
5 propóxi)-propano	-	20 %	20 %	-
polietileno glicol MW 400	20 %	10 %	-	-
NMP	-	-	30 %	10 %
mistura de hidrocarboneto arom. C ₉ -C ₁₂	75 %	60 %	-	-

10 As soluções são adequadas para aplicação na forma de microgotas.

F3. Pós umectáveis

	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	5 %	25 %	50 %	80 %
lignossulfonato de sódio	4 %	-	3 %	-
lauril sulfato de sódio	2 %	3 %	-	4 %
15 di-isobutilnaftaleno-				
sulfonato de sódio	-	6 %	5 %	6 %
poliglicol éter de octilfenol (7-8 mols de óxido de etileno)	-	1 %	2 %	-
ácido silícico altamente disperso	1 %	3 %	5 %	10 %
20 caulim	88 %	62 %	35 %	-

O ingrediente ativo é completamente misturado com os adjuvantes e a mistura é completamente moída em um moinho adequado, produzindo pós umectáveis os quais podem ser diluídos com água para fornecer suspensões de qualquer concentração desejada.

F4. Grânulos revestidos

	a)	b)	c)
ingrediente ativo	0,1 %	5 %	15 %
ácido silícico altamente disperso	0,9 %	2 %	2 %
veículo inorgânico (diâmetro 0,1 a 1 mm)	99,0 %	93 %	83 %
30 por exemplo CaCO ₃ ou SiO ₂			

O ingrediente ativo é dissolvido em cloreto de metíleno, a solução é

vaporizada no veículo e o solvente é subsequentemente evaporado em vácuo.

<u>F5. Grânulos revestidos</u>	a)	b)	c)
ingrediente ativo	0,1 %	5 %	15 %
polietileno glicol MW 200	1,0 %	2 %	3 %
5 ácido silícico altamente disperso	0,9 %	1 %	2 %
veículo inorgânico (diâmetro 0,1 a 1 mm)	98,0 %	92 %	80 %
por exemplo CaCO ₃ ou SiO ₂			

O ingrediente ativo finamente moído é aplicado uniformemente, em

- 10 um misturados, ao veículo umedecido com polietileno glicol. Os grânulos revestidos não-secos são obtidos desta maneira.

<u>F6. Grânulos extrusores</u>	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	0,1 %	3 %	5 %	15 %
lignossulfonato de sódio	1,5 %	2 %	3 %	4 %
15 carboximetilcelulose	1,4 %	2 %	2 %	2 %
caulim	97,0 %	93 %	90 %	79 %

O ingrediente ativo é misturado e moído com os adjuvantes e a mistura é umedecida com água. A mistura resultante é extrusada e em seguida seca em uma corrente de ar.

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

- 20 Os pós prontos para o uso são obtidos misturando-se o ingrediente ativo com os veículos e moendo a mistura em um moinho adequado.

<u>F8. Suspensão concentrada</u>	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	3 %	10 %	25 %	50 %
etileno glicol	5 %	5 %	5 %	5 %
poliglicol éter de nonilfenol	-	1 %	2 %	-
30 (15 mol de óxido de etileno)				
lignossulfonato de sódio	3 %	3 %	4 %	5 %

carboximetilcelulose	1 %	1 %	1 %	1 %
37 % de formaldeído aquoso	0,2 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %
solução				
emulsão de óleo de silicone	0,8 %	0,8 %	0,8 %	0,8 %
5 água	87 %	79 %	62 %	38 %

O ingrediente ativo finamente moído é intimamente misturado com os adjuvantes, produzindo uma suspensão concentrada, suspensões quais de qualquer concentração desejada podem ser preparadas por diluição com água.

A invenção refere-se também a um método para o controle seletivo 10 de gramas e ervas daninhas em safras de plantas úteis, o qual compreende tratar as plantas úteis ou a área sob cultivo ou o local destas com um composto de fórmula I.

As safras de plantas úteis nas quais as composições de acordo com a invenção podem ser incluídas especialmente cereais, algodão, sojas, 15 beterraba açucareira, cana de açúcar, cultivos de plantação, colza, milho e arroz, e para o controle de erva-daninha não seletivo. O termo "safras" deve ser entendido também como incluindo safras que apresentaram tolerância a herbicidas ou classes de herbicidas (por exemplo inibidores de ALS, GS, EPSPS, PPO, ACCase e HPPD) como um resultado de métodos convencionais de 20 engenharia de produção ou genética. Um exemplo de uma safra que apresentou tolerância por exemplo a imidazolinonas, tal como imazamox, por métodos convencionais de produção é colza de verão Clearfield® (Canola). Exemplos de safras que apresentaram tolerância a herbicidas por métodos de engenharia genética incluem por exemplo variedades de milho resistente a glifosato- e 25 glufosinato comercialmente disponível sob os nomes comerciais RoundupReady® e LibertyLink®.

As ervas daninhas a serem controladas podem ser ambas ervas daninhas monocotiledônea e dicotiledônea, tais como, por exemplo, *Stellaria*, *Nasturtium*, *Agrostis*, *Digitaria*, *Avena*, *Setaria*, *Sinapis*, *Lolium*, *Solanum*, 30 *Echinochloa*, *Scirpus*, *Monochoria*, *Sagittaria*, *Bromus*, *Alopecurus*, *Sorghum*, *Rottboellia*, *Cyperus*, *Abutilon*, *Sida*, *Xanthium*, *Amaranthus*, *Chenopodium*,

Ipomoea, Chrysanthemum, Galium, Viola e Veronica.

As safras devem também ser entendidas como sendo aquelas que apresentaram resistência a insetos nocivos por métodos de engenharia genética, por exemplo milho Bt (resistente a perfurador de milho Europeu), algodão Bt 5 (resistente a gorgulho do algodão) e também batatas Bt (resistente ao besouro Colorado). Exemplos de milho Bt são os híbridos de milho Bt-176 de NK® (Syngenta Seeds). A toxina Bt é uma proteína que é formada naturalmente por bactérias do solo *Bacillus thuringiensis*. Exemplos de toxinas e plantas transgênicas capazes de sintetizar tais toxinas são descritos em EP-A-451 878, 10 EP-A-374 753, WO 93/07278, WO 95/34656, WO 03/052073 e EP-A-427 529. Exemplos de plantas transgênicas que contêm um ou mais genes que codificam para uma resistência inseticida e expressam um ou mais toxinas são KnockOut® (milho), Yield Gard® (milho), NuCOTIN33B® (algodão), Bollgard® (algodão), NewLeaf® (batatas), NatureGard® e Protexcta®. As safras de planta e seu 15 material de semente podem ser resistentes a herbicidas e ao mesmo tempo também à alimentação de insetos (eventos transgênicos "sobrepostos"). A semente pode, por exemplo, ter a capacidade de expressar uma proteína Cry3 inseticidamente ativa e ao mesmo tempo ser tolerante a glifosato. o termo "safras" deve ser entendido como também incluindo safras obtidas como um 20 resultado de métodos convencionais de engenharia de produção ou genética que contém as assim chamadas características de produção (por exemplo, sabor melhorado, estabilidade de armazenagem, conteúdo nutricional).

As áreas sob cultivo devem ser entendidas como incluindo terra onde as plantas de colheita já desenvolveram-se bem como terra destinada para 25 o cultivo daquelas plantas de colheita.

Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem também ser empregados em combinação a outros herbicidas. As seguintes misturas do composto de fórmula I são especialmente importantes. Preferivelmente, nestas misturas, o composto de fórmula I é um 30 daqueles compostos listados nas tabelas de 1 a 35 abaixo:

composto de fórmula I + acetoclor, composto de fórmula I +

acifluorfen, composto de fórmula I + acifluorfen-sódio, composto de fórmula I + aclonifen, composto de fórmula I + acroleina, composto de fórmula I + alaclor, composto de fórmula I + aloxidim, composto de fórmula I + álcool de alila, composto de fórmula I + ametrina, composto de fórmula I + amicarbazona,
5 composto de fórmula I + amidossulfuron, composto de fórmula I + aminopiralid, composto de fórmula I + amitrol, composto de fórmula I + sulfamato de amônio, composto de fórmula I + anilofos, composto de fórmula I + asulam, composto de fórmula I + atrazina, fórmula I + aviglicina, fórmula I + azafenidina, composto de fórmula I + azinsulfuron, composto de fórmula I + BCPC, composto de fórmula I
10 + beflubutamid, composto de fórmula I + benazolina, fórmula I + bencarbazona, composto de fórmula I + benfluralina, composto de fórmula I + benfuresato, composto de fórmula I + bensulfuron, composto de fórmula I + bensulfuron-metila, composto de fórmula I + bensulida, composto de fórmula I + bentazona, composto de fórmula I + benzfendizona, composto de fórmula I + benzobiciclon,
15 composto de fórmula I + benzofenap, composto de fórmula I + bifenox, composto de fórmula I + bilanafos, composto de fórmula I + bispiribac, composto de fórmula I + bispiribac-sódio, composto de fórmula I + borax, composto de fórmula I + bromacila, composto de fórmula I + bromobutídeo, fórmula I + bromofenoxim, composto de fórmula I + bromoxinila, composto de fórmula I + butaclor, composto
20 de fórmula I + butafenacila, composto de fórmula I + butamifos, composto de fórmula I + butralina, composto de fórmula I + butroxidim, composto de fórmula I + butilato, composto de fórmula I + ácido cacodílico, composto de fórmula I + clorato de cálcio, composto de fórmula I + cafenstrol, composto de fórmula I + carbetamida, composto de fórmula I + carfentrazona, composto de fórmula I +
25 carfentrazona-etila, composto de fórmula I + CDEA, composto de fórmula I + CEPC, composto de fórmula I + clorflurenol, composto de fórmula I + clorflurenol-metila, composto de fórmula I + cloridazon, composto de fórmula I + clorimuron, composto de fórmula I + clorimuron-etila, composto de fórmula I + ácido cloroacético, composto de fórmula I + clorotoluron, composto de fórmula I +
30 clorprofam, composto de fórmula I + clorsulfuron, composto de fórmula I + clortal, composto de fórmula I + clortal-dimetila, composto de fórmula I + cinidon-etila,

- composto de fórmula I + cinmetilina, composto de fórmula I + cinosulfuron, composto de fórmula I + cisanilida, composto de fórmula I + cletodim, composto de fórmula I + clodinafop, composto de fórmula I + clodinafop-propargila, composto de fórmula I + clomazona, composto de fórmula I + clomeprop,
- 5 composto de fórmula I + clopiralid, composto de fórmula I + cloransulam, composto de fórmula I + cloransulam-metila, composto de fórmula I + CMA, composto de fórmula I + 4-CPB, composto de fórmula I + CPMF, composto de fórmula I + 4-CPP, composto de fórmula I + CPPC, composto de fórmula I + cresol, composto de fórmula I + cumiluron, composto de fórmula I + cianamida,
- 10 composto de fórmula I + cianazina, composto de fórmula I + cicloato, composto de fórmula I + ciclosulfamuron, composto de fórmula I + cicloxdim, composto de fórmula I + cialofop, composto de fórmula I + cialofop-butila, composto de fórmula I + 2,4-D, composto de fórmula I + 3,4-DA, composto de fórmula I + daimuron, composto de fórmula I + dalapon, composto de fórmula I + dazomet, composto
- 15 de fórmula I + 2,4-DB, composto de fórmula I + 3,4-DB, composto de fórmula I + 2,4-DEB, composto de fórmula I + desmedipham, fórmula I + desmetrina, composto de fórmula I + dicamba, composto de fórmula I + diclobenila, composto de fórmula I + orto-diclorobenzeno, composto de fórmula I + para-diclorobenzeno, composto de fórmula I + diclorprop, composto de fórmula I +
- 20 diclorprop-P, composto de fórmula I + diclofop, composto de fórmula I + diclofop-metila, composto de fórmula I + diclosulam, composto de fórmula I + difenzoquat, composto de fórmula I + metilsulfato de difenzoquat, composto de fórmula I + diflufenican, composto de fórmula I + diflufenzopir, composto de fórmula I + dimefuron, composto de fórmula I + dimepiperato, composto de fórmula I +
- 25 dimetaclor, composto de fórmula I + dimetametrina, composto de fórmula I + dimetenamid, composto de fórmula I + dimetenamid-P, composto de fórmula I + dimetipina, composto de fórmula I + ácido dimetilarsínico, composto de fórmula I + dinitramina, composto de fórmula I + dinoterb, composto de fórmula I + difenamid, fórmula I + dipropetrina, composto de fórmula I + diquat, composto de
- 30 fórmula I + dibrometo de diquat, composto de fórmula I + ditiopir, composto de fórmula I + diuron, composto de fórmula I + DNOC, composto de fórmula I + 3,4-

DP, composto de fórmula I + DSMA, composto de fórmula I + EBEP, composto de fórmula I + endotal, composto de fórmula I + EPTC, composto de fórmula I + esprocarb, composto de fórmula I + etalfluralina, composto de fórmula I + etametsulfuron, composto de fórmula I + etametsulfuron-metila, fórmula I + 5 etefon, composto de fórmula I + etofumesato, composto de fórmula I + etoxifen, composto de fórmula I + etoxisulfuron, composto de fórmula I + etobenzanid, composto de fórmula I + fenoxaprop-P, composto de fórmula I + fenoxaprop-P- 10 etila, composto de fórmula I + fentrazamida, composto de fórmula I + sulfato ferroso, composto de fórmula I + flamprop-M, composto de fórmula I + flazasulfuron, composto de fórmula I + florasulam, composto de fórmula I + fluazifop, composto de fórmula I + fluazifop-butila, composto de fórmula I + fluazifop-P, composto de fórmula I + fluazifop-P-butil, fórmula I + fluazolato, composto de fórmula I + flucarbazona, composto de fórmula I + flucarbazona- 15 sódica, composto de fórmula I + flucetosulfuron, composto de fórmula I + flucloralina, composto de fórmula I + flufenacet, composto de fórmula I + flufenpir, composto de fórmula I + flufenpir-etila, fórmula I + flumetalina, composto de fórmula I + flumetsulam, composto de fórmula I + flumiclorac, composto de fórmula I + flumiclorac-pentila, composto de fórmula I + flumioxazina, fórmula I + flumipropina, composto de fórmula I + fluometuron, composto de fórmula I + 20 fluoroglicofen, composto de fórmula I + fluoroglicofen-etila, fórmula I + fluoxaprop, fórmula I + flupoxam, fórmula I + flupropacila, composto de fórmula I + flupropanato, composto de fórmula I + flupirsulfuron, composto de fórmula I + flupirsulfuron-metil-sódio, composto de fórmula I + flurenol, composto de fórmula I + fluridona, composto de fórmula I + fluoroclordona, composto de fórmula I + 25 fluroxipir, composto de fórmula I + flurtamona, composto de fórmula I + flutiacet, composto de fórmula I + flutiacet-metila, composto de fórmula I + fomesafen, composto de fórmula I + foramsulfuron, composto de fórmula I + fosamina, composto de fórmula I + glufosinato, composto de fórmula I + glufosinato-amônio, composto de fórmula I + glifosato, composto de fórmula I + halosulfuron, 30 composto de fórmula I + halosulfuron-metila, composto de fórmula I + haloxifop, composto de fórmula I + haloxifop-P, composto de fórmula I + HC-252, composto

de fórmula I + hexazinona, composto de fórmula I + imazametabenz, composto de fórmula I + imazametabenz-metila, composto de fórmula I + imazamox, composto de fórmula I + imazapic, composto de fórmula I + imazapir, composto de fórmula I + imazaquin, composto de fórmula I + imazetapir, composto de fórmula I + imazosulfuron, composto de fórmula I + indanofan, composto de fórmula I + iodometano, composto de fórmula I + iodosulfuron, composto de fórmula I + iodosulfuron-metil-sódio, composto de fórmula I + ioxinila, composto de fórmula I + isoproturon, composto de fórmula I + isouron, composto de fórmula I + isoxaben, composto de fórmula I + isoxaclortol, composto de fórmula I + isoxaflutol, fórmula I + isoxapirifop, composto de fórmula I + carbutilato, composto de fórmula I + lactofen, composto de fórmula I + lenacila, composto de fórmula I + linuron, composto de fórmula I + MAA, composto de fórmula I + MAMA, composto de fórmula I + MCPA, composto de fórmula I + MCPA-tioetila, composto de fórmula I + MCPB, composto de fórmula I + mecoprop, composto de fórmula I + mecoprop-P, composto de fórmula I + mefenacet, composto de fórmula I + mefluideto, composto de fórmula I + mesosulfuron, composto de fórmula I + mesosulfuron-metila, composto de fórmula I + mesotriona, composto de fórmula I + metam, composto de fórmula I + metamifop, composto de fórmula I + metamitron, composto de fórmula I + metazaclor, composto de fórmula I + metabenziazuron, fórmula I + metazol, composto de fórmula I + ácido metilarsônico, composto de fórmula I + metildimron, composto de fórmula I + isotiocianato de metila, composto de fórmula I + metabenzuron, fórmula I + metobromuron, composto de fórmula I + metolaclor, composto de fórmula I + S-metolaclor, composto de fórmula I + metosulam, composto de fórmula I + metoxuron, composto de fórmula I + metribuzina, composto de fórmula I + metsulfuron, composto de fórmula I + metsulfuron-metila, composto de fórmula I + MK-616, composto de fórmula I + molinato, composto de fórmula I + monolinuron, composto de fórmula I + MSMA, composto de fórmula I + naproanilida, composto de fórmula I + napropamida, composto de fórmula I + naptalam, fórmula I + NDA-402989, composto de fórmula I + neburon, composto de fórmula I + nicosulfuron, fórmula I + niperaclofen, fórmula I + glifosato de n-

metila, composto de fórmula I + ácido nonanóico, composto de fórmula I + norflurazon, composto de fórmula I + ácido oléico (ácidos graxos), composto de fórmula I + orbencarb, composto de fórmula I + ortosulfamuron, composto de fórmula I + orizalina, composto de fórmula I + oxadiargila, composto de fórmula I + oxadiazon, composto de fórmula I + oxasulfuron, composto de fórmula I + oxaziclorofona, composto de fórmula I + oxifluorfen, composto de fórmula I + paraquat, composto de fórmula I + dicloreto de paraquat, composto de fórmula I + pebulato, composto de fórmula I + pendimetalina, composto de fórmula I + penoxsulam, composto de fórmula I + pentaclorofenol, composto de fórmula I + pentanoclor, composto de fórmula I + pentoxazona, composto de fórmula I + petoxamid, composto de fórmula I + óleos de petróleo, composto de fórmula I + fenmedifam, composto de fórmula I + fenmedifam-etila, composto de fórmula I + picloram, composto de fórmula I + picolinafen, composto de fórmula I + pinoxaden, composto de fórmula I + piperofos, composto de fórmula I + arsenita de potássio, composto de fórmula I + azida de potássio, composto de fórmula I + pretilaclor, composto de fórmula I + primisulfuron, composto de fórmula I + primisulfuron-metila, composto de fórmula I + prodiamina, composto de fórmula I + profluazol, composto de fórmula I + profoxidim, fórmula I + proexadiona-cálcio, composto de fórmula I + prometon, composto de fórmula I + prometrin, composto de fórmula I + propaclor, composto de fórmula I + propanila, composto de fórmula I + propaquizafop, composto de fórmula I + propazina, composto de fórmula I + profam, composto de fórmula I + propisoclor, composto de fórmula I + propóxi Carbazona, composto de fórmula I + propóxi Carbazona-sódio, composto de fórmula I + propizamida, composto de fórmula I + prosulfocarb, composto de fórmula I + prosulfuron, composto de fórmula I + piraclonila, composto de fórmula I + piraflufen, composto de fórmula I + piraflufen-etila, fórmula I + pirasulfotol, composto de fórmula I + pirazolinato, composto de fórmula I + pirazosulfuron, composto de fórmula I + pirazosulfuron-etila, composto de fórmula I + pirazoxifen, composto de fórmula I + piribenzoxim, composto de fórmula I + piributicarb, composto de fórmula I + piridafol, composto de fórmula I + piridato, composto de fórmula I + piriftalid, composto de fórmula I + piriminobac, composto de fórmula I

+ piriminobac-metila, composto de fórmula I + pirimisulfan, composto de fórmula I + piritiobac, composto de fórmula I + piritiobac-sódio, fórmula I + piroxasulfona, fórmula I + piroxulam, composto de fórmula I + quinclorac, composto de fórmula I + quinmerac, composto de fórmula I + quinoclamina, composto de fórmula I + quizalofop, composto de fórmula I + quizalofop-P, composto de fórmula I + rinsulfuron, composto de fórmula I + setoxidim, composto de fórmula I + siduron, composto de fórmula I + simazina, composto de fórmula I + simetrin, composto de fórmula I + SMA, composto de fórmula I + arsenita de sódio, composto de fórmula I + azida de sódio, composto de fórmula I + clorato de sódio, composto de fórmula I + sulcotrina, composto de fórmula I + sulfentrazona, composto de fórmula I + sulfometuron, composto de fórmula I + sulfometuron-metila, composto de fórmula I + sulfosato, composto de fórmula I + sulfosulfuron, composto de fórmula I + ácido sulfúrico, composto de fórmula I + óleos alcatrão, composto de fórmula I + 2,3,6-TBA, composto de fórmula I + TCA, composto de fórmula I + TCA-sódio, fórmula I + tebutam, composto de fórmula I + tebutiuron, fórmula I + tefuriltriona, composto de fórmula I + tembotrina, composto de fórmula I + tepraloxidim, composto de fórmula I + terbacila, composto de fórmula I + terbumeton, composto de fórmula I + terbutilazina, composto de fórmula I + terbutrina, composto de fórmula I + tenilclor, composto de fórmula I + tazafluron, composto de fórmula I + tiazopir, composto de fórmula I + tifensulfuron, composto de fórmula I + tiencarbazona, composto de fórmula I + tifensulfuron-metila, composto de fórmula I + tiobencarb, composto de fórmula I + tiocarbazila, composto de fórmula I + topramezona, composto de fórmula I + tralcoxidim, composto de fórmula I + tri-alato, composto de fórmula I + triasulfuron, composto de fórmula I + triaziflam, composto de fórmula I + tribenuron, composto de fórmula I + tribenuron-metila, composto de fórmula I + tricamba, composto de fórmula I + triclopir, composto de fórmula I + trietazina, composto de fórmula I + trifloxisulfuron, composto de fórmula I + trifloxisulfuron-sódio, composto de fórmula I + trifluralina, composto de fórmula I + triflusulfuron, composto de fórmula I + triflusulfuron-metila, composto de fórmula I + triidroxitriazina, composto de fórmula I + trinexapac-etila, composto de fórmula I + tritosulfuron,

composto de fórmula I + etil éster de ácido [3-[2-cloro-4-flúor-5-(1-metil-6-trifluorometil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-3-il)fenóxi]-2-piridilóxi]acético (CAS RN 353292-31-6), composto de fórmula I + 4-hidróxi-3-[[2-[(2-metoxietóxi)metil]-6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil]-biciclo[3,2,1]oct-3-en-2-ona (CAS RN 352010-68-5), e composto de fórmula I + 4-hidróxi-3-[[2-(3-metoxipropil)-6-(difluorometil)-3-piridinil]carbonil]biciclo [3,2,1]oct-3-en-2-ona.

5 Os parceiros de mistura do composto de fórmula I podem também ser na forma de ésteres ou sais, como mencionado por exemplo no Manual de Pesticida, Décima Segunda Edição, Crop Protection Council Britânico, 2000.

10 A relação de mistura do composto de fórmula I para o parceiro de mistura é preferivelmente de 1: 100 para 1000:1.

As misturas podem vantajosamente ser empregadas nas formulações acima mencionadas (caso no qual o "ingrediente ativo" refere-se a respectiva mistura de composto de fórmula I com o parceiro de mistura).

15 Os compostos de fórmula I de acordo com a invenção podem também ser empregados em combinação com protetores. Preferivelmente, nestas misturas, o composto de fórmula I é um daqueles compostos listados nas tabelas de 1 a 35 abaixo. As seguintes misturas com protetores, especialmente, considerando:

20 composto de fórmula I + cloquintocet-mexila, composto de fórmula I + ácido cloquintocet e sais do mesmo, composto de fórmula I + fenclorazol-etila, composto de fórmula I + ácido fenclorazol e sais do mesmo, composto de fórmula I + mefenpir-dietila, composto de fórmula I + diácido de mefenpir, composto de fórmula I + isoxadifen-etila, composto de fórmula I + ácido isoxadifen, composto de fórmula I + furilazol, composto de fórmula I + isômero R de furilazol, composto de fórmula I + benoxacor, composto de fórmula I + diclormid, composto de fórmula I + AD-67, composto de fórmula I + oxabetrinila, composto de fórmula I + ciometrinila, composto de fórmula I + isômero Z de ciometrinila, composto de fórmula I + fenclorim, composto de fórmula I + ciprosulfamida, composto de fórmula I + anidrido naftálico, composto de fórmula I + flurazol, composto de fórmula I + N-(2-metóxi-benzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]-

benzenossulfonamida, composto de fórmula I + CL 304,415, composto de fórmula I + diciclonon, composto de fórmula I + fluxofenim, composto de fórmula I + DKA-24, composto de fórmula I + R-29148 e composto de fórmula I + PPG-1292. Um efeito de proteção pode também ser observado para as misturas 5 composto de fórmula I + dinron, composto de fórmula I + MCPA, composto de fórmula I + mecoprop e composto de fórmula I + mecoprop-P.

Os protetores acima mencionados e herbicidas são descritos, por exemplo, no Manual Pesticida, 12^a Edição, British Crop Protection Council, 2000. R-29148 é descrito, por exemplo por P.B. Goldsborough e outro, Plant Physiology, 10 (2002), Vol. 130 pp. 1497-1505 e as referências nele, PPG-1292 é conhecido de WO09211761, e N-(2-metoxibenzoil)-4-[(metilaminocarbonil)amino]benzenossulfonamida é conhecido de EP365484.

A taxa de aplicação de protetor em relação ao herbicida é depende amplamente do modo de aplicação. No caso de tratamento de campo, 15 geralmente de 0,001 a 5,0 kg de protetor/ha, preferivelmente de 0,001 a 0,5 kg de protetor/ha, e geralmente de 0,001 a 2 kg de herbicida/ha, porém preferivelmente de 0,005 a 1 kg/ha, são aplicados.

As composições herbicidas de acordo com a invenção são adequadas para todos os métodos de aplicação habitual na agricultura, tal como, 20 por exemplo, aplicação de pré-emergência, aplicação de pós-emergência e adubagem de semente. Dependendo do emprego pretendido, os protetores podem ser empregados para o pré-tratamento do material de semente da planta de cultura (adubagem da semente ou mudas) ou introduzido no solo antes ou após a semeadura, seguido pela aplicação do (desprotegido) composto de 25 fórmula I, opcionalmente em combinação a um co-herbicida. Ele pode, entretanto, também ser aplicado sozinho ou junto com o herbicida antes ou após a emergência das plantas. o tratamento das plantas ou o material de semente com o protetor pode portanto ocorrer no princípio independentemente do tempo de aplicação do herbicida. o tratamento da planta por aplicação simultânea de 30 herbicida e protetor (por exemplo na forma de uma mistura tanque) é geralmente preferido. A taxa de aplicação de protetor em relação ao herbicida depende

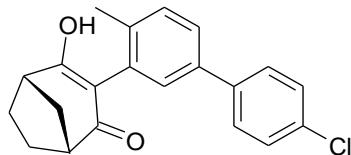
amplamente do modo de aplicação. No caso de tratamento de campo, geralmente de 0,001 a 5,0 kg de protetor/ha, preferivelmente de 0,001 a 0,5 kg de protetor/ha são aplicados. No caso de adubagem de semente, geralmente de 0,001 a 10 g de protetor/kg de semente, preferivelmente de 0,05 a 2 g de 5 protetor/kg de semente, são aplicados. Quando o protetor é aplicado na forma líquida, com encharcamento de semente, imediatamente antes da semeadura, é vantajoso empregar soluções protetoras que contenham o ingrediente ativo em uma concentração de 1 a 10 000 ppm, preferivelmente de 100 a 1000 ppm.

As misturas podem vantajosamente ser empregadas nas 10 formulações acima mencionadas (caso no qual o "ingrediente ativo" refere-se a respectiva mistura do composto de fórmula I com o parceiro de mistura).

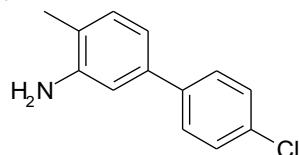
Os seguintes exemplos ilustram a invenção, porém também não limitam a invenção.

Exemplos de preparação:

15 Exemplo 1: Preparação de 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



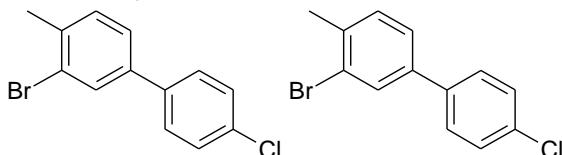
Etapa 1: Preparação de 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenila



Tetraquis(trifenilfosfina)paládio (0) (3,7 g, 0,003 mol) e ácido 4-clorofenilborônico (20,2 g, 0,13 mol) são adicionados a uma solução de 5-bromo-20 2-metilanilina (20 g, 0,1 mol) em 1,2-dimetoxietano (200 ml). Após agitar a mistura reacional durante 15 minutos a 20°C, uma solução de 20% de carbonato de sódio aquoso (300 ml) é adicionado à mistura, e a mistura resultante é aquecida ao refluxo durante 24 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, diluída com água (600 ml) e extraída empregando-se acetato de etila. Os extractos orgânicos combinados são secos sobre sulfato de 25

sódio anidro, filtrados e o filtrado evaporado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo com 7% de acetato de etila em hexano para fornecer 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenila (21,0 g).

Etapa 2: Preparação de 3-bromo-4'-cloro-4-metilbifenila

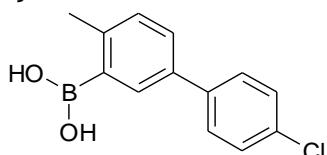


5

Ácido hidrobrômico (48% em peso em água, 120 ml) é adicionado gota a gota a uma suspensão de 3-amino-4'-cloro-4-metilbifenila (21 g, 0,09 mol) em água (80 ml), e a mistura agitada até o sólido ser dissolvido. A mistura é resfriada a -5°C e uma solução de nitrito de sódio (10,12 g, 0,14 mol) em água

- 10 (50 ml) é adicionado gota a gota, mantendo a temperatura em 0 a 5°C. A mistura reacional é agitada durante 1 hora, em seguida adicionada a uma solução pré-resfriada de brometo cuproso (17,9 g, 0,12 mol) em ácido hidrobrômico (48% em peso em água, 120 ml) a 0°C. A mistura reacional é agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. A mistura é extraída com acetato de etila, e os extractos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado concentrado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo com 2% de acetato de etila em hexano para fornecer 3-bromo-4'-cloro-4-metilbifenila (15,0 g).

Etapa 3: Preparação de ácido 4'-cloro-4-metilbifen-3-ilborônico

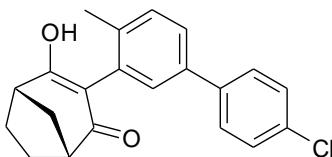


20

3-Bromo-4'-cloro-4-metilbifenila (5,0 g, 0,02 mol) é dissolvido em tetra-hidrofurano anidro (125 ml), e a mistura é resfriada a -78°C. n-Butillítio (1,33 solução molar em hexanos, 17,3 ml,) é adicionado gota a gota durante 30 minutos, mantendo a temperatura em aproximadamente -78°C. A mistura reacional é agitada durante uma e meia-hora a -78°C, em seguida trimetilborato (2,58 g, 0,024 mol) é adicionado gota a gota e a mistura reacional agitada durante três e meia-hora, deixando-a aquecer a 0°C. Uma solução de 2N de

ácido hidroclórico aquoso (50 ml) é em seguida adicionado gota a gota, e uma vez que a adição é concluída a mistura é agitada durante 2 horas. A mistura é concentrada em vácuo para remover a maioria do tetraidrofurano, em seguida diluída com água (~ 80 ml) e extraída com éter de dietila. Os extratos orgânicos 5 são combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado evaporado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna rápido em sílica-gel, eluindo com 7% de acetato de etila em hexano para fornecer ácido 4'-cloro-4-metilbifen-3-ilborônico (2,5 g).

Etapa 4: Preparação de 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo [3,2,1] 10 octano-2,4-diona.



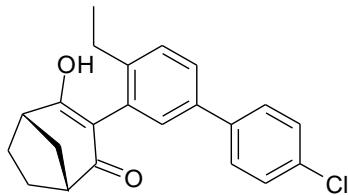
Etapa 4a: (Diacetoxi)iodobenzene (1,17 g, 3,62 mmols) e carbonato de sódio (0,384 g, 3,62 mmols) são suspensos em água (10 ml) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Uma solução de 15 biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,500 g, 3,62 mmols), preparada pelo método de R. Beaudegnies e outro, WO2005/123667, e carbonato de sódio (0,384 g, 3,62 mmols) em água (10 ml) é adicionado gota a gota durante 2 minutos, e uma vez que a adição é concluída a mistura reacional é agitada durante 2,5 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional é derramada em um funil de 20 separação e extraída com clorofórmio (3 X 20ml). Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo para fornecer o ileto de iodônio (1,19 g) como um sólido branco.

Etapa 4b: Uma mistura do ileto de iodônio (0,600 g, 1,76 mmol) 25 preparada na Etapa 4a, ácido 5-(4-clorofenila)-2-metilfenila borônico (0,522 g, 2,12 mmols), acetato de paládio(II) (0,020 g, 0,09 mmol), brometo de tetra-*n*-butilâmônio (0,283 g, 0,88 mmol) e monoidrato de hidróxido de lítio (0,222 g, 5,28 mmols) são agitados juntos em uma mistura de 1,2-dimetoxietano (12 ml) e água (3 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é aquecida a 50°C,

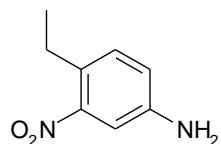
mantida a 50°C durante 2 horas em seguida deixada resfriar à temperatura ambiente. A mistura reacional é filtrada através de terra diatomácea, lavando com ácido hidroclórico aquoso a 2M (40 ml) e acetato de etila (20 ml), em seguida o filtrado é derramado em um funil de separação e a fase orgânica coletada. A 5 fase aquosa é extraída com acetato de etila (2 X 20 ml) e os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado evaporado em vácuo. O resíduo é parcialmente purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo com uma mistura de acetato de etila e hexano (elução de gradiente, 100% de hexano para 70% de acetato de etila / 30% de 10 hexano) para fornecer uma amostra parcialmente purificada do produto desejado. Outra purificação é alcançada dissolvendo-se o produto em acetato de etila (20 ml) e extraíndo com carbonato de potássio aquoso a 0,5M (2 X, 20 ml). Os extratos aquosos são coletados, acidificados, combinados para pH 2 pela adição de ácido hidroclórico concentrado e o produto é extraído em acetato de 15 etila (2 X 20 ml). Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 3-(4'-cloro-4-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 2: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylben-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

20



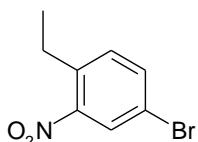
Etapa 1: Preparação de 4-etyl-3-nitroanilina



Nitrato de amônio (39,6 g, 0,49 mol) é adicionado em porções a uma solução gelada (banho de gelo) de 4-etilanilina (20 g, 0,16 mol) em ácido sulfúrico concentrado (100 ml), mantendo a temperatura em -10° a 0°C por 25 resfriamento externo. A mistura reacional é agitada durante duas horas, em seguida derramada em gelo moído, e o precipitado é coletado por filtração. O

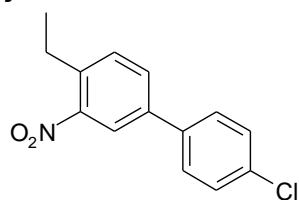
sólido é absorvido em água, a solução tornada neutra pela adição de solução de hidróxido de sódio aquosa diluída e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo para fornecer 4-etil-3-nitroanilina (20 g).

5 Etapa 2: Preparação de 4-bromo-1-etil-2-nitrobenzeno



Ácido hidrobrômico (48% em peso em água, 240 ml) é adicionado gota a gota a uma suspensão de 4-etil-3-nitroanilina (20 g, 0,12 mol) em água (80 ml), e a mistura é agitada até o sólido dissolver. A mistura é resfriada a -5°C 10 e uma solução de nitrito de sódio (19,8 g, 0,28 mol) em água (100 ml) é adicionada gota a gota, mantendo a temperatura em 0 a 5°C. Uma vez que a adição é concluída, o banho de resfriamento é removido e a mistura reacional é agitada durante uma hora em temperatura ambiente. A mistura é adicionada gota a gota a uma solução pré-resfriada de brometo cuproso (22,4 g, 0,16 mol) em 15 ácido hidrobrômico (48% em peso em água) a 0°C. A mistura reacional é agitada e deixada aquecer à temperatura ambiente durante três horas. A mistura é extraída com éter de dietila, e os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado é concentrado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, eluindo 20 com hexano para fornecer 4-bromo-1-etil-2-nitrobenzeno (18 g)

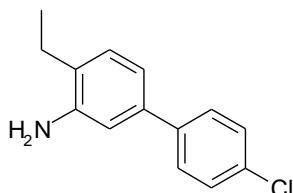
Etapa 3: Preparação de 4'-cloro-4-etil-3-nitrobifenila



A 4-bromo-1-etil-2-nitrobenzeno (20,0 g, 0,087 mol) em 150 ml de 1,2-dimetoxietano é adicionado, em temperatura ambiente, ácido 4-clorofenil 25 borônico (14,98 g, 0,096 mol) e tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) (2,0 g, 0,00174 mol) e gás de nitrogênio é borbulhado através da mistura. Após agitar durante 10 minutos a 20°C, uma solução de carbonado de sódio (73,8 g, 0,696 mol) em

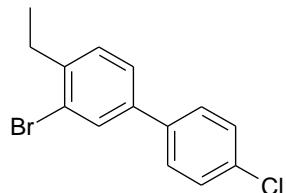
água (350 ml) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 16 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de terra diatomácea, lavando com 200 ml de acetato de etila. A mistura é derramada em um funil de separação e as duas fases são separadas. A fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo para fornecer 4'-cloro-4-etyl-3-nitrobifenila (23,84 g) como um óleo marrom empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

5 Etapa 4: Preparação de 3-amino-4'-cloro-4-etylbenfnila



10 4'-Cloro-4-etyl-3-nitrobifenila (22,6 g, 0,086 mol) é suspenso em metanol (250 ml) e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente. Água destilada (100 ml) é adicionado, seguido por pó de zinco (39,0 g, 0,60 mol) e cloreto de amônio (13,8 g, 0,26 mol) e a mistura é aquecida ao refluxo durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de terra diatomácea e o filtrado é evaporado em vácuo para remover a maioria do metanol. O resíduo é dividido entre acetato de etila (200 ml) e água e a fase aquosa é re-extraída com acetato de etila (200 ml). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo para fornecer 3-amino-4'-cloro-4-etylbenfnila (15,0 g) como um sólido incolor. o produto é empregado diretamente sem outra purificação na Etapa 5.

15 20 Etapa 5: Preparação de 3-bromo-4'-cloro-4-etylbenfnila



Etapa 5a: 3-Amino-4'-cloro-4-etylbenfnila (60,0 g, 0,26 mol) é adicionado em porções a uma mistura de ácido hidrobrômico (48% em peso em

água, 350 ml) e água (250 ml), e uma vez que a adição é concluída a mistura é aquecida a 40°C e agitada durante 20 minutos, antes de ser resfriada a 5°C em um banho de gelo. Uma solução de nitrito de sódio (20,65 g, 0,30 mol) em água (100 ml) é adicionada gota a gota durante 45 minutos, e uma vez que a adição

5 é concluída a mistura é agitada a 5°C durante outros 45 minutos.

Etapa 5b: Enquanto isso, ácido hidrobrômico (48% em peso em água, 400 ml) é aquecido e agitado a 70°C e pentaídrato de sulfato de cobre (74,75 g, 0,30 mol) é adicionado em uma porção e a mistura é agitada a 70°C durante dois minutos para fornecer uma solução púrpura-escura, e em seguida

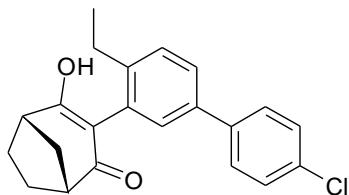
10 pó de cobre (26,44 g, 0,42 mol) é adicionado em uma porção, resultando em uma suspensão rosada.

Etapa 5c: A mistura contendo o sal de diazônio (preparada na etapa 5a) é adicionada em porções durante 70 minutos à mistura agitada na Etapa 5b a 70°C (entre as adições, a mistura contendo o sal de diazônio é mantida fria em

15 um banho de gelo). Uma vez que a adição é concluída a mistura é agitada a 70°C durante outros 30 minutos e em seguida deixada resfriar à temperatura ambiente, e extraída com acetato de etila (3 x 500 ml). Os extratos orgânicos são combinados, lavados com água e salmoura, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo. A purificação por

20 cromatografia de coluna em sílica-gel fornece 3-bromo-4'-cloro-4-etylbenfina (52,1 g) como um óleo amarelo.

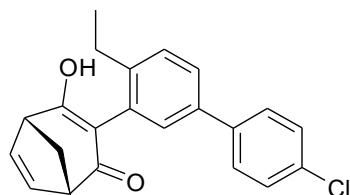
Etapa 6: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylbenf-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



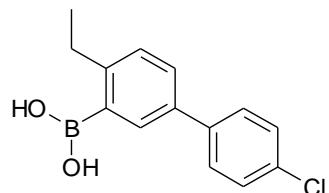
A um frasconete de micro-ondas contendo biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,112 g, 0,812 mmol), acetato de paládio (II) (7,6 mg, 0,034 mmol), 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenila (24,2 mg, 0,051 mmol), e fosfato de potássio finamente moído (0,316 g, 1,49 mmol) é adicionado dimetoxietano desgaseificado (2 ml), em seguida 3-bromo-4'-cloro-4-etylbenfina (0,200 g, 0,667 mmol). Esta mistura reacional é em seguida aquecida a 160°C

sob irradiação de micro-ondas durante 60 minutos, em seguida resfriada à temperatura ambiente e lavada com ácido hidroclórico a 2M (2 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 3 ml). A fase orgânica é seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, e o filtrado concentrado em vácuo. A mistura bruta é purificada por 5 cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (30% a 100% de relação de eluente acetato de etila/hexano) para fornecer 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 3: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona

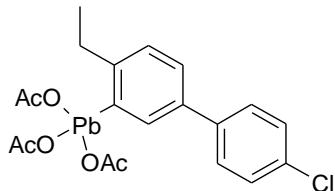


10 Etapa 1: Preparação de ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborônico



3-Bromo-4'-cloro-4-etilbifenila (10 g, 0,03 mol) é dissolvido em tetra-hidrofuran (250 ml), e a temperatura é resfriada a -78°C. n-Butillítio (1,33 de solução molar em hexanos, 34,6 ml,) é adicionado gota a gota durante 30 minutos, mantendo a temperatura a cerca de -78°C. A mistura reacional é agitada durante uma e meia-hora, em seguida trimetilborato (4,9 g, 0,05 mole) é adicionado gota a gota e a mistura reacional é agitada durante duas horas. Uma solução de ácido hidroclórico aquoso a 2N (100 ml) é adicionado gota a gota, e uma vez que a adição é concluída a mistura é agitada durante duas horas. A mistura é concentrada para remover a maioria do tetra-hidrofuran, em seguida diluída com água e extraída com éter de dietila. Os extractos orgânicos são lavados com água e salmoura, combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado é evaporado em vácuo. O resíduo é também purificado por 15 chromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel, eluindo com 7% de acetato de etila em hexano para fornecer o ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborônico (5,4 g).
20

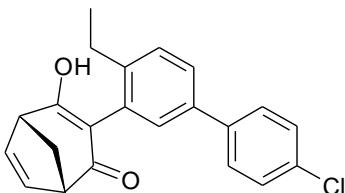
Etapa 2: Preparação de triacetato de chumbo de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ila



Etapa 2a: A uma mistura de tetraacetato de chumbo (2,15 g, 4,85 mmols) e diacetato mercúrico (0,15 g, 0,47 mmol), cuidadosamente estimulado com nitrogênio, é adicionado clorofórmio anidro (6 ml). Esta mistura é aquecida a 40°C, e ácido 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilborônico (1,17 g, 4,50 mmols) é adicionado em uma porção e a suspensão é aquecida nesta temperatura durante 5 horas. A mistura é em seguida resfriada à temperatura ambiente, concentrada em um volume pequeno e triturada com hexanos e filtrada para produzir triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilchumbo bruto (2,70 g).

Etapa 2b: o triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilchumbo bruto (1,50 g) é dissolvido em clorofórmio anidro (20 ml), ao qual é adicionado carbonato de potássio anidro em pó (0,58 g, 4,16 mmols) seguido por agitação rápida durante 5 minutos. Os sólidos são removidos por filtragem, e a solução orgânica é concentrada para fornecer o triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilchumbo puro (1,176 g) como um sólido alaranjado-claro.

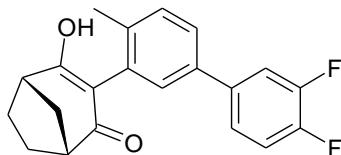
Etapa 3: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona



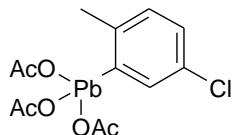
A uma solução de triacetato de 4'-cloro-4-etilbifen-3-ilchumbo (0,478 g, 0,80 mmol) em clorofórmio (5 ml) é adicionado biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona (0,097 g, 0,72 mmol) (preparação descrita por R. Beaudegnies e outro, WO2005/123667) e 4-dimetilaminopiridina (0,36 g, 2,86 mmols), e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. A seguir, tolueno (1 ml) é adicionado, e a mistura é agitada a 80 °C durante 2 horas (banho de óleo preaquecido). A mistura reacional é deixada resfriar à temperatura

ambiente, saciada com ácido hidroclórico a 2M e o precipitado inorgânico removido por filtragem. A fase orgânica é separada, e a fase aquosa é também lavada com diclorometano (x 2), e novamente as fases são separadas. Todos os orgânicos são combinados em seguida evaporados sob pressão reduzida para 5 fornecer uma goma marrom. Este produto bruto é primeiro purificado por HPLC de fase reversa preparativa, em seguida também por cromatografia de coluna rápido em sílica-gel (20% a 100% de relação de eluente acetato de etila/hexano) para fornecer 3-(4'-cloro-4-etylifen-3-il)biciclo[3,2,1]oct-6-eno-2,4-diona.

Exemplo 4: Preparação de 3-(4-metil-3',4'-difluorobifen-3-il)biciclo[3,2,1] octano-10,2,4-diona



Etapa 1: Preparação de triacetato de chumbo de 5-cloro-2-metilfenila



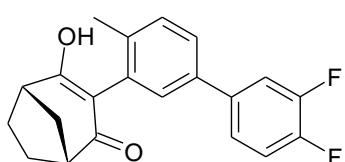
A uma mistura de tetraacetato de chumbo (2,15 g, 4,85 mmols) e diacetato mercúrico (0,15 g, 0,47 mmol), cuidadosamente estimulada com nitrogênio, é adicionado clorofórmio anidro (6 ml). Esta mistura é aquecida a 15 40°C, e ácido 5-cloro-2-metilfenil borônico (0,76 g, 4,46 mmols) é adicionado em uma porção, e a suspensão é aquecida nesta temperatura durante 5 horas. Após resfriar à temperatura ambiente, a mistura é concentrada a um volume pequeno em seguida triturada com hexanos e filtrada para produzir o triacetato de chumbo de 5-cloro-2-metilfenila bruto (2,27 g).

20 Etapa 2: Preparação de 3-(5-cloro-2-metilfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



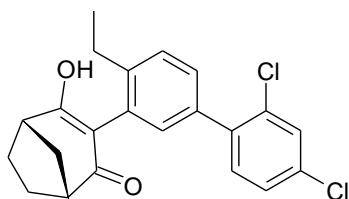
A uma solução de triacetato de chumbo de 5-cloro-2-metilfenila (0,41 g, 0,80 mmol) em clorofórmio (4 ml) é adicionado biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,10 g, 0,72 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,46 g, 3,62 mmols), e a mistura

- reacional é agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. A seguir tolueno (1 ml) é adicionado, e a mistura é agitada a 80 °C durante 1 hora (banho de óleo preaquecido). A mistura reacional é deixada resfriar à temperatura ambiente, extinta com ácido hidroclórico a 1M, e a fase orgânica separada. A 5 fase aquosa é também lavada com diclorometano (x 2), e novamente as fases são separadas. Todos os orgânicos são combinados em seguida evaporados sob pressão reduzida para fornecer um óleo bruto. A purificação por HPLC de fase reversa preparativa fornece 3-(5-cloro-2-metilfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,063 g, 33%) como uma goma incolor.
- 10 Etapa 3: Preparação de 3-(3',4'-difluor-4-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

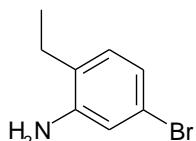


A um frasconete de micro-ondas é adicionado 3-(5-cloro-2-metilfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,10 g, 0,38 mmol), ácido 3,4-diclorofluorofenil borônico (0,120 g, 0,76 mmol), acetato de paládio (II) (1,7 mg, 0,008 mmol), S-fos-3'-sulfonato de sódio (7,8 mg, 0,015 mmol), e fosfato de potássio (0,404 g, 1,90 mmol). Água desgaseificada (0,8 ml) é a seguir adicionado (lavando quaisquer sólidos das superfícies do frasconete), seguido purgando com nitrogênio em seguida agitando em temperatura ambiente durante 5 minutos. A mistura é em seguida aquecida a 160°C sob irradiação de micro-ondas durante 15 minutos, resfriada à temperatura ambiente, e dividida entre ácido hidroclórico a 2M e diclorometano. A camada orgânica é separada, concentrada em vácuo, em seguida purificada por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-(3',4'-difluor-4-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

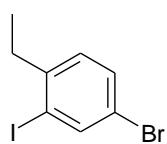
25 Exemplo 5: Preparação de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



Etapa 1: Preparação de 5-bromo-2-etilanilina



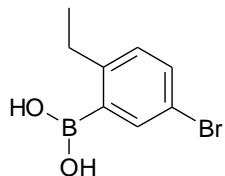
- A uma solução de 2-etil-5-bromo nitrobenzeno (9,71 g, 230 mmols) em etanol (125 ml) é adicionado di-idrato de cloreto de estanho (II) (35,72 g, 225,71 mmols), seguido por aquecimento a 70°C durante 2 horas. Após resfriar
- 5 à temperatura ambiente a solução é derramada em gelo moído (1 litro) em seguida diluída com acetato de etila (200 ml). Carbonato de sódio sólido é cuidadosamente adicionado até o pH 7 ser alcançado, estágio no qual a mistura viscosa é filtrada através de terra diatomácea (também lavando com acetato de etila/carbonato de sódio aquoso) e as fases separadas. Após a extração
- 10 adicional da fase aquosa, todas as fases orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio anidro em seguida concentrada em vácuo. o óleo bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (relação de hexano / acetato de etila 8:2) para fornecer 5-bromo-2-etilanilina (7,89 g) como um óleo marrom.
- 15 Etapa 2: Preparação de 4-bromo-1-etil-2-iodobenzeno



- A uma mistura agitada de 5-bromo-2-etilanilina (3,39 g, 200 mmols) em água destilada (110 ml) é adicionado ácido sulfúrico concentrado (5,60 ml), seguido por breve aquecimento em refluxo até a dissolução. A mistura é deixada resfriar à temperatura ambiente, produzindo um precipitado fino, em seguida
- 20 também resfriada a aproximadamente 0°C em um banho de gelo/sal. A esta suspensão é adicionado uma solução aquosa de nitrito de sódio (1,17 g, 16,94 mmols) em água destilada (10 ml) gota a gota durante 15 minutos, mantendo a

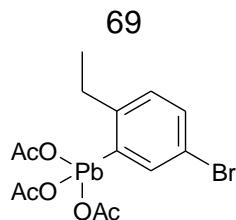
temperatura abaixo de 5°C, seguido por agitação adicional durante 30 minutos. A mistura reacional é a seguir filtrada em seguida adicionada a uma segunda solução de iodeto de potássio aquoso (8,44 g, 50,83 mmols) em água destilada (45 ml) gota a gota em temperatura ambiente. Após a adição ser concluída, a 5 solução é brevemente aquecida a 80°C em seguida deixada resfriar novamente à temperatura ambiente. A mistura reacional é extraída com acetato de etila (3 x 50 ml), e a fase orgânica é lavada com ácido hidroclórico aquoso a 1M (30 ml) e tiosulfato de sódio aquoso (2 x 30 ml). Após secar sobre sulfato de magnésio anidro e a concentração em vácuo 4-bromo-1-etil-2-iodobenzeno (4,90 g) é 10 fornecido como um líquido alaranjado.

Etapa 3: Preparação de ácido 5-bromo-2-etilfenil borônico



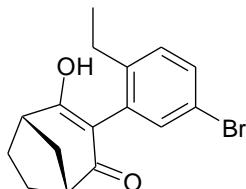
A uma solução de 4-bromo-1-etil-2-iodobenzeno (10,00 g, 32,20 mmols) em tetra-hidrofuranano anidro (60 ml) a -78°C é adicionado uma solução de cloreto de isopropilmagnésio (16,90 ml, 33,80 mmols, 2M de solução em tetra-hidrofuranano) gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de -60°C. Após agitar 15 durante 20 minutos a mistura reacional é deixada vagarosamente aquecer à temperatura ambiente seguido por uma hora adicional de agitação. A solução é resfriada a -78°C e trimetilborato (7,18 ml, 64,32 mmols) é adicionado gota a gota, após o que a mistura é novamente deixada aquecer à temperatura 20 ambiente com outra agitação durante 2 horas. Ácido hidroclórico aquoso diluído (30 ml) é adicionado, e um produto bruto é extraído em acetato de etila (100 ml). A fase aquosa é lavada com acetato de etila (2 x 100 ml), e todos os orgânicos 25 são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro em seguida concentrados em vácuo para fornecer um sólido marrom claro que é triturado com hexanos para fornecer ácido 5-bromo-2-etilfenil borônico (6,46 g) como um pó creme.

Etapa 4: Preparação de triacetato de chumbo de 5-bromo-2-etilfenila



A uma mistura de tetraacetato de chumbo (13,7 g, 31,00 mmols) e diacetato mercúrico (0,47 g, 1,50 mmol), cuidadosamente estimulada com nitrogênio, é adicionado clorofórmio anidro (42 ml). Esta mistura é aquecida a 40°C, e ácido 5-bromo-2-etylfenil borônico (6,50 g, 28,00 mmols) é adicionado 5 em uma porção e a suspensão é aquecida nesta temperatura durante 5 horas. A mistura é em seguida deixada resfriar à temperatura ambiente, seguido por outro resfriamento a 0°C em seguida adição de carbonato de potássio anidro em pó (3,22 g) com rápida agitação durante 5 minutos em seguida filtração. o filtrado é concentrado a metade de seu volume, seguido pela adição de hexanos para 10 induzir a precipitação. Esta mistura é também concentrada, o solvente decantado, e um sólido lavado com hexanos para fornecer triacetato de chumbo de 5-bromo-2-etylfenila (10,69 g) como um sólido colorido arenoso.

Etapa 5: Preparação de 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

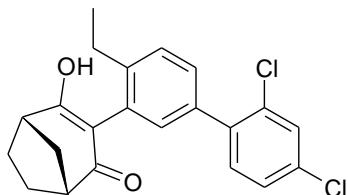


A uma solução de triacetato de chumbo de 5-bromo-2-etylfenila 15 (16,34 g, 28,80 mmols) em clorofórmio (160 ml) é adicionado biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (3,61 g, 26,10 mmols) e 4-dimetilaminopiridina (16,63 g, 131 mmols), e a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 5 minutos. A seguir tolueno (40 ml) é adicionado, e a mistura é agitada a 80°C durante 1 hora (banho de óleo preaquecido). A mistura reacional é deixada resfriar à temperatura ambiente, extinta com ácido hidroclórico a 1M, e a fase orgânica separada. A fase aquosa é também lavada com diclorometano (x 2), e novamente as fases são separadas. Todos os orgânicos são combinados em seguida evaporados sob pressão reduzida para fornecer um óleo bruto, o qual é purificado por cromatografia de coluna rápido em sílica-gel (30% a 50%

de relação de eluente de acetato de etila/iso-hexano, em seguida 10% de relação de eluente de metanol/diclorometano). A goma resultante é em seguida recristalizada de diclorometano/hexano para fornecer 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (4,62 g, 55%) como um sólido colorido

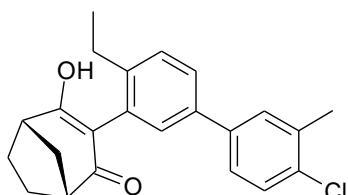
5 creme.

Etapa 6: Preparação de 3-(2',4'-dicloro-4-etylben-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



A um frasconete de micro-ondas é adicionado 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,200 g, 0,623 mmol), ácido 2,4-diclorofenil borônico (0,167 g, 0,87 mmol), [1,1'-bis(difenila fosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (0,040 g, 0,05 mmol) e fluoreto de césio (0,284 g, 1,87 mmol). Dimetoxietano desgaseificado é a seguir adicionado (lavando quaisquer sólidos das superfícies do frasconete), seguido purgando com nitrogênio em seguida agitando em temperatura ambiente durante 5 minutos. A mistura é aquecida a 160°C sob irradiação de micro-ondas durante 15 minutos, resfriada à temperatura ambiente, em seguida dividida entre ácido hidroclórico a 2M e diclorometano. Após a separação da camada orgânica a fase aquosa é novamente lavada com diclorometano, em seguida todas as frações orgânicas são combinadas e concentradas em vácuo para fornecer uma goma bruta. Este produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (30% a 100% de relação de eluente de acetato de etila/iso-hexano) para fornecer 3-(2',4'-dicloro-4-etylben-3-il)biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona.

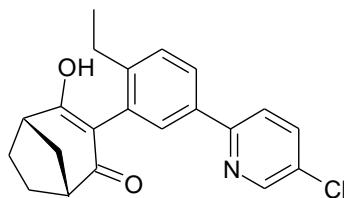
Exemplo 6: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etyl-3'-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



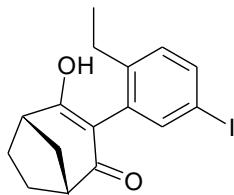
A um frasconete de micro-ondas é adicionado acetato de paládio(II) (3,7 mg, 0,016 mmol), sal de trissódio de tris(3-sulfofenila)fosfina (23 mg, 0,041 mmol), ácido 4-cloro-3-metilfenil borônico (0,167 g, 0,97 mmol), 3-(5-bromo-2-etyl-fenila)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,209 g, 0,65 mmol) e fosfato de potássio (0,691 g, 3,26 mmols). Uma solução misturada desgaseificada de acetonitrila / água destilada (1,6 ml, relação de 1:1) é a seguir adicionada (lavando quaisquer sólidos das superfícies do frasconete), seguido por agitação durante 5 minutos e estimulando com nitrogênio. Esta mistura é em seguida aquecida a 160°C sob irradiação de micro-ondas durante 15 minutos. Após 5 resfriar à temperatura ambiente a mistura reacional é diluída com *N,N*-dimetilformamida (1 ml), em seguida dividida entre ácido hidroclórico a 2M e diclorometano. Após a fase orgânica ser separada a fase aquosa é novamente lavada com diclorometano, em seguida todas as frações orgânicas são combinadas e concentradas em vácuo para fornecer uma goma bruta. Este 10 produto bruto é em seguida purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-(4'-cloro-4-etyl-3'-metilbifen-3-il)biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona.

15

Exemplo 7: Preparação de 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etylfenila]biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona



Etapa 1: Preparação de 3-(2-etyl-5-iodofenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

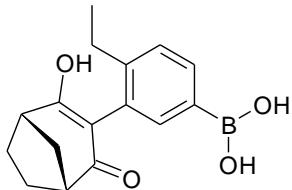


20 A um frasconete de micro-ondas é adicionado 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (1,00 g, 3,11 mmols), iodeto de sódio (0,93 g, 6,23 mmols), hexametildisilazano (0,45 g, 3,11 mmols), iodeto de cobre (I) (0,03, 0,15 mmol), *trans*-*N,N*'-dimetilcicloexano-1,2-diamina (0,044 g, 0,31 mmol) em seguida dioxano desgaseificado (5 ml). Após purgar com nitrogênio, a

mistura é aquecida a 180°C durante 1 hora sob irradiação de micro-ondas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, saciada com ácido hidroclórico a 2M e extraída com diclorometano (x 2). As frações orgânicas são combinadas, lavadas com metabissulfeto de sódio aquoso saturado, secas sobre sulfato de magnésio em seguida filtradas. O filtrado é concentrado em vácuo, em seguida purificado por cromatografia de coluna rápido (20% a 100% de relação de eluente de acetato de etila/hexano) para fornecer 3-(2-etyl-5-iodofenila)biciclo[3,2,1]-octano-2,4-diona (1,14 g, 100%) como um sólido branco.

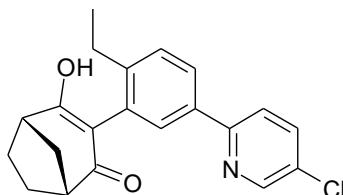
5 Etapa 2: Preparação de ácido 3-(2,4-dioxobiciclo[3,2,1]oct-3-il)-4-etylfenil

10 borônico



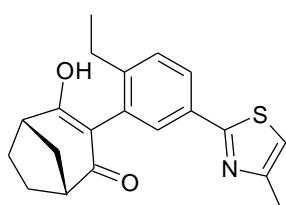
A uma solução de 3-(2-etyl-5-iodofenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,65 g, 1,77 mmol) em tetra-hidrofuranano anidro (15 ml) a -10 °C é adicionado complexo de cloreto de *iso*-propil magnésio cloreto de lítio (10,6 ml, 15 10,6 mmols, 1M em tetra-hidrofuranano) gota a gota durante 10 minutos. A mistura reacional é agitada a esta temperatura durante 1,5 horas, em seguida resfriada a -78°C, ponto no qual borato de trimetila (1,39 ml, 12,4 mmols) é adicionado gota a gota para manter a temperatura abaixo de -60°C. Após rerrefriar a -78°C a mistura é também agitada durante 5 minutos, em seguida adicionalmente em 20 temperatura ambiente durante 1 hora. A solução é saciada com ácido hidroclórico a 2M e extraída com acetato de etila (x 3). Todas as frações orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e o filtrado concentrado em vácuo para fornecer uma goma colorida alaranjada. Este produto bruto é dissolvido em uma quantidade mínima de diclorometano em 25 seguida precipitado com *iso*-hexano para fornecer ácido 3-(2,4-dioxobiciclo[3,2,1]oct-3-il)-4-etylfenil borônico (0,46 g, 90%) como um sólido colorido creme.

Etapa 3: Preparação de 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etylfenil]biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona



A um frasconete de micro-ondas contendo ácido 3-(2,4-dioxobiciclo[3,2,1]oct-3-il)-4-etilfenil borônico (0,15 g, 0,52 mmol) e fosfato de potássio (0,667 g, 3,15 mmols) é adicionado 2-bromo-5-cloropiridina (0,121 g, 0,63 mmol), acetato de paládio (4,0 mg, 0,016 mmol) e sal de trissódio de tris(3-sulfofenila)fosfina (21 mg, 0,038 mmol). Uma mistura de solvente desgaseificado de água/acetonitrila (1,6 ml, relação de 2:1) é em seguida adicionada, seguido por estimulação com nitrogênio, em seguida agitando em temperatura ambiente durante 5 minutos antes de aquecer a 160°C sob irradiação de micro-ondas durante 15 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, a reação é dividida entre ácido hidroclórico aquoso a 2M e diclorometano, e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é também extraída com diclorometano e todas as frações orgânicas são combinadas em seguida evaporadas. O resíduo é purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-[5-(5-cloropiridin-2-il)-2-etilfenila]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

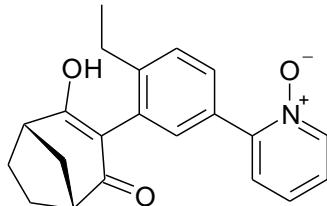
15 Exemplo 8: Preparação de 3-[2-etil-5-(4-metiltiazol-2-il)fenila]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



20 3-(5-Bromo-2-etilfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (200 mg, 0,62 mmol), 4-metiltiazol (74 mg, 0,75 mmol), carbonato de prata (860 mg, 3,1 mmols), trifenil fosfina (16,3 mg, 62,2 umols) e cloreto de [1,1-bis(difenila fosfino)ferroceno]paládio(II) (26 mg, 31,1 umols) são adicionados a um frasconete de cintilação e agitados com uma mistura de solvente desgaseificado de acetonitrilo:água 1:1 (1,5 ml) a 65 °C durante 22 horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida, absorvida em DMSO (1,5 ml), filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-[2-etil-5-(4-

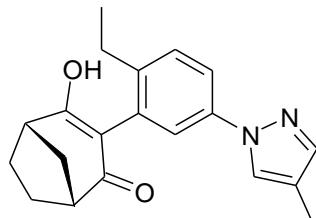
metil-tiazol-2-il)fenil]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 9: Preparação de 3-[2-etyl-5-(1-oxipiridin-2-il)fenila]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



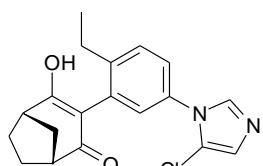
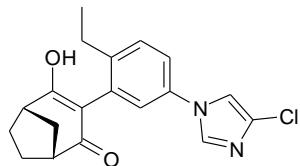
3-(5-Bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), piridina-N-óxido (118 mg, 1,25 mmol), acetato de paládio (II) (3,5 mg, 15,5 umols), carbonato de potássio (86 mg, 0,62 mmol) e tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfônio (13,5 mg, 46 umols) são adicionados a um frasconete de cintilação e agitados em tolueno desgaseificado a 110°C durante 22 horas. A mistura é concentrada sob pressão reduzida, absorvida em DMSO (1,5 ml), filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-[2-etyl-5-(1-oxipiridin-2-il)fenila]-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 10: Preparação de 3-[2-etyl-5-(4-metilpirazol-1-il)-fenila]biciclo [3,2,1]octano-2,4-diona



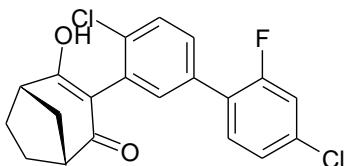
3-(5-Bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), 4-metilpirazol (38 mg, 0,46 mmol), fosfato de potássio (264 mg, 1,24 mmol), L-prolina (36 mg, 0,31 mmol) e iodeto de cobre (I) (60 mg, 0,31 mmol) são combinados em um frasconete de micro-ondas, suspenso em DMSO e aquecidos sob irradiação de micro-ondas a 160°C durante 45 minutos. A mistura é filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-[2-etyl-5-(4-metilpirazol-1-il)fenila]biciclo-[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 11: Preparação de 3-[5-(4-cloroimidazol-1-il)-2-etylfenil]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona e 3-[5-(5-cloroimidazol-1-il)-2-etylfenila]biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona

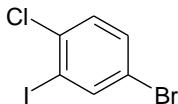


3-(5-Bromo-2-ethylfenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (100 mg, 0,31 mmol), 4-cloroimidazol (47 mg, 0,46 mmol), fosfato de potássio (264 mg, 1,24 mmol), L-prolina (36 mg, 0,31 mmol) e iodeto de cobre (I) (60 mg, 0,31 mmol) são combinados em um frasconete de micro-ondas, suspensos em DMSO e aquecidos sob irradiação de micro-ondas a 160 °C durante 45 minutos. A mistura é filtrada e purificada por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer uma mistura de 3-[5-(4-cloroimidazol-1-il)-2-ethylfenil]biciclo [3,2,1]octano-2,4-diona e 3-[5-(5-cloroimidazol-1-il)-2-ethylfenila]-biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona.

10 Exemplo 12: Preparação de 3-(2'-flúor-4,4'-dclorobifen-3-il)biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona

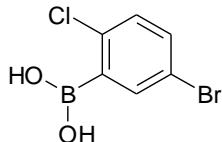


Etapa 1: Preparação de 4-bromo-1-cloro-2-iodobenzeno



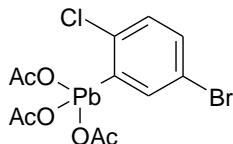
Nitrito de *terc*-Butila (11,1 ml, 93,3 mmols) é adicionado a uma suspensão de cloreto de cobre (II) (10,04 g, 75 mmols) em acetonitrila (224 ml) e a mistura é aquecida com agitação a 60°C. Uma solução de 4-bromo-2-iodoanilina (18,54 g, 62 mmols) em acetonitrila (56 ml) é adicionada gota a gota durante cerca de uma hora, e uma vez que a adição é concluída, a mistura é agitada a 60°C durante 2 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, derramada em 20% de ácido hidroclórico aquoso (1,3 litros) e extraída com éter de dietila (1,5 litros). O extrato orgânico é separado e o aquoso re-extraído com éter (1 litro). Os extratos orgânicos são combinados e secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado evaporado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 4-bromo-1-cloro-2-iodobenzeno (8,62 g) como um óleo.

Etapa 2: Preparação de ácido 5-bromo-2-clorofenil borônico



4-Bromo-1-cloro-2-iodobenzeno (10,35 g, 33 mmols) é dissolvido em tetra-hidrofuranano anidro (60 ml) e a solução é resfriada a -75°C sob uma atmosfera de argônio. Cloreto de Isopropilmagnésio (17,1 ml, 34 mmols, solução a 2M em tetra-hidrofuranano) é adicionado gota a gota durante 30 minutos, mantendo a temperatura interna abaixo de -70°C por resfriamento externo. Uma vez que a adição é concluída, a mistura reacional é agitada a aproximadamente -70°C durante 30 minutos e em seguida deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 1 hora. A mistura reacional é em seguida resfriada a -78°C e borato de trimetila (7,3 ml, 65 mmols) é adicionado gota a gota. A mistura é agitada a -78°C durante 30 minutos e em seguida o banho de resfriamento é removido e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 1,5 horas. Ácido hidroclórico aquoso a 2M (30 ml) é adicionado, e o produto bruto é extraído com acetato de etila. A fase orgânica é lavada com água e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o filtrado evaporado em vácuo. A trituração com hexano fornece o ácido 5-bromo-2-clorofenil borônico (6,16 g) como um sólido esbranquiçado.

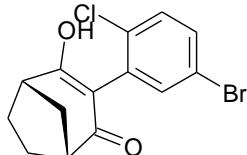
Etapa 3: Preparação de triacetato de chumbo de 5-bromo-2-clorofenila



A uma mistura de tetra-acetato de chumbo (26,83 g, 61 mmols) e diacetato mercúrico (0,77 g, 2,4 mmols), cuidadosamente estimulada com nitrogênio, é adicionado clorofórmio anidro (50 ml) e a mistura reacional é agitada e aquecida a 40°C. Ácido 5-Bromo-2-clorofenil borônico (11,39 g, 48 mmols) é adicionado em uma porção, e a mistura reacional é agitada a 40°C durante 4 horas. Após resfriar à temperatura ambiente carbonato de potássio (3,34 g) é adicionado, a mistura agitada vigorosamente durante 5 minutos e em seguida filtrada. O filtrado é concentrado em vácuo para fornecer triacetato de chumbo

de 5-bromo-2-clorofenila (25,33 g), empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

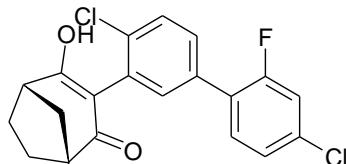
Etapa 4: Preparação de 3-(5-bromo-2-clorofenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



A uma mistura de biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (6,82 g, 4,0 mmols)

- 5 e 4-dimetilaminopiridina (24,5 g, 0,2 mol) é adicionado clorofórmio anidro (300 ml) e a mistura é agitada. A esta solução é adicionado tolueno anidro (75 ml), seguido por triacetato de chumbo de 5-bromo-2-clorofenila (25,33 g, 4,4 mmols) em uma porção e a mistura reacional é aquecida a 80°C durante a noite. A mistura é deixada resfriar à temperatura ambiente, em seguida diluída com 10 diclorometano (300 ml) e ácido hidroclórico aquoso a 2M (600 ml), e filtrada através de terra diatomácea para remover os resíduos inorgânicos. A torta filtrante é lavada com diclorometano, e todas as frações orgânicas são combinadas, lavadas com 2M de ácido hidroclórico aquoso, água e salmoura, secas sobre sulfato de magnésio anidro em seguida concentradas em vácuo. O 15 resíduo é também purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel para fornecer 4-(5-bromo-2-clorofenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (1,02 g) de pureza suficiente para ser empregado na etapa seguinte.

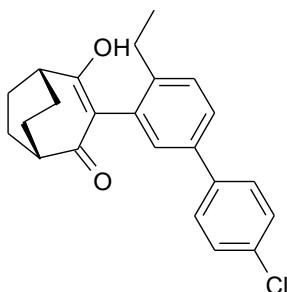
Etapa 5: Preparação de 3-(2'-flúor-4,4'-diclorobifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



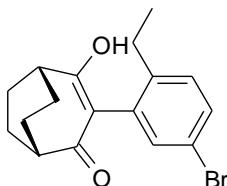
- 20 Uma mistura de 4-(5-bromo-2-clorofenila)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,15 g, 0,5 mmol), ácido 2-flúor-4-clorofenil borônico (0,12 g, 0,7 mmol), e fluoreto de césio (0,209 g, 1,4 mmol) é agitada junto em 1,2-dimetoxietano (2 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio em temperatura ambiente durante 30 minutos. [1,1'-bis(difenila-fosfino)ferroceno] dicloropaládio(II) (60 mg, 0,7 mmol) 25 é adicionado e a mistura reacional é aquecida a 80°C durante a noite. A mistura

reacional é filtrada através de terra diatomácea, lavando a massa filtrante com diclorometano (10 ml) e água (5 ml). A mistura é acidificada para pH 1 pela adição de ácido hidroclórico aquoso a 2M, e a fase orgânica é separada. A fase aquosa é extraída com diclorometano, e todos os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados através de um pequeno tampão de sílica, e o filtrado é evaporado. O resíduo é dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 1ml) e purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-(2'-flúor-4,4'-diclorobifen-3-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

10 Exemplo 13: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona



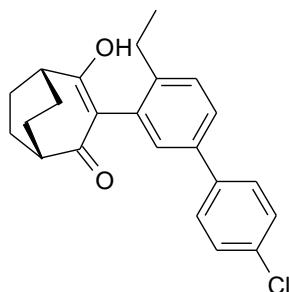
Etapa 1: Preparação de 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona



Uma solução de biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona (0,12 g, 0,79 mmol), preparada pelo método de W. Childers e outro, US2006/0004108, em clorofórmio seco (4 ml) é agitada em temperatura ambiente em seguida cuidadosamente estimulada com nitrogênio. A esta mistura é em seguida adicionada 4-dimetilaminopiridina (0,482 g, 3,95 mmols) e tolueno anidro (1 ml), seguido por aquecimento a 80°C. Triacetato de chumbo de 5-Bromo-2-etylfenila (0,673 g, 1,18 mmol) é adicionado em uma porção, e a mistura é também aquecida nesta temperatura durante outras 4 horas em seguida deixada descansar durante a noite. Diclorometano (10 ml) e ácido hidroclórico a 2M (10 ml) são adicionados, e a mistura bifásica resultante é filtrada para remover quaisquer sais inorgânicos

(lavando com diclorometano adicional, 10 ml). A fase orgânica separada, e a fase aquosa é extraída novamente com diclorometano (10 ml x2). Todas as frações orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma goma amarela. Este 5 produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (100% a 40% de relação de eluente de hexano/acetato de etila) para fornecer 3-(5-bromo-2-etylfenila)-biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona (0,130 g, 49%) como um sólido amarelo.

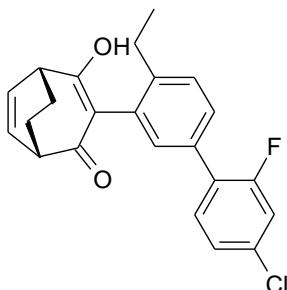
Etapa 2: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylben-3-il)biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona



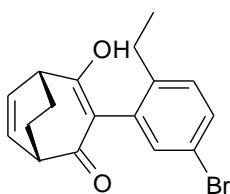
10 Uma solução de 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona (0,13 g, 0,39 mmol) e ácido 4-clorofenil borônico (0,087 g, 0,55 mmol) em dimetoxietano anidro (5 ml) é agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é em seguida evacuada e estimulada com nitrogênio (ciclo de desgaseificação repetido 4 vezes). Fluoreto 15 de césio (0,178 g, 1,17 mmol) é adicionado, e a suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A seguir, [1,1'-bis(difenila fosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,048 g, 0,06 mmol) é adicionado em uma porção, e a mistura reacional é aquecida a 80 °C durante 23 horas. Após resfriar à temperatura ambiente a suspensão é filtrada através de terra diatomácea, em 20 seguida lavada com ácido hidroclórico a 2M (20 ml) e diclorometano (20 ml). A fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (10 ml x2). Todos os orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma goma marrom. o produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em 25 sílica-gel (100% a 40% de relação de eluente de hexano/acetato de etila), em seguida também purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer

3-(4'-cloro-4-etylifen-3-il) biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona.

Exemplo 14: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifen-3-il)biciclo[3,2,2] non-6-eno-2,4-diona



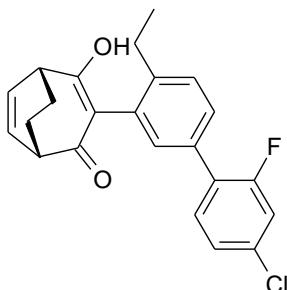
5 Etapa 1: Preparação de 3-(5-bromo-2-etylfenila)biciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona



Uma solução de biciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona (0,835 g, 5,58 mmols), preparada pelo método de R. Beaudegnies e outro, WO2005/ 123667, 10 em clorofórmio seco (30 ml) é agitada em temperatura ambiente em seguida cuidadosamente estimulada com nitrogênio. A esta mistura é adicionado 4-dimetilaminopiridina (3,41 g, 28 mmols) e tolueno anidro (5 ml), seguido por aquecimento a 80°C. Triacetato de chumbo de 5-Bromo-2-etylfenila (4,75 g, 8,36 mmols) é adicionado em porções durante 20 minutos, e a mistura é também 15 aquecida nesta temperatura durante outras 4 horas em seguida deixada descansar durante a noite. Ácido hidroclórico a 2M (40 ml) é adicionado, e a suspensão é vigorosamente agitada durante 30 minutos em seguida filtrada através de terra diatomácea (lavando com diclorometano adicional, 40 ml). A fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (40 ml x2). Todas as frações orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer 20 um óleo marrom. O produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (100% a 40% de relação de eluente de hexano/acetato de etila) para fornecer 3-(5-bromo-2-etylfenil)ciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona (0,400 g,

22%) como uma goma amarela.

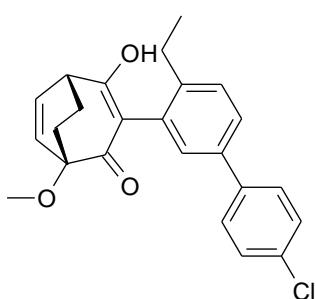
Etapa 2: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)biciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona



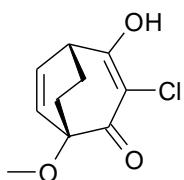
Uma solução de 3-(5-bromo-2-etilfenil)biciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona (0,180 g, 0,54 mmol) e ácido 4-cloro-2-fluorofenil borônico (0,133 g, 0,76 mmol) em dimetoxietano anidro (5 ml) é agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é em seguida evacuada e estimulada com nitrogênio (ciclo de desgaseificação repetido 4 vezes). Fluoreto de césio (0,246 g, 1,62 mmol) é adicionado, e a suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 45 minutos. A seguir, [1,1'-bis(difenil fosfino)ferroceno]dicloro-paládio(II) (0,066 g, 0,081 mmol) é adicionado em uma porção, e a mistura reacional é aquecida a 80°C durante 21,5 horas. Após resfriar à temperatura ambiente a suspensão é filtrada através de terra diatomácea, em seguida lavada com ácido hidroclórico a 2M (20 ml) e diclorometano (20 ml). A 10 fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (10 ml x 2). Todos os orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma goma marrom. O produto bruto é purificado por cromatografia de coluna *rápido* em sílica-gel (100% a 0% de relação de eluente de hexano/acetato de etila), em 15 seguida também purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)biciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona.

20

Exemplo 15: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona



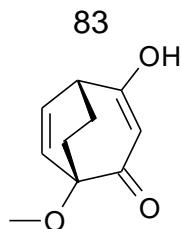
Etapa 1 : Preparação de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona



Etapa 1a: uma solução de 1-metóxi-1,3-ciclo-hexadieno (5,2 g, 0,047 mol) em tolueno (20 ml) é adicionada gota a gota a uma solução de 5 tetraclorociclopropeno (4,21 g, 0,0236 mol) em 20 ml de tolueno a 70°C, e uma vez que a adição é concluída a mistura é aquecida a 80°C durante 4 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente e o solvente é evaporado sob pressão reduzida. o resíduo (11,4 g) é empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

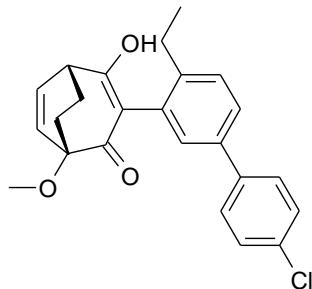
10 Etapa 1b: resíduo produzido na Etapa 1b é dissolvido em 1,4-dioxano (50 ml), e água (50 ml) e monoidrato de hidróxido de lítio (5,0 g, 0,12 mol) são adicionados. A mistura é agitada a 80°C durante 18 horas, em seguida resfriada à temperatura ambiente, diluída com água (200 ml) e extraída com acetato de etila (3 X 100 ml). Os extratos orgânicos são descartados. A fase aquosa é acidificada para pH 2 pela adição de ácido hidroclórico concentrado, e extraída com acetato de etila (3 X 100 ml). Os extratos rgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é parcialmente purificado por cromatografia de 15 coluna em sílica-gel, para fornecer uma amostra impura de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona empregada sem utra purificação na etapa secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e filtrado é evaporado sob 20 pressão reduzida. O resíduo é parcialmente purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel, para fornecer uma amostra impura de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona empregada sem utra purificação na etapa seguinte.

Etapa 2 : Preparação de 1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona



Pó de zinco (1,53 g, 0,0233 mol) é adicionado em uma porção a uma solução de 3-cloro-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona, preparada na Etapa 1b, em ácido acético glacial (20 ml) e a mistura é aquecida a 95°C durante 1 ¾ horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de terra 5 diatomácea e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre acetato de etila e água, e a fase aquosa é extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e filtrado é evaporado sob pressão reduzida. A purificação por 10 cromatografia de coluna em sílica-gel, e também a purificação por HPLC de fase reversa preparativa, fornece 1-metoxibiciclo [3,2,2]non-6-en-2,4-diona.

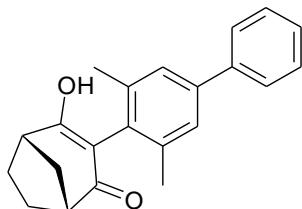
Etapa 3 : Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylben-3-il)-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona



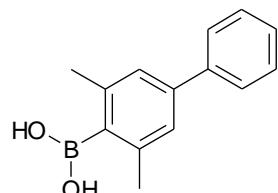
1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-en-2,4-diona (0,080 g, 0,044 mmol) agitado em clorofórmio seco (4 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. 4-15 Dimetilaminopiridina (0,268 g, 2,2 mmols) é adicionado, seguido por tolueno seco (1 ml) e a mistura é aquecida a 80°C . A esta mistura reacional é em seguida adicionado triacetato de 4'-cloro-4-metilbifen-3-il-chumbo (0,400 g, 0,67 mmol) em porções, durante 4 minutos, e a mistura é mantida a 80°C durante 3 ¼ hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, acidificada com ácido 20 hidroclórico aquoso diluído (10 ml), agitada vigorosamente durante 10 minutos, em seguida filtrada através de terra diatomácea e a massa filtrante é lavada com diclorometano (10 ml). O filtrado é derramado em um funil de separação, a

camada orgânica coletada e a fase aquosa é extraída com diclorometano (2 X 10 ml). As frações orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e o filtrado é concentrado sob vácuo. O resíduo é absorvido em *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 2 ml) e purificado por HPLC de fase 5 reversa preparativa para fornecer 3-(4'-cloro-4-etylifen-3-il)-1-metoxibiciclo[3,2,2]non-6-eno-2,4-diona.

Exemplo 16: Preparação de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]-2,4-diona

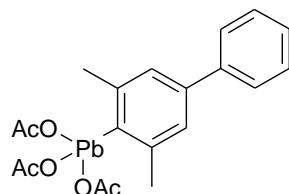


Etapa 1: Preparação de ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborônico



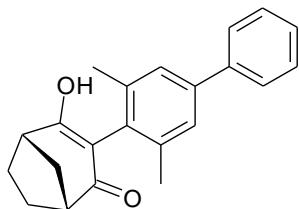
Terc-Butillítio (solução em hexanos a 1,7 M, 36,2 ml, 62,6 mmols) é 10 adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromo-3,5-dimetilbifenila (7,27g; 28 mmols) em tetra-hidrofurano seco (150 ml) a -78°C e agitado sob uma atmosfera de nitrogênio durante 30 minutos. Trimetilborato (9,54 ml; 84 mmols) é adicionado e a mistura resultante é agitada a -78°C durante 30 minutos e em 15 seguida deixada aquecer à temperatura ambiente. A mistura reacional é acidificada com ácido hidroclórico aquoso e extraída com éter (2 x 150 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e o filtrado evaporado em vácuo para fornecer um sólido amarelo. O produto bruto é triturado com *iso*-hexano e filtrado para fornecer o ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborônico (5,89 g) como um pó branco.

20 Etapa 2: Preparação de triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilchumbo



A uma solução de tetraacetato de chumbo (4,3 g, 9,7 mmols) em clorofórmio seco (15 ml) a 40 °C é adicionado ácido 3,5-dimetilbifen-4-ilborônico (2,0 g; 8,8 mmols) em uma porção sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura é agitada a 40°C durante 4 horas, e em seguida é resfriada à temperatura ambiente. o precipitado é removido por filtração, e o filtrado é em seguida passado através de um tampão de carbonato de potássio sustentado em terra diatomácea para remover o ácido acético. O filtrado é evaporado em vácuo para fornecer triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilchumbo (3,37 g) como um óleo marrom.

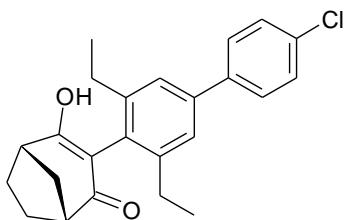
10 Etapa 3: Preparação de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]-2,4-diona



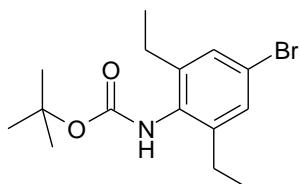
A uma mistura de biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,553 g, 4 mmols) em clorofórmio seco (12 ml) é adicionado 4-dimetilaminopiridina (2,44 g, 20 mmols), e a mistura é agitada em temperatura ambiente até todo o sólido ser dissolvido. A esta solução é em seguida adicionado tolueno seco (8 ml), e triacetato de 3,5-dimetilbifen-4-ilchumbo (0,5 M de solução em clorofórmio seco, 10 ml, 5 mmols), e a mistura é aquecida sob refluxo durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, acidificada para pH = 1 com 2N de ácido hidroclórico aquoso, filtrada e o filtrado é extraído com diclorometano. Os extratos orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio anidro, filtrados e o filtrado evaporado em vácuo. O resíduo é também purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona como um pó branco.

Exemplo 17: Preparação de 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3,2,1] octano-2,4-diona

86



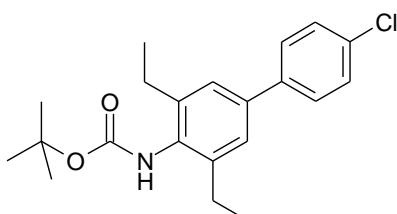
Etapa 1: Preparação de terc-butil éster de ácido (4-bromo-2,6-dietilfenila) carbâmico



Dicarbonato de di-terc-butila (106,13 g, 0,486 mol) é adicionado a uma solução de 2,6-dietil-4-bromoanilina (74 g, 0,324 mol) em etanol (500 ml) e

5 a mistura reacional é agitada em temperatura ambiente durante 50 horas. o solvente é evaporado sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em acetato de etila e lavado com solução de carbonato de sódio aquosa saturada. A fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer terc-butil éster de ácido (4-bromo-2,6-10 dietilfenila)carbâmico (68 g).

Etapa 2: Preparação de terc-butil éster de ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ii)carbâmico

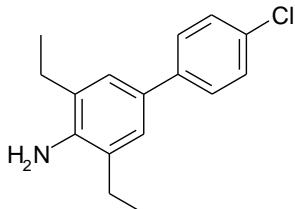


Uma solução de carbonato de césio (89,12 g, 0,27 mol) em água (600 ml) é adicionado a uma solução desgaseificada de terc-butil éster de ácido

15 (4-bromo-2,6-dietilfenila)carbâmico (30 g, 0,091 mol) e ácido 4-clorofenil borônico (21,54 g, 0,138 mol) em acetona (3 L), e a mistura é agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. Acetato de paládio (1,02 g, 0,004 mol) e 2-(diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-*iso*-propil-1,1'-bifenila (4,33 g, 0,009 mol) são adicionados e a mistura reacional é agitada em temperatura 20 ambiente durante 12 horas. A mistura é filtrada através de terra diatomácea, e o

filtrado é evaporado sob pressão reduzida para remover a maioria da acetona. A solução remanescente é extraída com acetato de etila (3 x 300 ml). Os extratos orgânicos são combinados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer o terc-butil éster de ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)carbâmico (22 g).

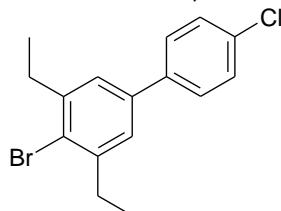
5 Etapa 3: Preparação de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina



Ácido hidroclórico concentrado (22 ml) é adicionado a uma solução de terc-butil éster de ácido (4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)carbâmico (22 g, 0,06 mol) em metanol (110 ml), e a mistura reacional é aquecida a 60 °C durante 2 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente e a maioria do metanol é removido

10 por evaporação sob pressão reduzida. A mistura é diluída com água, tornada básica pela adição de solução de hidróxido de potássio aquoso a 2N e extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). Os extratos orgânicos são combinados e os solventes são removidos sob pressão reduzida para fornecer 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina (9,6 g).

15 Etapa 4: Preparação de 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenila

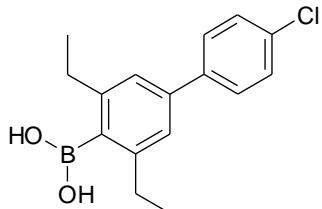


4'-Cloro-3,5-dietilbifen-4-ilamina (9,6 g, 0,036 mol) é adicionado a acetonitrila (95 ml) e agitada em temperatura ambiente até a dissolução ser concluída. A mistura reacional é resfriada entre -5°C e 0 °C, nitrito de terc-butila

20 (5,7 ml, 0,044 mol) é adicionado gota a gota e a mistura reacional é mantida entre -5°C e 0 °C durante 30-40 minutos. A mistura é vagarosamente adicionada a uma suspensão preaquecida (50 °C) de brometo de cobre (I) (2,87 g, 0,02 mol) em ácido hidrobrômico (2,8 ml) e agitada a 50°C durante 10-15 minutos. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, em seguida derramada em

água gelada e extraída com acetato de etila (3 x 250 ml). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenila (4,5 g).

5 Etapa 5 : Preparação de ácido 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborônico

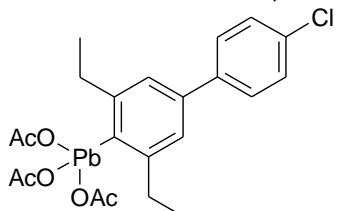


Terc-butilílio (1,6 M de solução em hexano, 13 ml, 0,02 mol) é adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromo-4'-cloro-3,5-dietilbifenila (4,5 g, 0,0139 mol) em tetra-hidrofurano seco (50 ml) a -78°C sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é agitada a -78°C durante 30 minutos, em seguida

10 trimetilborato (9,3 ml, 0,083 mol) é adicionado. A mistura resultante é agitada a -78°C durante 1 hora e em seguida deixada aquecer à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional é acidificada com 0,1 N de solução de ácido hidroclórico aquosa e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura é extraída com acetato de etila (3 x 100 ml). As camadas orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de sódio anidro, filtradas e o filtrado é evaporado. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer ácido 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborônico como um pó

15 branco (1,8 g).

Etapa 6: Preparação de triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilchumbo

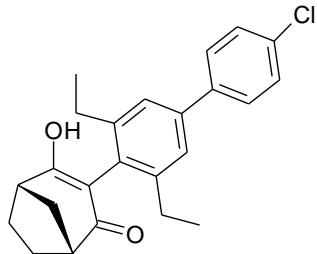


20 4'-Cloro-3,5-dietilbifen-4-ilborônico (2,1 g, 0,007 mol) é adicionado a uma mistura de tetraacetato de chumbo (3,67 g, 0,008 mol) e acetato mercúrico (0,12 g, 5% em mol) em clorofórmio (15 ml) e a mistura reacional é agitada durante 15 minutos em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio,

em seguida agitada e aquecida a 40 °C durante 4 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e concentrada sob pressão reduzida para fornecer um sólido alaranjado. A trituração com hexano (20 ml) fornece um sólido amarelo que é

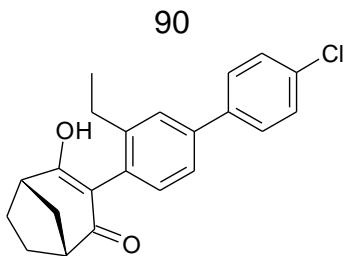
5 seco sob vácuo elevado. o sólido é dissolvido em clorofórmio (50 ml) e carbonato de potássio anidro (11,6 g, 0,084 mol) é adicionado. A suspensão é rapidamente agitada durante 10 minutos, em seguida filtrada através de um tampão de terra diatomácea. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilchumbo (2,0 g) como um sólido creme.

10 Etapa 7: Preparação de 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]-2,4-diona

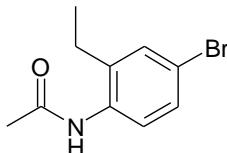


Biciclo[3,2,1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,88 g, 7,21 mmols) são adicionados a uma mistura de clorofórmio (4 ml) e tolueno (1 ml). A mistura reacional foi estimulada com nitrogênio durante 15 minutos em temperatura ambiente. Triacetato de 4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-ilchumbo (0,98 g, 1,58 mmol) é adicionado em uma porção e a mistura reacional é agitada e aquecida a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, acidificada para pH 1 com 2N de ácido hidroclórico aquoso, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e as duas fases separadas. A fase aquosa é extraída com diclorometano (2 x 5 ml), as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, e secas sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada, e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 3-(4'-cloro-3,5-dietilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]-2,4-diona.

25 Exemplo 18: Preparação de 3-(4'-cloro-3-etylben-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



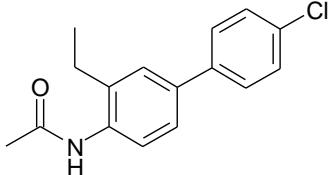
Etapa 1: Preparação de *N*-(4-bromo-2-etylfenila)acetamida



A uma solução de 4-bromo-2-etylaniolina (50 g, 0,25 mol) em diclorometano (250 ml) é adicionado trietilamina (63,24 g, 0,62 mol) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos. A mistura reacional é

- 5 resfriada a 0°C e cloreto de acetila (39,25 g, 0,5 mol) é adicionado gota a gota. A mistura reacional é agitada a 25-30°C durante 60 minutos, em seguida derramada em água, e as duas fases separadas. A fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida para produzir *N*-(4-bromo-2-etylfenila)acetamida (40 g).

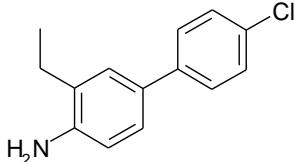
10 Etapa 2: Preparação de *N*-(4'-cloro-3-etylbenen-4-il)acetamida



A uma solução desgasificada de *N*-(4-bromo-2-etylfenila) acetamida (20 g, 0,082 mol) em tolueno (1200 ml) e etanol (400 ml), ácido 4-clorobenzeno borônico (15,5 g, 0,099 mol) é adicionado sob uma atmosfera de nitrogênio, e a

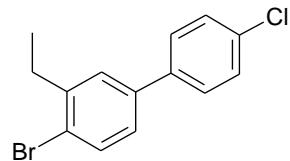
- 15 mistura reacional é aquecida a 80 °C. Tetraquis(trifenila fosfina)paládio(0) (2,0 g, 0,0017 mol) é adicionado seguido por 2M de solução de carbonato de potássio aquosa (160 ml). A mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 4 horas em seguida resfriada à temperatura ambiente. A mistura reacional é filtrada através de terra diatomácea, e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é
20 dividido entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída com acetato de etila (3 x 500 ml) e as soluções orgânicas são combinadas e concentradas sob pressão reduzida para fornecer *N*-(4'-cloro-3-etylbenen-4-il)acetamida (20,5 g).

Etapa 3: Preparação de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina



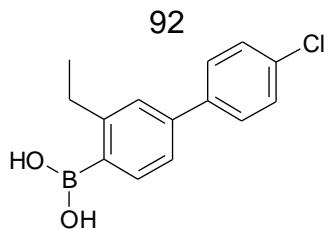
A uma solução de *N*-(4'-cloro-3-etilbifen-4-il)acetamida (18 g, 0,06 mol) em dioxano (126 ml), é adicionado ácido hidroclórico concentrado (36 ml) e a mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 2 horas. o dioxano é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é diluído com água, a solução tornada básica pela adição de 2N de solução de hidróxido de potássio aquosa e extraída com acetato de etila (3 x 500 ml). Os extratos orgânicos são combinados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina (13,5 g).

10 Etapa 4: Preparação de 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenila .



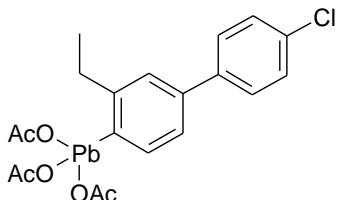
4'-cloro-3-etilbifen-4-ilamina (14,3 g, 0,06 mol) é adicionado a acetonitrila (143 ml) e agitada em temperatura ambiente até a dissolução ser concluída. A mistura reacional é resfriada entre -5°C e 0 °C, nitrito de *terc*-butila (90%, 9,8 ml, 0,074 mol) é adicionado gota a gota e a mistura reacional é mantida entre -5°C e 0 °C durante 30-40 minutos. A mistura é adicionada vagarosamente a uma suspensão preaquecida (50 °C) de brometo de cobre (I) (4,87 g, 0,034 mol) em ácido hidrobrômico (4,8 ml) e agitada a 50°C durante 10-15 minutos. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, em seguida derramada em água gelada e extraída com acetato de etila (3 x 500 ml). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenila (12 g).

Etapa 5: Preparação de ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborônico



Uma solução de *n*-butil lítio em hexanos (1,6 M, 38,75 ml, 0,062 mol) é adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromo-4'-cloro-3-etilbifenila (12,35 g, 0,041 mol) em tetra-hidrofurano (125 ml) a -78°C, sob uma atmosfera de nitrogênio, e a mistura é agitada a -78 °C durante 30 minutos. Borato de trimetila (27,8 ml, 0,25 mol) é vagarosamente adicionado a -78°C e a mistura é agitada durante 1 hora. A mistura reacional é deixada aquecer à temperatura ambiente durante 2-3 horas e em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 0,1N de ácido hidroclórico aquoso (343 ml) é adicionado e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é extraída com acetato de etila (3 x 300 ml) e os extratos orgânicos são combinados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborônico (4,5 g) como um sólido branco.

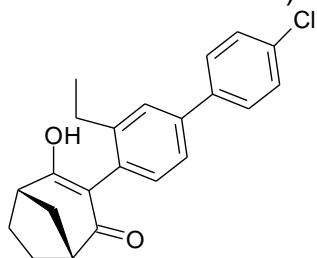
Etapa 6: Preparação de triacetato de 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilchumbo



Ácido 4'-cloro-3-etilbifen-4-ilborônico (4,2 g, 0,016 mol) é adicionado em uma porção a uma mistura de tetra-acetato de chumbo (7,86 g, 0,017 mol) e acetato mercúrico (0,25 g, 5 mol%) em clorofórmio (23 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a dissolução ser concluída, e em seguida aquecida a 40 °C durante 4 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer um sólido colorido alaranjado. A trituração com hexanos (50 ml) fornece um sólido amarelo que é seco sob vácuo elevado. Este sólido é em seguida dissolvido em clorofórmio (100 ml), carbonato de potássio anidro (26,7 g, 0,19

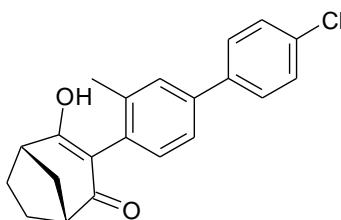
mol) é adicionado e a suspensão é rapidamente agitada durante 10 minutos. A mistura é filtrada através de um tampão de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer triacetato de 4'-cloro-3-etylifen-4-ilchumbo (5,6 g) como um sólido colorido creme.

- 5 Etapa 7: Preparação de 3-(4'-cloro-3-etylifen-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



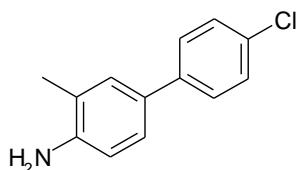
Biciclo[3,2,1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,88 g, 7,21 mmols) são adicionados a uma mistura de clorofórmio (4 ml) e tolueno (1 ml), e a mistura reacional é estimulada com nitrogênio durante 15 minutos em temperatura ambiente. Triacetato de 4'-cloro-3-etylifen-4-ilchumbo (0,95 g, 1,58 mmol) é adicionado em uma porção e a mistura reacional é agitada e aquecida a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, acidificada para o pH 1 com 2N de ácido hidroclórico aquoso, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e as duas fases separadas. A fase aquosa é extraída com diclorometano (2 x 5 ml), as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, e secas sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada, e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 3-(4'-cloro-3-etylifen-4-il) biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 19: Preparação de 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



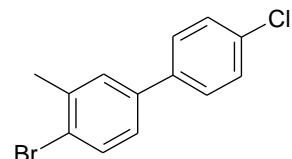
Etapa 1: Preparação de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina

94



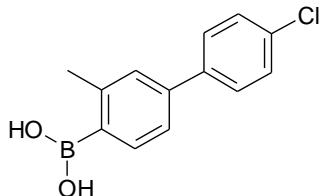
A uma solução agitada, desgaseificada de 4-bromo-2-metilanilina (20 g, 0,107 mol) em tolueno (1200 ml) e etanol (400 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, é adicionado ácido 4-clorofenil borônico (20,32 g, 0,13 mol) e a mistura reacional é agitada e aquecida a 80 °C. Tetraquis(trifenila fosfina)paládio(0) (2,48 g, 0,002 mol) é adicionado à mistura reacional, e a esta é adicionado 2M de solução de carbonato de potássio aquosa (160 ml). A mistura reacional é aquecida ao refluxo durante 4 horas, em seguida resfriada à temperatura ambiente. A mistura reacional foi filtrada através de terra diatomácea, e o filtrado foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre acetato de etila e água. A fase aquosa é extraída com acetato de etila (3 x 500 ml) e os extratos orgânicos são combinados e concentrados sob pressão reduzida para fornecer 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina (16,5 g).

Etapa 2: Preparação de 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenila

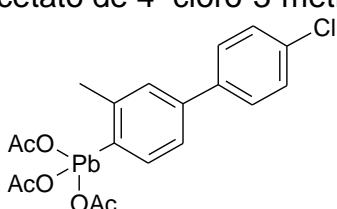


4'-cloro-3-metilbifen-4-ilamina (16,5 g, 0,077 mol) é adicionado a acetonitrila (140 ml) e agitada em temperatura ambiente até a dissolução ser concluída. A mistura reacional é resfriada entre -5°C e 0°C, nitrito de *terc*-butila (90%, 12,4 ml, 0,093 mol) é adicionado gota a gota e a mistura reacional é mantida entre -5°C e 0°C durante 30-40 minutos. A mistura é vagarosamente adicionada à suspensão preaquecida (50°C) de brometo de cobre (I) (5,8 g, 0,04 mol) em ácido hidrobrômico (5,8 ml) e agitada a 50°C durante 10 a 15 minutos. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, em seguida derramada em água gelada e extraída com acetato de etila (3 x 300 ml). Os extratos orgânicos são lavados com água, secos sobre sulfato de sódio anidro e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para produzir 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenila (11,5 g).

Etapa 3: Preparação de ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborônico



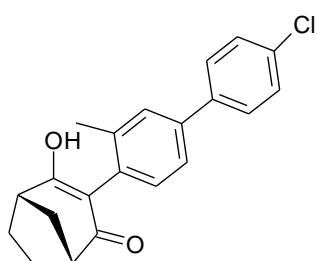
- Uma solução de *n*-butil lítio em hexanos (1,6 M, 37,5 ml, 0,060 mol) é adicionado gota a gota a uma solução de 4-bromo-4'-cloro-3-metilbifenila (11,5 g, 0,041 mol) em tetra-hidrofurano (120 ml) a -78°C, sob uma atmosfera de
- 5 nitrogênio, e a mistura é agitada a -78 °C durante 30 minutos. Borato de trimetila (27,4 ml, 0,245 mol) é adicionado vagarosamente a -78°C e a mistura é agitada durante 1 hora. A mistura reacional é deixada aquecer à temperatura ambiente durante 2-3 horas e em seguida agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. 0,1N de ácido hidroclórico aquoso (320 ml) é adicionado e a mistura é
- 10 agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é extraída com acetato de etila (3 x 300 ml) e os extratos orgânicos são combinados, secos com sulfato de sódio anidro, filtrados e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer o ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborônico (6,0 g) como um sólido branco.
- 15 Etapa 4: Preparação de triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilchumbo



- Ácido 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilborônico (6,0 g, 0,024 mol) é adicionado em uma porção a uma mistura de tetraacetato de chumbo (13,0 g, 0,029 mol) e acetato mercúrico (0,38 g, 5% de mol) em clorofórmio (50 ml) sob
- 20 uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é agitada em temperatura ambiente até a dissolução ser concluída, e em seguida aquecida a 40°C durante 4 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer um sólido colorido alaranjado. A trituração com hexano
- 25 (50 ml) para fornecer um sólido amarelo que foi seco sob vácuo elevado. Este

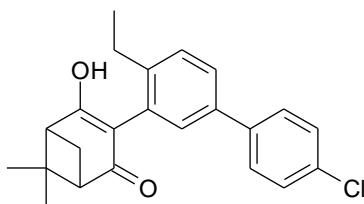
sólido é em seguida dissolvido em clorofórmio (100 ml), carbonato de potássio anidro (42,5 g, 0,3 mol) é adicionado e a suspensão é rapidamente agitada durante 10 minutos. A mistura é filtrada através de um tampão de terra diatomácea, e o filtrado é concentrado sob pressão reduzida para fornecer 5 triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilchumbo (7,8 g) como um sólido colorido creme.

Etapa 5: Preparação de 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



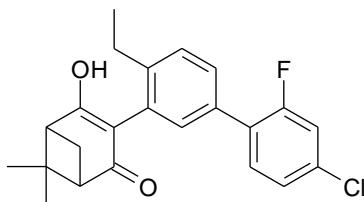
Biciclo[3,2,1]-2,4-diona (0,20 g, 1,44 mmol) e 4-dimetilaminopiridina 10 (0,88 g, 7,21 mmols) são adicionados a uma mistura de clorofórmio (4 ml) e tolueno (1 ml), e a mistura reacional é estimulada com nitrogênio durante 15 minutos em temperatura ambiente. Triacetato de 4'-cloro-3-metilbifen-4-ilchumbo (0,95 g, 1,6 mmol) é adicionado em uma porção e a mistura reacional é agitada e aquecida a 80°C sob uma atmosfera de nitrogênio durante 1 hora. A 15 mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, acidificada para o pH 1 com 2N de ácido hidroclórico aquoso, filtrada através de um tampão de terra diatomácea e as duas fases separadas. A fase aquosa é extraída com diclorometano (2 x 5 ml), as fases orgânicas são combinadas, lavadas com água, e secas sobre sulfato de sódio anidro. A mistura é filtrada, e o filtrado é 20 evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 3-(4'-cloro-3-metilbifen-4-il)biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona.

Exemplo 20: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylben-3-il)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona

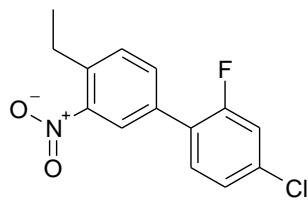


3-Bromo-4'-cloro-4-ethylbifenila (0,200 g, 0,68 mmol) é adicionado a uma mistura de 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona (0,124 g, 0,81 mmol), preparada pelo método de W. Childers et al, US2006/0004108, fosfato de potássio em pó (0,316 g, 1,49 mmol), acetato de paládio (II) (0,008 g, 0,034 mmol) e (2-diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (0,024 g, 0,051 mmol) em 1,2-dimetoxietano desgaseificado (2 ml) e a mistura é agitada e aquecida a 160°C durante 1 hora sob irradiação de micro-ondas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com ácido hidroclórico aquoso a 2 M. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é absorvido em *N,N*-dimetilformamida (2 ml) e purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer 3-(4'-cloro-4-ethylbifen-3-il)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona.

Exemplo 21: Preparação de 3-(4'-cloro-4-ethyl-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona



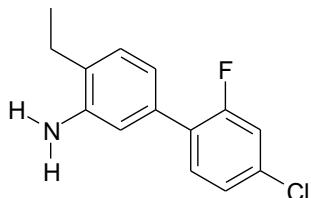
Etapa 1: Preparação de 4'-cloro-4-ethyl-2'-flúor-3-nitrobifenila



Tetraquis(trifenila fosfina)paládio(0) é adicionado a uma solução de ácido 2-flúor-4-clorofenil borônico (1,25 g, 7,17 mmols) e 4-bromo-1-ethyl-2-nitrobenzeno (1,50 g, 6,52 mmols) em 1,2-dimetoxietano (12 ml) e a mistura é agitada em temperatura ambiente durante 15 minutos. Uma solução de

carbonato de sódio (5,52 g, 52 mmols) em água (26 ml) é adicionado e a mistura é aquecida ao refluxo durante 17 horas. A mistura reacional é resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e as duas fases separadas. A fase orgânica é coletada, a fase aquosa é extraída com acetato de etila e as 5 soluções orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida para fornecer 4'-cloro-4-etyl-2'-flúor-3-nitrobifenila (1,795 g), empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

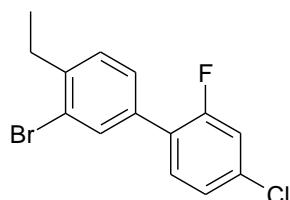
Etapa 2: Preparação de 4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifen-3-ilamina



10

4'-cloro-4-etyl-2'-flúor-3-nitrobifenila (1,795 g, 6,45 mmols) é suspenso em uma mistura de metanol (20 ml) e água (4 ml). A esta mistura é adicionado pó de zinco (2,95 g, 45 mmols) e uma solução de cloreto de amônio (1,04 g, 19 mmols) em água (4 ml), e uma vez que a adição é concluída a mistura é aquecida ao refluxo durante 3 horas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, e filtrada através de um tampão de terra diatomácea. O filtrado é dividido entre acetato de etila e água, e o extrato orgânico é lavado com salmoura, seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida para fornecer 4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifen-3-ilamina (1,546 g), empregado sem outra purificação na etapa seguinte.

20 Etapa 3: Preparação de 3-bromo-4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifenila



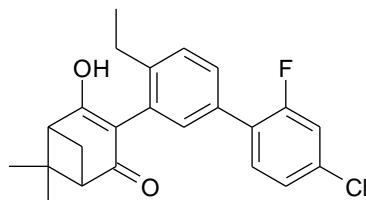
25 Etapa 3a: 48% de ácido hidrobrômico aquoso (12,5 ml) é adicionado gota a gota a uma suspensão de 4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifen-3-ilamina (1,546 g, 6,22 mmols) em água (6 ml) e a mistura é agitada a 40°C durante 20 minutos e em seguida resfriada à 5°C em um banho de gelo. Uma solução de nitrito de

sódio (0,494 g, 7,16 mmols) em água (6,5 ml) é adicionado gota a gota, em uma taxa tal que a temperatura da reação possa ser mantida por volta de 5°C por resfriamento externo. A mistura é agitada a 5°C durante 3 horas e 30 minutos.

5 Etapa 3b: Pentaídrato de sulfato de cobre (II) (1,79 g, 7,16 mmols) e pó de cobre (0,633 g, 9,96 mmols) são adicionados a 48% de ácido hidrobrômico aquoso a 70°C, e a mistura é agitada durante 10 minutos.

10 Etapa 3c: A mistura preparada na Etapa 3a é adicionada em porções à mistura preparada na Etapa 3b, e uma vez que a adição é concluída, a mistura é agitada a 70°C durante 1 hora e 15 minutos. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, e em seguida extraída com acetato de etila. O extrato orgânico é lavado com salmoura, seco sobre sulfato de magnésio anidro, filtrado e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer 3-bromo-4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifenila (0,848 g) como um óleo incolor.

15 Etapa 4: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona

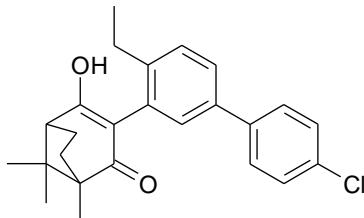


20 3-Bromo-4'-cloro-4-etyl-2'-fluorobifenila (0,213 g, 0,68 mmol) é adicionado a uma mistura de 6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,4-diona (0,124 g, 0,81 mmol), fosfato de potássio em pó (0,316 g, 1,49 mmol), acetato de paládio (II) (0,008 g, 0,034 mmol) e (2-diciclo-hexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropilbifenila (0,024 g, 0,051 mmol) em 1,2-dimetoxietano desgaseificado (2,5 ml) e a mistura é agitada e aquecida a 160°C durante 1 hora sob irradiação de micro-ondas. A mistura é resfriada à temperatura ambiente, diluída com acetato de etila e lavada com 2 M de ácido hidroclórico aquoso. A fase orgânica é lavada com salmoura, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida. O resíduo é absorvido em *N,N*-dimetilformamida (2 ml) e purificado por HPLC de fase reversa preparativa. As frações contendo o produto desejado são absorvidas em acetato de etila e lavadas com salmoura, secas

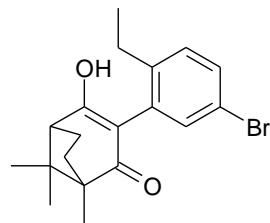
sobre sulfato de magnésio anidro, filtradas e o filtrado é evaporado sob pressão reduzida para fornecer 3-(4'-cloro-4-etil-2'-fluorobifen-3-il)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]-heptano-2,4-diona.

Exemplo 22: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etilbifen-3-il)-1,8,8-trimetilbiciclo [3,2,1]

5 octano-2,4-diona



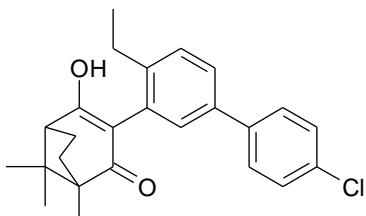
Etapa 1: Preparação de 3-(5-bromo-2-etilfenila)-1,8,8-trimetilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



Uma solução de 1,8,8-trimetilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,22 g, 1,22 mmol) (preparação descrita por H. Favre et al, Can. J. Chem. (1956), 34 10 1329-39.) em clorofórmio seco (10 ml) é agitada em temperatura ambiente em seguida cuidadosamente estimulada com nitrogênio. A esta mistura é em seguida adicionado 4-dimetilaminopiridina (0,744 g, 6,15 mmols) e tolueno anidro (3 ml), seguido por aquecimento a 80°C. Triacetato de chumbo de 5-bromo-2-etilfenila (0,673 g, 1,18 mmol) é adicionado em porções durante 10 15 minutos, e a mistura é também aquecida nesta temperatura durante outras 4 horas em seguida deixada descansar durante a noite. 2M de ácido hidroclórico (10 ml) é adicionado, e a mistura bifásica resultante é filtrada para remover quaisquer sais inorgânicos (lavando com diclorometano adicional, 10 ml). A fase orgânica separada, e a fase aquosa é extraída novamente com diclorometano 20 (10 ml x2). Todas as frações orgânicas são combinadas, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma goma alaranjada. Este produto bruto é purificado por cromatografia de coluna rápido em sílica-gel (100% a 40% de relação de eluente de

hexano/acetato de etila) para fornecer 3-(5-bromo-2-etylfenila)-1,8,8-trimetilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,04 g, 9%) como uma goma incolor.

Etapa 2: Preparação de 3-(4'-cloro-4-etylifen-3-il)-1,8,8-trimetilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona



5 Uma solução de 3-(5-bromo-2-etyl-fenila)-1,8,8-trimetilbiciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,035 g, 0,1 mmol) e ácido 4-clorofenil borônico (0,022 g, 0,14 mmol) em dimetoxietano anidro (2 ml) é agitada em temperatura ambiente sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura reacional é em seguida evacuada e estimulada com nitrogênio (ciclo de desgaseificação repetido 4 vezes). Fluoreto de césio (0,046 g, 0,30 mmol) é adicionado, e a suspensão é agitada em temperatura ambiente durante 1 hora. A seguir, [1,1'-bis(difenila fosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,012 g, 0,015 mmol) é adicionado em uma porção, e a mistura reacional é aquecida a 80 °C durante 5,5 horas. Após resfriamento à temperatura ambiente a suspensão é filtrada através de terra 10 diatomácea, em seguida lavada com 2M de ácido hidroclórico (5 ml) e diclorometano (5 ml). A fase orgânica é separada, e a fase aquosa é extraída com diclorometano (5 ml x2). Todos os orgânicos são combinados, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados e o filtrado concentrado sob pressão reduzida para fornecer uma goma marrom. O produto bruto é purificado por cromatografia de 15 coluna rápido em sílica-gel (100% a 40% de relação de eluente de hexano/acetato de etila), em seguida também purificado por HPLC de fase reversa preparativa para fornecer para fornecer 3-(4'-cloro-4-etylifen-3-il)biciclo[3,2,2]nonano-2,4-diona.

20

25 Os compostos adicionais na tabela A foram preparados por procedimentos análogos, de materiais de partida apropriados. Deve ser notado que certos compostos da invenção existem como uma mistura de atropisômeros, ou outros isômeros acima mencionados, sob as condições empregadas para

obter os dados de ^1H RMN. onde isto ocorreu, os dados de caracterização são reportados para isômeros individuais, isômero A e isômero B, os quais juntos representam a mistura de atropisômeros, ou outros isômeros, presentes em temperatura ambiente no solvente especificado. A não ser que de outro modo 5 estabelecido, os espectros de RMN de próton foram registrados em temperatura ambiente. Os compostos caracterizados por HPLC-MS foram analisados empregando-se um dos dois métodos descritos abaixo.

O Método A utilizou um Waters 2795 HPLC equipado com uma coluna Waters Atlantis dC18 (comprimento de coluna 20 mm, diâmetro interno 10 de coluna de 3 mm, tamanho de partícula de 3 micron, temperatura de 40°C), disposição de fotodiodo Waters e Micromass ZQ2000. A análise foi conduzida empregando-se um tempo de execução de três minutos, de acordo com a seguinte tabela de gradiente:

Tempo (minutos)	Solvente A (%)	Solvente B (%)	Fluxo (ml/minuto)
0,00	90,0	10,0	2,00
0,25	90,0	100	2,00
2,00	10,0	90,0	2,00
2,50	10,0	90,0	2,00
2,60	90,0	10,0	2,00
3,0	90,0	10,0	2,00

Solvente A: H₂O contendo 0,1% de HCOOH

Solvente B: CH₃CN contendo 0,1% de HCOOH

O Método B utilizou um injetor Waters 2777 com uma HPLC de microbomba 1525 equipado com uma coluna Waters Atlantis dC18 IS (comprimento de coluna 20 mm, diâmetro interno da coluna de 3 mm, tamanho da partícula de 3 micron), disposição de fotodiodo Waters 2996, Waters 2420 ELSD e Micromass ZQ2000. A análise foi conduzida empregando-se um tempo de execução de três minutos, de acordo com a seguinte tabela de gradiente:

Tempo (minutos)	Solvente A (%)	Solvente B (%)	Fluxo (ml / mn)
0,00	95,0	5	1,300
2,50	0,0	100	1,300
2,80	0,00	100	1,300
2,90	95,0	5	1,300

Solvente A: H₂O com 0,05% de TFA

10 Solvente B: CH₃CN com 0,05% de TFA

Tabela A

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T1		δ 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,24 (dd, 0,6H, isômero A), 7,14 (dd, 0,4H, isômero B), 5,87 (br,s, 0,4H, isômero B), 5,81 (br,s, 0,6H, isômero A), 3,01-3,11 (m, 2H), 2,30-1,65 (m, 6H), 2,18 (s, 1,2H, isômero B), 2,08 (s, 1,8H, isômero A)
T2		δ 7,60-7,50 (m, 3H, isômeros A e B), 7,44-7,36 (m, 3H, isômeros A e B), 7,35-7,29 (m, 1H, isômeros A e B), 7,14 (d,

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		0,48H, isômero A), 7,27 (d, 0,52H, isômero B), 5,80-5,70 (br s, 1H, isômeros A e B), 3,10-3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,60-2,30 (m, 2H, isômeros A e B), 2,30-2,10 (m, 3H, isômeros A e B), 2,00-1,90 (m, 1H, isômeros A e B), 1,85-1,80 (m, 1H, isômeros A e B), 1,72-1,67 (m, 1H, isômeros A e B), 1,11 (t, 1,44H, isômero A), 1,16 (t, 1,56H, isômero B)
T3		δ 7,52-7,49 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,60 (br s, 1H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,10 (t, 3H)
T4		δ 7,45-7,39 (m, 3H, isômeros A e B), 7,33-7,3 (m, 3H, isômero A e B), 7,16 (d, 0,67H, isômero B), 7,04 (d, 0,33H, isômero A), 3,00-2,98 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50-2,40 (m, 1H, isômeros A e B), 2,40-2,29 (m, 1H, isômeros A e B), 2,29-2,05 (m, 3H, isômeros A e B), 2,00-1,90 (m, 1H, isômeros A e B), 1,80-1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,70-1,60 (m, 1H x 2, isômeros A e B), 1,08 (t, 0,99H, isômero B), 1,04 (t, 2,01H, isômero A)
T5		δ 7,56-7,50 (1H, m), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,38-7,34 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 5,70 (br s, 1H), 3,08-3,04 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,30-2,10 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,07 (t, 3H)
T6		δ (d6-DMSO) 7,62 (d, 2H), 7,44 (app t, 2H), 7,33 (m, 1H); 7,24 (d, 2H), 3,06-2,85 (m, 2H), 2,75-2,30 (m, 2H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 1,66-1,56 (m, 2H)
T7		δ 7,54 (m, 1H, isômeros A e B), 7,45 (m, 2H, isômeros A e B), 7,30 (m, 3,6H, isômeros A e B), 7,12 (d, 0,4H, isômero B), 3,09 (br, s, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H,

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		isômero B), 2,10 (s, 1,8H, isômero A), 2,00 (m, 1H, isômeros A e B), 1,82 (m, 1H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T8		δ □ 7,85 (m, 1H, isômeros A e B), 7,65 (m, 1H, isômeros A e B), 7,54 (d, 1H, isômeros A e B), 7,47 (m, 1H, isômeros A e B), 7,38 (m, 1H, isômeros A e B), 7,25 (m, 0,6H, isômero A), 7,14 (d, 0,4H, isômero B) 3,10 (br, s, 2H, isômeros A e B), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,10 (s, 1,8H, isômero A), 2,00 (m, 1H, isômeros A e B), 1,85 (m, 1H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T9		δ □ 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,31 (m, 2H, isômeros A e B), 7,22 (m, 1H, isômeros A e B), 7,18 (m, 1,6H, isômeros A e B), 7,08 (d, 0,4H, isômero B), 3,10 (m, 2H, isômeros A e B), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,90 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T10		CD_3OD δ □ 7,77 (m, 1H, isômeros A e B), 7,55 (m, 2H, isômeros A e B), 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,32 (m, 1H, isômeros A e B), 7,22 (d, 0,6H, isômero A), 7,16 (d, 0,4H, isômero B), 3,05 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,09 (s, 1,8H, isômero A), 1,90 (m, 2H, isômeros A e B), 1,75 (m, 1H, isômeros A e B)
T11		CD_3OD δ □ 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,21 (m, 2H, isômeros A e B), 7,03 (m, 1,6H, isômeros A e B), 6,96 (m, 1,4H, isômeros A e B), 3,77 (m, 3H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,04 (s, 1,8H, isômero A), 1,82 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B)

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T12		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,51 (m, 1H, isômeros A e B), 7,35 (m, 2H, isômeros A e B), 7,25 (m, 2H, isômeros A e B), 7,00 (d, 0,6H, isômero A), 6,91 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,19 (s, 1,2H, isômero B), 2,08 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T13		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,42 (m, 3H, isômeros A e B), 7,29 (m, 2H, isômeros A e B), 7,20 (d, 0,6H, isômero A), 7,12 (d, 0,4H, isômero B), 7,00 (m, 1H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,24 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B),
T14		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,48 (m, 2H, isômeros A e B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,23 (m, 3H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,10 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,64 (q, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,14 (s, 1,2H, isômero B), 2,03 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,24 (t, 3H, isômeros A e B)
T15		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,22 (dd, 1H, isômeros A e B), 6,88 (m, 1H, isômeros A e B), 6,85 (s, 2H, isômeros A e B), 6,67 (d, 0,6H, isômero A), 6,60 (d, 0,4H, isômero B), 2,99 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (s, 3H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,98 (app, d, 6H, isômeros A e B), 1,84 (m, 2H, isômeros A e B), 1,67 (m, 1H, isômeros A e B)
T16		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,35 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 2H, isômeros A e B), 7,20 (m, 1H, isômeros A e B), 7,15 (m, 1,6H, isômeros A e B), 7,05 (d, 0,4H, isômero B), 3,00

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		(m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B),
T17		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,58$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,38 (m, 1H, isômeros A e B), 7,25 (m, 1H, isômeros A e B), 7,10 (m, 3H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,04 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T18		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,22$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,17 (m, 3H, isômeros A e B), 7,10 (m, 1H, isômeros A e B), 6,88 (d, 0,6H, isômero A), 6,81 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,68 (m, 1H, isômeros A e B)
T19		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,39$ (m, 3H, isômeros A e B), 7,26 (m, 2H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,10 (m, 1,4H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,37 (s, 3H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,04 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T20		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,45$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (m, 3,6H, isômeros A e B), 7,10 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,34 (s, 3H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,14 (s, 1,2H, isômero B), 2,03 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T21		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,72$ (d, 1H, isômeros A e B), 7,59 (app, t, 1H, isômeros A e B), 7,48 (app, t, 1H, isômeros A e B), 7,37 (d, 1H, isômeros A e B), 7,20 (m, 1H, isômeros A e B), 7,10 (m, 1H, isômeros A e B), 6,90 (d, 0,6H, isômero A), 6,82 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,17 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,68 (m, 1H, isômeros A e B)
T22		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,83$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,60 (m, 2H, isômeros A e B), 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,31 (m, 1H, isômeros A e B), 7,22 (d, 0,6H, isômero A), 7,16 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,24 (m, 3H, isômeros A e B), 2,17 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,86 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T23		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,76$ (app, t, 2H, isômeros A e B), 7,70 (m, 2H, isômeros A e B), 7,48 (m, 1H, isômeros A e B), 7,31 (m, 1H, isômeros A e B), 7,26 (d, 0,6H, isômero A), 7,19 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,23 (m, 3H, isômeros A e B), 2,17 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T24		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,50$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,39 (m, 3H, isômeros A e B), 7,25 (m, 1H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,10 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,40 (m, 3H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T25		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 8,01$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,86 (m, 1H, isômeros A e B), 7,65 (m, 1H, isômeros A e B), 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		A e B), 7,22 (d, 0,6H, isômero A), 7,18 (d, 0,4H, isômero B), 3,01 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,18 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T26		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,25$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,18 (m, 2H, isômeros A e B), 7,09 (m, 1H, isômeros A e B), 6,88 (d, 0,6H, isômero A), 6,80 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (m, 6H, isômeros A e B), 2,18 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B)
T27		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,45$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,34 (m, 1H, isômeros A e B), 7,25 (m, 3H, isômeros A e B), 7,11 (d, 0,6H, isômero A), 7,02 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T28		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,55$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,39 (m, 1H, isômeros A e B), 7,32 (m, 1H, isômeros A e B), 7,21 (d, 0,6H, isômero A), 7,12 (d, 0,4H, isômero B), 3,05 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,10 (s, 1,8H, isômero A), 1,90 (m, 2H, isômeros A e B), 1,75 (m, 1H, isômeros A e B)
T29		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,65$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,50 (m, 1H, isômeros A e B), 7,38 (m, 1H, isômeros A e B), 7,25 (m, 2H, isômeros A e B), 7,15 (d, 0,6H, isômero A), 7,09 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T30		CD ₃ OD δ □ 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,22 (m, 3H, isômeros A e B), 7,02 (m, 1,6H, isômeros A e B), 6,95 (d, 0,4H, isômero B), 3,76 (s, 3H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,04 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T31		CD ₃ OD δ □ 7,45 (m, 4H, isômeros A e B), 7,28 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (d, 0,6H, isômero A), 7,13 (d, 0,4H, isômero B) 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,23 (m, 3H, isômeros A e B), 2,16 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T32		CD ₃ OD δ □ 7,50 (m, 1H, isômeros A e B), 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,36 (m, 2H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,15 (d, 0,6H, isômero A), 7,05 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8, isômero B), 2,40 (s, 3H, isômeros A e B), 2,35 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T33		CD ₃ OD δ □ 7,25 (m, 2H, isômeros A e B), 7,15 (m, 3H, isômeros A e B), 6,85 (d, 0,6H, isômero A), 6,76 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,38 (q, 1,2H, isômero A), 2,28 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,11 (m, 3H, isômeros A e B)
T34		CD ₃ OD δ □ 8,01 (m, 1H, isômeros A e B), 7,88 (m, 1H, isômeros A e B), 7,65 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,50 (m, 1H, isômeros A e B), 7,34 (m, 1H, isômeros A e B), 7,21 (d, 0,6H, isômero A), 7,12 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B)
T35		CD ₃ OD δ □7,72 (m, 1H, isômeros A e B), 7,52 (m, 2H, isômeros A e B), 7,48 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,08 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B)
T36		CD ₃ OD δ □7,48 (m, 3H, isômeros A e B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,19 (d, 0,6H, isômero A), 7,09 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,38 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T37		CD ₃ OD δ □7,92 (m, 1H, isômeros A e B), 7,81 (m, 1H, isômeros A e B), 7,63 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,50 (m, 1H, isômeros A e B), 7,35 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (d, 0,6H, isômero A), 7,10 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T38		CD ₃ OD δ □7,59 (m, 1H, isômeros A e B), 7,50 (m, 2H, isômeros A e B), 7,39 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 2H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,08 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m,

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B)
T39		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,68 (m, 1H, isômeros A e B), 7,52 (m, 1H, isômeros A e B), 7,42 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 2H, isômeros A e B), 7,14 (d, 0,6H, isômero A), 7,04 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,38 (q, 1,2H, isômero A), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T40		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,50 (m, 1H, isômeros A e B), 7,28 (m, 3H, isômeros A e B), 7,05 (m, 1,6H, isômeros A e B), 6,93 (d, 0,4H, isômero B), 3,80 (m, 3H, isômeros A e B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,52 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 1,88 (app, d, 2H, isômeros A e B), 1,73 (m, 1H, isômeros A e B), 1,15 (m, 3H, isômeros A e B)
T41		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,22 (m, 2H, isômeros A e B), 7,10 (m, 0,6H, isômero A), 7,00 (m, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,38 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (app, d, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T42		$\text{CD}_3\text{OD} \delta$ 7,79 (m, 1H, isômeros A e B), 7,67 (m 1H, isômeros A e B), 7,42 (d, 1H, isômeros A e B), 7,27 (m, 1H, isômeros A e B), 7,12 (m, 1H, isômeros A e B), 6,93 (d, 0,6H, isômero A), 6,88 (d, 0,4H, isômero B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 2,21 (s, 1,2H, isômero B), 2,11 (s, 1,8H, isômero A), 1,86 (m, 2H, isômeros A e B), 1,74 (m, 1H, isômeros A e B)

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T43		CD ₃ OD δ □ 7,32 (m, 1H, isômeros A e B), 7,22 (m, 2H, isômeros A e B), 7,10 (m, 1H, isômeros A e B), 7,00 (m, 2H, isômeros A e B), 3,29 (m, 3H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,35 (q, 1,2H, isômero A), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B)
T44		CD ₃ OD δ □ 7,51 (s, 1H, isômeros A e B), 7,36 (s, 2H, isômeros A e B), 7,30 (s, 2H, isômeros A e B), 6,99 (s, 0,6H, isômero A), 6,84 (0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B)
T45		CD ₃ OD δ □ 7,72 (s, 1H, isômeros A e B), 7,62 (d, 1H, isômeros A e B), 7,39 (d, 1H, isômeros A e B), 7,29 (m, 2H, isômeros A e B), 6,88 (s, 0,6H, isômero A), 6,79 (0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,15 (m, 3H, isômeros A e B)
T46		CD ₃ OD δ □ 7,39 (m, 3H, isômeros A e B), 7,30 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (m, 1H, isômeros A e B), 7,11 (d, 0,6H, isômero A), 7,05 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,18 (s, 1,2H, isômero B), 2,08 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T47		CD ₃ OD δ □ 7,39 (m, 2H, isômeros A e B), 7,24 (m, 2H, isômeros A e B), 7,18 (d, 0,6H, isômero A), 7,09 (m, 1,4H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B),

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		2,13 (s, 1,2H, isômero B), 2,02 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B),
T48		CD_3OD δ □7,31 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,23 (m, 1H, isômeros A e B), 7,13 (m, 2H, isômeros A e B), 7,08 (m, 1H, isômeros A e B), 6,86 (d, 0,6H, isômero A), 6,80 (m, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,28 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 2,17 (s, 1,2H, isômero B), 2,06 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B),
T49		CD_3OD δ □7,51 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,38 (m, 2H, isômeros A e B), 7,28 (d, 1H, isômeros A e B), 7,22 (t, 1H, isômeros A e B), 7,12 (d, 0,6H, isômero A), 7,08 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,35 (s, 3H, isômeros A e B), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 2,12 (s, 1,2H, isômero B), 2,01 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B),
T50		CD_3OD δ □7,26 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (m, 3H, isômeros A e B), 7,10 (m, 1H, isômeros A e B), 6,89 (d, 0,6H, isômero A), 6,80 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,23 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,18 (s, 1,2H, isômero B), 2,08 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)
T51		CD_3OD δ □7,45 (m, 1H, isômeros A e B), 7,40 (d, 1H, isômeros A e B), 7,30 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,28 (s, 2H, isômeros A e B), 7,01 (d, 0,6H, isômero A), 6,92 (d, 0,4H, isômero B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,09 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B)

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T52		CD ₃ OD δ 7,55 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,00 (q, 2H), 2,99 (br, s, 2H), 2,20 (m, 3H), 1,85 (d, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,31 (t, 3H)
T53		CD ₃ OD δ 7,49 (d, 1H), 7,35-7,30 (m, 3H), 7,0 (d, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,16 (m, 3H), 1,83 (br, d, 2H), 1,65 (m, 2H)
T54		δ 7,55-7,47 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 2,02-1,84 (m, 8H), 1,15 (t, 3H).
T55		δ 7,51-7,44 (m, 3H), 7,41-7,35 (m, 3H), 7,17 (d, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 5,45 (br, d, 1H), 3,73 (t, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,52-1,88 (m, 6H), 1,14 (t, 1,8H, isômero A), 1,08 (t, 1,2H, isômero B).
T56		δ 7,47 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,07 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,32 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,57 (m, 1H), 2,53-1,86 (m, 6H), 1,13 (m, 3H).
T57		δ 7,52 (m, 1H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 3H), 6,57 (q, 1H), 6,37 (q, 1H), 5,49 (d, 1H), 3,76 (t, 1H), 3,61 (m amplo, 1H), 2,58-1,91 (m, 6H), 1,19 (t, 1,8H, isômero A), 1,13 (t, 1,2H, isômero B).
T58		δ 7,6-7,3 (m, 7H, isômeros A e B), 7,13 (d, 0,59H, isômero B), 7,05 (d, 0,41H, isômero A), 5,64 (s, 0,41H, isômero A) 5,56 (s, 0,59H, isômero B), 3,1-3,0 (m, 2H, isômeros A e B), 2,3-2,0 (m, 7H, isômeros A e B), 1,9-1,6 (m, 2H,

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		isômeros A e B).
T59		δ 7,55-7,39 (m, 6H, isômeros A e B), 7,12 (d, 0,53H, isômero B), 7,03 (d, 0,47H, isômero A), 5,7 (br s, 0,53H, isômero B) 5,6 (br s, 0,47H, isômero A), 3,1-3,0 (m, 2H, isômeros A e B), 2,6-2,3 (m, 2H, isômeros A e B), 2,3-2,1 (m, 3H, isômeros A e B), 2,05-1,95 (m, 1H, isômeros A e B), 1,85-1,75 (m, 1H, isômeros A e B), 1,75-1,65 (m, 1H, isômeros A e B), 1,16 (t, 1,41H, isômero A), 1,11(m, 1,59H, isômero B).
T60		δ 7,55-7,4 (m, 4H, isômeros A e B), 7,3-7,2 (m, 2H, isômeros A e B), 7,1 (d, 0,52H, isômero B), 7,0 (d, 0,47H, isômero A), 5,6 (s, 0,47H, isômero A), 5,55 (s, 0,52H, isômero B), 3,1-3,0 (m, 2H, isômeros A e B), 2,6-2,3 (m, 4H, isômeros A e B), 2,3-2,1 (m, 4H, isômeros A e B), 2,05-1,95 (m, 1H, isômeros A e B), 1,85-1,75 (m, 1H, isômeros A e B), 1,75-1,65 (m, 1H, isômeros A e B), 1,14 (t, 1,41H, isômero A), 1,11(m, 1,56H, isômero B).
T61		δ \square (d_6 -DMSO) \square 10,79 (br s, 1H, isômero A e B), 7,77-7,72 (m, 2H, isômeros A e B), 7,59-7,55 (m, 2H, isômeros A e B), 7,52-7,49 (m, 1H, isômeros A e B), 7,45-7,41 (m, 2H, isômeros A e B), 7,03 (d, 0,58H, isômero B), 7,0 (d, 0,42H, isômero A), 3,1 (m, 2H, isômeros A e B), 2,17 (s, 3H, isômeros A e B), 2,1-1,6 (m, 6H, isômeros A e B).
T62		δ 7,5 (dd, 2H), 7,4 (dd, 2H), 7,32-7,30 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,6-2,1 (m, 7H), 2,05-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H) 1,88-1,7 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 6H).

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T63		δ 7,48 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,13-3,06 (m, 2H), 2,6-2,1 (m, 10H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,88-1,7 (m, 1H), 1,2-1,0 (m, 6H).
T64		δ 7,36 (m, 1H), 7,30-7,09 (m, 4H), 6,92 (dd, 1H), 6,60-6,27 (br, d, 2H), 5,80-4,90 (br, s, 1H), 3,85-3,50 (d, amplo 2H), 2,53-1,84 (br, m, 9H), 1,16 (t, 1,8H, isômero A), 1,10 (t, 1,2H, isômero B).
T65		δ 7,38 (dd, 1H), 7,30-7,13 (m, 4H), 6,98 (dd, 1H), 5,51 (s, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,98-1,84 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).
T66		δ 7,47 (m, 1H), 7,44-7,27 (m, 4H), 7,12 (dd, 1H), 5,59 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,99-1,84 (m, 8H), 1,17 (t, 3H).
T67		δ 7,49 (dd, 1H), 7,34-7,45 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 5,56 (s, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,01-1,85 (m, 8H), 1,15 (t, 3H).
T68		Método A: LCMS (ES+) 395 (MH ⁺); HPLC tempo de retenção 1,78 minuto.

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T69		Método A: LC-MS (ES+) 367 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,74 minuto.
T70		Método A: LC-MS (ES+) 385 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,79 minuto.
T71		Método A: LC-MS (ES+) 395 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,91 minuto.
T72		δ □ 7,56-7,38 (m, 6H), 7,36-7,33 (m, 0,6 H), 7,28-7,24 (m, 0,4 H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,35-2,08 (m, 3H), 2,07-1,85 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 1H).
T73		δ □ 7,52-7,46 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 3,08-3,01 (m, 2H), 2,32-2,11 (m, 3H), 2,02-1,75 (m, 2H), 1,71-1,62 (m, 1H).
T74		δ □ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, 0,6H), 7,12 (d, 0,4 H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,32-2,07 (m, 3H), 2,03-1,74 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 1H).
T75		δ 7,49-7,43 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,33-2,05 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,05-1,70 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 1H).
T76		CD ₃ OD δ □ 9,11(s, 1H, isômeros A e B), 9,06 (app, d, 2H, isômeros A e B), 7,55 (m, 1H, isômeros A e B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 7,33 (d, 0,6H, isômero A), 7,27 (d, 0,4H, isômero B), 3,04 (m, 2H, isômeros A e B), 2,28 (m, 3H, isômeros A e B), 2,23 (s, 1,2H, isômero B), 2,12 (s, 1,8H, isômero A), 1,90 (m, 2H, isômeros A e B), 1,75 (m, 1H, isômeros A e B).

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T77		CD ₃ OD δ □8,13 (m, 1H, isômeros A e B), 7,32 (m, 2H, isômeros A e B), 7,20 (m, 1H, isômeros A e B), 6,90 (d, 0,6H, isômero A), 6,81 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,52 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,32 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,21 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B).
T78		CD ₃ OD δ □8,58 (m, 1H, isômeros A e B), 8,02 (m, 1H, isômeros A e B), 7,50 (m, 2H, isômeros A e B), 7,35 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (m, 0,6H, isômero A), 7,07 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,71 (m, 1H, isômeros A e B), 1,10 (m, 3H, isômeros A e B).
T79		CD ₃ OD δ □7,62 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,31 (m, 2H, isômeros A e B), 7,20 (m, 1H, isômeros A e B), 6,90 (d, 0,6H, isômero A), 6,80 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,51 (q, 0,8H, isômero B), 2,46 (app, d, 3H, isômeros A e B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B).
T80		CD ₃ OD δ □7,80 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,46 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,32 (m, 2H, isômeros A e B), 7,01 (d, 0,6H, isômero A), 6,91 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,50 (q, 0,8H, isômero B), 2,39 (q, 1,2H, isômero A), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 1,84 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B).

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T81		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 8,52$ (m, 1H, isômeros A e B), 8,00 (m 1H, isômeros A e B), 7,46 (m, 1H, isômeros A e B), 7,41 (m, 1H, isômeros A e B), 7,29 (m, 1H, isômeros A e B), 7,20 (d, 0,6H, isômero A), 7,12 (d, 0,4H, isômero B), 2,96 (m, 2H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 2,15 (s, 1,2H, isômero B), 2,05 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,69 (m, 1H, isômeros A e B).
T82		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,62$ (dd, 1H, isômeros A e B), 7,30 (m, 2H, isômeros A e B), 7,13 (m, 1H, isômeros A e B), 6,93 (d, 0,6H, isômero A), 6,88 (d, 0,4H, isômero B), 3,06 (m, 2H, isômeros A e B), 2,46 (app. d, 3 H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 2,19 (s, 1,2 H, isômero B), 2,09 (s, 1,8 H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1 H, isômeros A e B).
T83		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 8,14$ (d, 1H, isômeros A e B), 7,40 (d, 1H, isômeros A e B), 7,31 (m, 1H, isômeros A e B), 7,15 (m, 1H, isômeros A e B), 6,94 (d, 0,6H, isômero A), 6,87 (d, 0,4 H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,32 (app. d, 3H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,10 (s, 1,8 H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B).
T84		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,49$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,42 (m, 1H, isômeros A e B), 7,37 (m, 2H, isômeros A e B), 7,20 (m, 2H, isômeros A e B), 2,98 (m, 2H, isômeros A e B), 2,20 (m, 3H, isômeros A e B), 2,11 (s, 1,2 H, isômero B), 2,00 (s, 1,8 H, isômero A), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,68 (m, 1H, isômeros A e B).
T85		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 8,52$ (m, 1H, isômeros A e B), 8,08 (m, 1H, isômeros A e B), 7,51 (dd 1H, isômeros A e B) 7,30 (m, 1,6H, isômeros A e B), 7,21 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 2,20 (s, 1,2H, isômero B), 2,10 (s, 1,8H, isômero A), 1,85 (m, 2H,

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B).
T86		CD ₃ OD δ □□8,56 (m, 1H, isômeros A e B), 7,88 (m, 1H, isômeros A e B), 7,85 (m, 2H, isômeros A e B), 7,57 (d, 0,6H, isômero A), 7,50 (d, 0,4H, isômero B), 7,36 (t, 1H, isômeros A e B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,52 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,13 (m, 3H, isômeros A e B).
T87		CD ₃ OD δ □□8,53 (m, 1H, isômeros A e B), 8,07 (d, 1H, isômeros A e B), 7,60 (d, 1H, isômeros A e B), 7,35 (m, 1H, isômeros A e B) 7,30 (d, 0,6H, isômero A), 7,20 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,54 (q, 0,8H, isômero B), 2,42 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,72 (m, 1H, isômeros A e B), 1,16 (t, 1,2H, isômero B), 1,11 (t, 1,8H, isômero A).
T88		CD ₃ OD δ □□8,88 (d, 2H, isômeros A e B), 8,27 (d, 1H, isômeros A e B), 8,00 (d, 0,6H, isômero A), 7,92 (d, 0,4H, isômero B), 7,36 (t, 1H, isômeros A e B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,53 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,72 (m, 1H, isômeros A e B), 1,15 (t, 1,2H, isômero B), 1,10 (t, 1,8H, isômero A).
T89		CD ₃ OD δ □□9,05 (m, 1H, isômeros A e B), 8,62 (m, 1H, isômeros A e B), 8,47 (m, 1H, isômeros A e B), 7,93 (m, 1H, isômeros A e B), 7,66 (d, 0,6H, isômero A), 7,58 (d, 0,4H, isômero B), 7,40 (m, 1H, isômeros A e B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,54 (q, 0,8H, isômero B), 2,40 (q, 1,2H, isômero A), 2,26 (m, 3H, isômeros A e B), 1,86 (m, 2H, isômeros A e B), 1,74 (m, 1H, isômeros A e B), 1,14 (m, 3H, isômeros A e B).

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T90		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,42$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,26 (m, 1H, isômeros A e B), 7,11 (m, 1,6H, isômeros A e B), 7,02 (d, 0,4H, isômero B), 6,91 (m, 1H, isômeros A e B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,46 (q, 0,8H, isômero B), 2,34 (q, 1,2H, isômero A), 2,23 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,70 (m, 1H, isômeros A e B), 1,05 (m, 3H, isômeros A e B).
T91		$\text{CD}_3\text{OD} \square 8,13$ (dd, 1H, isômeros A e B), 7,93 (m, 1H, isômeros A e B), 7,80 (m, 1H, isômeros A e B), 7,67 (d, 0,6H, isômero A), 7,60 (d, 0,4H, isômero B), 7,42 (m, 1H, isômeros A e B), 3,02 (m, 2H, isômeros A e B), 2,55 (q, 0,8H, isômero B), 2,42 (q, 1,2H, isômero A), 2,25 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,72 (m, 1H, isômeros A e B), 1,15 (m, 3H, isômeros A e B).
T92		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 8,79$ (d, 2H, isômeros A e B), 8,26 (dd, 1H, isômeros A e B), 7,99 (d, 0,6H, isômero A), 7,91 (d, 0,4H, isômero B), 7,35 (m, 1H, isômeros A e B), 3,01 (m, 2H, isômeros A e B), 2,53 (q, 0,8H, isômero B), 2,38 (q, 1,2H, isômero A), 2,24 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,74 (m, 1H, isômeros A e B), 1,12 (m, 3H, isômeros A e B).
T93		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,47$ (m, 1H, isômeros A e B), 7,25 (m, 3H, isômeros A e B), 7,17 (d, 0,6H, isômero A), 7,08 (d, 0,4H, isômero B), 3,00 (m, 2H, isômeros A e B), 2,46 (q, 0,8H, isômero B), 2,34 (q, 1,2H, isômero A), 2,22 (m, 3H, isômeros A e B), 1,85 (m, 2H, isômeros A e B), 1,72 (m, 1H, isômeros A e B), 1,07 (m, 3H, isômeros A e B).
T94		$\text{CD}_3\text{OD} \delta \square 7,56$ (m, 2H, isômeros A e B), 7,48 (m, 1H, isômeros A e B), 7,41 (m, 2H, isômeros A e B), 7,32 (d, 0,4H, isômero B), 7,28 (d, 0,6H, isômero A), 7,22 (d, 0,6H, isômero A), 7,01 (d, 0,4H,

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
		isômero B), 6,68 (s, 2H, isômeros A e B), 3,41 (m, 2H, isômeros A e B), 2,82 (m, 1H, isômeros A e B), 2,63 (m, 1H, isômeros A e B), 2,53 (q, 0,8H, isômero B), 2,31 (q, 1,2H, isômero A), 1,17 (t, 1,2H, isômero B), 1,04 (t, 1,8H, isômero A).
T95		CD ₃ OD δ □7,52 (d, 1H, isômeros A e B), 7,35 (m, 2H, isômeros A e B), 7,30 (m, 2H, isômeros A e B), 7,00 (s, 0,6H, isômero A), 6,80 (s, 0,4H, isômero B), 6,65 (app. d, 2H, isômeros A e B), 3,38 (m, 2H, isômeros A e B), 2,78 (m, 1H, isômeros A e B), 2,55 (m, 1,8H, isômeros A e B), 2,30 (q, 1,2H, isômero A), 1,16 (t, 1,2H, isômero B), 1,03 (t, 1,8H, isômero A)
T96		(CD ₃ OD) δ □7,75 (t, 1H); 7,52 (s, 0,6H, isômero A); 7,46 (s, 0,4H, isômero B); 7,37 (t, 1H); 7,22 (s, 1H); 3,03 (bs, 2H); 2,52 (q, 0,8H, isômero B); 2,47 (s, 3H); 2,39 (q, 1,2H, isômero A); 2,28-2,17 (m, 3H); 1,89-1,82 (m, 2H); 1,74-1,70 (m, 1H); 1,14 (t, 1,2H, isômero B); 1,09 (t, 1,8H, isômero A).
T97		(CD ₃ OD) δ □8,48-8,44 (m, 1H); 7,81-7,76 (m, 1H); 7,75-7,69 (m, 1H); 7,62 (t, 1H); 7,54 (t, 1H); 7,38 (t, 1H); 7,36 (s, 0,6H, isômero A); 7,26 (s, 0,4H, isômero B); 3,01 (bs, 2H); 2,55 (q, 0,8H, isômero B); 2,42 (q, 1,2H, isômero A); 2,28-2,16 (m, 3H); 1,88-1,81 (m, 2H); 1,74-1,67 (m, 1H); 1,16 (t, 1,2H, isômero B); 1,11 (t, 1,8H, isômero A).
T98		(CD ₃ OD) δ □7,87 (s, 1H); 7,48-7,41 (m, 2H); 7,26 (t, 1H); 7,20 (s, 0,6H, isômero A); 7,13 (s, 0,4H, isômero B); 2,98-2,92 (m, 2H); 2,44 (q, 1,2H, isômero A); 2,31 (q, 0,8H, isômero B); 2,21-2,13 (m, 3H); 2,09 (s, 3H); 1,86-1,76 (m, 2H); 1,69-1,63 (m, 1H); 1,07 (t, 1,2H, isômero B); 1,03 (t, 1,8H, isômero A).

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T99		Método B: LC-MS (ES+) 343 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,21 minuto.
T100		Método B: LC-MS (ES+) 351 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,39 minuto.
T101		Método B: LC-MS (ES+) 359 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,59 minuto.
T102		Método B: LC-MS (ES+) 375 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,64 minuto.
T103		Método B: LC-MS (ES+) 375 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,65 minuto.
T104		Método B: LC-MS (ES+) 309 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,39 minuto.
T105		Método B: LC-MS (ES+) 338 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,32 minuto.

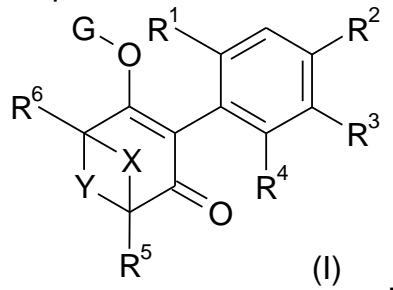
Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T106		Método B: LC-MS (ES+) 391 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,48 minuto.
T107		Método B: LC-MS (ES+) 354 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,39 minuto.
T108		Método B: LC-MS (ES+) 389 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,65 minuto.
T109		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,70 minuto.
T110		Método B: LC-MS (ES+) 389 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,66 minuto.
T111		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,72 minuto.
T112		Método B: LC-MS (ES+) 405 (MH+); HPLC tempo de retenção 1,70 minutos

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
T113		Método B: LC-MS (ES+) 393 (MH^+); HPLC tempo de retenção 1,73 minuto.

Exemplos específicos dos compostos da invenção incluem aqueles compostos detalhados nas tabelas de 1 a 35.

Tabela 1:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I:



5

em que X é CH_2 , Y é CH_2 , R^1 é metila, R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos abaixo:

Composto Número	R^2	R^3
1,001	fenila	H
1,002	2-fluorofenila	H
1,003	3-fluorofenila	H
1,004	4-fluorofenila	H
1,005	2-clorofenila	H
1,006	3-clorofenila	H
1,007	4-clorofenila	H
1,008	2-bromofenila	H
1,009	3-bromofenila	H
1,010	4-bromofenila	H
1,011	2-metilfenila	H
1,012	3-metilfenila	H
1,013	4-metilfenila	H
1,014	2-cianofenila	H
1,015	3-cianofenila	H
1,016	4-cianofenila	H
1,017	2-metoxifenila	H

Composto Número	R ²	R ³
1,018	3-metoxifenila	H
1,019	4-metoxifenila	H
1,020	2-trifluorometilfenila	H
1,021	3-trifluorometilfenila	H
1,022	4-trifluorometilfenila	H
1,023	4-trifluorometoxifenila	H
1,024	4-difluorometoxifenila	H
1,025	4-metiltiofenila	H
1,026	4-metilsulfinilfenila	H
1,027	4-metilsulfonilfenila	H
1,028	4-trifluorometiltiofenila	H
1,029	4-trifluoromethylsulfinilfenila	H
1,030	4-trifluoromethylsulfonilfenila	H
1,031	2,3-difluorofenila	H
1,032	2,4-difluorofenila	H
1,033	2,5-difluorofenila	H
1,034	2,6-difluorofenila	H
1,035	3,4-difluorofenila	H
1,036	3,5-difluorofenila	H
1,037	2,3-diclorofenila	H
1,038	2,4-diclorofenila	H
1,039	2,5-diclorofenila	H
1,040	2,6-diclorofenila	H
1,041	3,4-diclorofenila	H
1,042	3,5-diclorofenila	H
1,043	2,3,4-triclorofenila	H
1,044	2,3,5-triclorofenila	H
1,045	2,3,6-triclorofenila	H
1,046	2,4,5-triclorofenila	H
1,047	2,4,6-triclorofenila	H
1,048	3,4,5-triclorofenila	H
1,049	4-cloro-2-fluorofenila	H
1,050	4-cloro-3-fluorofenila	H
1,051	4-cloro-2-metilfenila	H
1,052	4-cloro-3-metilfenila	H
1,053	4-cloro-2-trifluorometilfenila	H
1,054	4-cloro-3-trifluorometilfenila	H
1,055	4-cloro-2-cianofenila	H
1,056	4-cloro-3-cianofenila	H
1,057	4-cloro-2-metoxifenila	H
1,058	4-cloro-3-metoxifenila	H
1,059	4-flúor-2-clorofenila	H
1,060	4-flúor-3-clorofenila	H
1,061	4-flúor-2-metilfenila	H

Composto Número	R ²	R ³
1,062	4-flúor-3-metilfenila	H
1,063	4-flúor-2-trifluorometilfenila	H
1,064	4-flúor-3-trifluorometilfenila	H
1,065	2-flúor-4-trifluorometilfenila	H
1,066	3-flúor-4-trifluorometilfenila	H
1,067	3,4-metilenodioxifenila	H
1,068	benzo[1,3]diox-5-ila	H
1,069	2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-ila	H
1,070	2-piridila	H
1,071	3-piridila	H
1,072	4-piridila	H
1,073	3-cloropiridin-2-ila	H
1,074	4-cloropiridin-2-ila	H
1,075	5-cloropiridin-2-ila	H
1,076	6-cloropiridin-2-ila	H
1,077	2-cloropiridin-3-ila	H
1,078	4-cloropiridin-3-ila	H
1,079	2-cloropiridin-4-ila	H
1,080	3-cloropiridin-4-ila	H
1,081	2-cloropiridin-5-ila	H
1,082	3-cloropiridin-5-ila	H
1,083	3-metilpiridin-2-ila	H
1,084	4-metilpiridin-2-ila	H
1,085	5-metilpiridin-2-ila	H
1,086	6-metilpiridin-2-ila	H
1,087	2-metilpiridin-3-ila	H
1,088	4-metilpiridin-3-ila	H
1,089	2-metilpiridin-4-ila	H
1,090	3-metilpiridin-4-ila	H
1,091	2-metilpiridin-5-ila	H
1,092	3-metilpiridinil-5-ila	H
1,093	2-trifluorometilpiridin-5-ila	H
1,094	3-trifluorometilpiridin-5-ila	H
1,095	2,6-dicloropiridin-3-ila	H
1,096	2-cloro-4-metilpiridin-5-ila	H
1,097	6-cloro-2-metilpiridin-3-ila	H
1,098	5-clorotiofen-2-ila	H
1,099	2-clorotiofen-3-ila	H
1,100	1-metilpirazol-4-ila	H
1,101	4-cloropirazol-1-ila	H
1,102	H	fenila
1,103	H	2-fluorofenila
1,104	H	3-fluorofenila
1,105	H	4-fluorofenila

Composto Número	R ²	R ³
1,106	H	2-clorofenila
1,107	H	3-clorofenila
1,108	H	4-clorofenila
1,109	H	2-bromofenila
1,110	H	3-bromofenila
1,111	H	4-bromofenila
1,112	H	2-metilfenila
1,113	H	3-metilfenila
1,114	H	4-metilfenila
1,115	H	2-cianofenila
1,116	H	3-cianofenila
1,117	H	4-cianofenila
1,118	H	2-metoxifenila
1,119	H	3-metoxifenila
1,120	H	4-metoxifenila
1,121	H	2-trifluorometilfenila
1,122	H	3-trifluorometilfenila
1,123	H	4-trifluorometilfenila
1,124	H	4-trifluorometoxifenila
1,125	H	4-difluorometoxifenila
1,126	H	4-metiltiofenila
1,127	H	4-metilsulfinilfenila
1,128	H	4-metilsulfonilfenila
1,129	H	4-trifluorometiltiofenila
1,130	H	4-trifluorometilsulfinilfenila
1,131	H	4-trifluorometilsulfonilfenila
1,132	H	2,3-difluorofenila
1,133	H	2,4-difluorofenila
1,134	H	2,5-difluorofenila
1,135	H	2,6-difluorofenila
1,136	H	3,4-difluorofenila
1,137	H	3,5-difluorofenila
1,138	H	2,3-diclorofenila
1,139	H	2,4-diclorofenila
1,140	H	2,5-diclorofenila
1,141	H	2,6-diclorofenila
1,142	H	3,4-diclorofenila
1,143	H	3,5-diclorofenila
1,144	H	2,3,4-triclorofenila
1,145	H	2,3,5-triclorofenila
1,146	H	2,3,6-triclorofenila
1,147	H	2,4,5-triclorofenila
1,148	H	2,4,6-triclorofenila
1,149	H	3,4,5-triclorofenila

Composto Número	R ²	R ³
1,150	H	4-cloro-2-fluorofenila
1,151	H	4-cloro-3-fluorofenila
1,152	H	4-cloro-2-metilfenila
1,153	H	4-cloro-3-metilfenila
1,154	H	4-cloro-2-trifluorometilfenila
1,155	H	4-cloro-3-trifluorometilfenila
1,156	H	4-cloro-2-cianofenila
1,157	H	4-cloro-3-cianofenila
1,158	H	4-cloro-2-metoxifenila
1,159	H	4-cloro-3-metoxifenila
1,160	H	4-flúor-2-clorofenila
1,161	H	4-flúor-3-clorofenila
1,162	H	4-flúor-2-metilfenila
1,163	H	4-flúor-3-metilfenila
1,164	H	4-flúor-2-trifluorometilfenila
1,165	H	4-flúor-3-trifluorometilfenila
1,166	H	2-flúor-4-trifluorometilfenila
1,167	H	3-flúor-4-trifluorometilfenila
1,168	H	3,4-metilenodioxifenila
1,169	H	benzo[1,3]diox-5-ila
1,170	H	2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxin-6-ila
1,171	H	2-piridila
1,172	H	3-piridila
1,173	H	4-piridila
1,174	H	3-cloropiridin-2-ila
1,175	H	4-cloropiridin-2-ila
1,176	H	5-cloropiridin-2-ila
1,177	H	6-cloropiridin-2-ila
1,178	H	2-cloropiridin-3-ila
1,179	H	4-cloropiridin-3-ila
1,180	H	2-cloropiridin-4-ila
1,181	H	3-cloropiridin-4-ila
1,182	H	2-cloropiridin-5-ila
1,183	H	3-cloropiridin-5-ila
1,184	H	3-metilpiridin-2-ila
1,185	H	4-metilpiridin-2-ila
1,186	H	5-metilpiridin-2-ila
1,187	H	6-metilpiridin-2-ila
1,188	H	2-metilpiridin-3-ila
1,189	H	4-metilpiridin-3-ila
1,190	H	2-metilpiridin-4-ila
1,191	H	3-metilpiridin-4-ila
1,192	H	2-metilpiridin-5-ila
1,193	H	3-metilpiridinil-5-ila

Composto Número	R ²	R ³
1,194	H	2-trifluorometilpiridin-5-ila
1,195	H	3-trifluorometilpiridin-5-ila
1,196	H	2,6-dicloropiridin-3-ila
1,197	H	2-cloro-4-metilpiridin-5-ila
1,198	H	6-cloro-2-metilpiridin-3-ila
1,199	H	5-clorotiofen-2-ila
1,200	H	2-clorotiofen-3-ila
1,201	H	1-metilpirazol-4-ila
1,202	H	4-cloropirazol-1-ila

Tabela 2:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH₂, R¹ é etila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 3:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH₂, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 4:

10 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH₂, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 5:

15 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH₂, R¹ e R⁴ são etila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 6:

20 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é metila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 7:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é etila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são

como definidos na tabela 1.

Tabela 8:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 9:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 10:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ e R⁴ são etila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 11:

15 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH=CH, R¹ é metila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 12:

20 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH=CH, R¹ é etila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 13:

25 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH=CH, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 14:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂, Y é CH=CH, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 15:

30 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂,

Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R^1 e R^4 são etila, R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 16:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 ,

- 5 Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 é metila, R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 17:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 ,

- 10 Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 é etila, R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 18:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 ,

- Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 e R^4 são metila, R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

15 Tabela 19:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 ,

- Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 é etila, R^4 é metila, R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 20:

- 20 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 ,
Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R^1 e R^4 são etila, R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 21:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 -

- 25 CH_2 , Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R^1 é metila, R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 22:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é $\text{CH}_2\text{-}$

- CH_2 , Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R^1 é etila, R^4 , R^5 e R^6 são hidrogênio, G é hidrogênio e R^2 e R^3 são como definidos na tabela 1.

Tabela 23:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 24:

- 5 Esta tabela abrange 202 Compostos de fórmula I, em que X é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 25:

- 10 Esta tabela abrange 202 Compostos de fórmula I, em que X é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, Y é $\text{CH}=\text{CH}$, R¹ e R⁴ são etila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 26:

- 15 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R¹ é metila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 27:

- Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R¹ é etila, R⁴, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

- 20 Tabela 28:

- Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 29:

- 25 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 30:

- 30 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH_2 - CH_2 , Y é $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, R¹ e R⁴ são etila, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 31:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂-CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é metila, R⁴ e R⁵ são hidrogênio, R⁶ é metila, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

5 Tabela 32:

Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂-CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é etila, R⁴ e R⁵ são hidrogênio, R⁶ é metila, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 33:

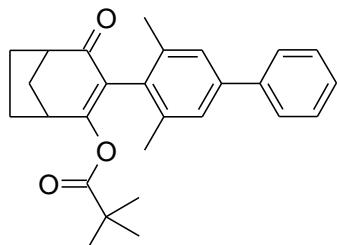
10 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂-CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ e R⁴ são metila, R⁵ é hidrogênio, R⁶ é metila, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 34:

15 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂-CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ é etila, R⁴ é metila, R⁵ é hidrogênio, R⁶ é metila, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

Tabela 35:

20 Esta tabela abrange 202 compostos de fórmula I, em que X é CH₂-CH₂, Y é C(CH₃)₂, R¹ e R⁴ são etila, R⁵ é hidrogênio, R⁶ é metila, G é hidrogênio e R² e R³ são como definidos na tabela 1.

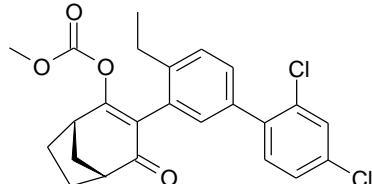
Exemplo 23: Preparação de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)-4-oxo-biciclo[3.2.1]oct-2-en-2-il 2,2-dimetilpropionato

25 Cloreto de pivaloila (248 µl, 2 mmols) é adicionado a uma solução de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)biciclo[3.2.1]octano-2,4-diona (148 mg, 0,46 mmol) em diclorometano (10 ml) e trietilamina (280 µl, 2 mmols) à temperatura ambiente. A mistura reacional é agitada à temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional é evaporada sob pressão reduzida e o resíduo é purificado por

cromatografia de coluna em sílica-gel para fornecer de 2,2-dimetilpropionato de 3-(3,5-dimetilbifen-4-il)-4-oxo-biciclo[3,2,1]oct-2-en-2-ila.

Exemplo 24: preparação de metil éster de éster de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-4-oxo-biciclo[3,2,1]oct-2-en-2-ila de ácido carbônico

5



A uma solução de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-biciclo[3,2,1]octano-2,4-diona (0,133 g, 0,34 mmol) em diclorometano (2 ml) é adicionada trietilamina (0,24 ml, 1,72 mmol) seguido por agitação à temperatura ambiente durante 5 minutos. A esta solução é adicionado cloroformiato de metila (0,132 ml, 1,72 mmol) gota a gota, em seguida a mistura é deixada descansar durante a noite. A mistura reacional é concentrada a vácuo para fornecer um sólido bruto que é purificado por cromatografia de coluna rápido em sílica-gel (100% a 70% de relação de eluente de hexano/acetato de etila) para fornecer o metil éster de éster de 3-(2',4'-dicloro-4-etilbifen-3-il)-4-oxo-biciclo [3,2,1]oct-2-en-2-ila de ácido carbônico.

Os compostos adicionais na Tabela T2 abaixo foram preparados por métodos similares empregando-se materiais de partida apropriados.

Tabela T2

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
P1		δ □ 7,58 (d, 2H), 7,41 (dd, 2H), 7,31 (m, 1H); 7,24 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,87-1,73 (m, 2H).
P2		δ □ 7,54 (d, 2H), 7,40 (dd, 2H), 7,31 (m, 1H); 7,22 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,31-2,10 (m, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,23 (s, 9H).

Composto Número	Estrutura	^1H RMN (CDCl_3 a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
P3		δ 7,52-7,50 (m, 2H), 7,4-7,37 (m, 3H), 7,34-7,3 (m, 1H), 7,0-6,92 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,6-2,0 (m, 6H), 1,9 (s, 3H), 1,9-1,7 (m, 2H), 1,2-1,0 (m, 3H).
P4		δ 7,44 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,0 (s, 0,6H, isômero A), 6,94 (s, 0,4H, isômero B), 3,72 (s, 1,8H, isômero A), 3,69 (s, 1,2H, isômero B), 3,15 (m, 2H), 2,57-2,05 (m, 6H), 1,77 (m, 2H), 1,16 (m, 3H).
P7		δ 7,45 (m, 1H), 7,3 (s, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,96 (s, 0,6H, isômero A), 6,91 (s, 0,4H, isômero B), 3,15 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,46-2,00 (m, 6H), 1,94 (s, 1,8H, isômero A), 1,93 (s, 1,2H, isômero B), 1,70-1,87 (m, 2H), 1,17 (m, 3H).
P8		δ 7,41-7,39 (m, 1H); 7,34-7,3 (m, 2H); 7,18-7,13 (m, 2H); 7,07 (s, 0,6H, isômero B); 7,02 (s, 0,4H, isômero A); 3,16-3,14 (m, 1H); 3,06-3,04 (m, 1H); 2,53-2,33 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H); 2,14-2,09 (m, 2H); 1,96 (s, 1,8H, isômero B); 1,94 (s, 1,2H, isômero A); 1,82-1,71 (m, 2H); 1,18-1,12 (m, 3H).
P9		δ 7,42-7,40 (m, 1H); 7,37-7,31 (m, 2H); 7,18-7,12 (m, 2H); 7,10 (s, 0,6H, isômero A); 7,03 (s, 0,4H, isômero B); 3,74 (s, 1,8H, isômero A); 3,7 (s, 1,2H, isômero B); 3,18-3,14 (m, 2H); 2,53-2,22 (m, 4H); 2,17-2,12 (m, 2H); 1,85-1,74 (m, 2H); 1,18-1,12 (m, 3H).
P10		δ 7,43-7,41 (m, 1H); 7,37-7,30 (m, 2H); 7,17-7,13 (m, 2H); 7,08 (s, 0,6H, isômero A); 7,0 (s, 0,4H, isômero B); 3,18-3,12 (m, 2H); 2,77-2,68 (m, 2H); 2,53-2,23 (m, 4H); 2,16-2,09 (m, 2H); 1,82-1,72 (m, 2H); 1,18-1,10 (m, 6H).
P11		δ 7,52-7,49 (m, 1H); 7,39-7,23 (m, 6H); 7,18-7,15 (m, 2H); 6,80-6,76 (m, 2H); 3,37-3,34 (m, 1H); 3,21-3,18 (m, 1H); 2,58-2,28 (m, 4H); 2,19-2,15 (m, 2H); 1,88-1,80 (m, 2H); 1,20 (t, 1,2H, isômero

Composto Número	Estrutura	¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos
P12		¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos B); 1,13 (1,8H, t, isômero A).
P13		¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos δ □7,43-7,41 (m, 1H); 7,36-7,31 (m, 2H); 7,19 (s, 0,6H, isômero A); 7,17-7,14 (m, 2H); 7,05 (s, 0,4H, isômero B); 3,56-3,51 (m, 1H); 3,18-3,15 (m, 1H); 2,92-2,84 (m, 1H); 2,53-2,46 (m, 1H); 2,40-2,18 (m, 5H); 1,81-1,74 (m, 2H); 1,19 (t, 1,2H, isômero B); 1,14 (t, 1,8H, isômero A); 1,09-0,95 (m, 6H).
		¹ H RMN (CDCl ₃ a não ser que estabelecido) ou outros dados físicos δ □7,44-7,43 (m, 2H); 7,32-7,24 (m, 1H); 7,23 (s, 0,6H, isômero A); 7,13-7,19 (m, 2H); 7,08 (s, 0,4H, isômero B); 4,05-3,98 (m, 2H); 3,96-3,51 (m, 4H); 3,15-3,13 (m, 1H); 2,57-2,53 (q, 0,8H, isômero B); 2,43-2,14 (m, 5,2H (1,2H isômero A)); 1,84-1,70 (m, 2H); 1,27-1,11 (m, 6H); 1,03 (t, 1,2H, isômero B); 0,94 (t, 1,8H, isômero A).

Exemplos Biológicos

Exemplo A

As sementes de uma variedade de espécies de teste foram semeadas em solo padrão em potes. Após cultivo durante um dia (pré-emergência) ou após 8 dias de cultivo (pós-emergência) sob condições controladas em uma estufa (a 24/16°C, dia/noite; 14 horas de luz; 65% de umidade), as plantas foram vaporizadas com uma solução em spray aquosa derivada da formulação do ingrediente ativo técnico em solução de acetona / água (50:50) contendo 0,5% de Tween 20 (monolaurato de sorbitano de polioxietileno, CAS RN 9005-64-5). As plantas de teste foram em seguida cultivadas em uma estufa sob condições controladas em uma estufa (a 24/16°C, dia/noite; 14 horas de luz; 65% de umidade) e molhadas duas vezes ao dia. Após 13 dias durante a pré e pós-emergência, o teste foi avaliado (100 = dano total à planta; 0 = nenhum dano à planta).

15 Plantas de Teste:

Alopecurus myosuroides (ALOMY), *Avena fatua* (AVEFA), *Setaria faberi* (SETFA), *Echinochloa brutos-galli* (ECHCG), *Solanum nigrum* (SOLNI) e

Amaranthus retroflexus (AMARE).

Dados de pré-emergência:

Composto Número	Taxa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T1	250	0	0	90	50	90	40
T4	250	0	0	90	50	100	50
T9	250	-	0	50	0	0	0
T13	250	0	0	0	0	0	0
T14	250	0	0	0	0	0	0
T15	250	-	0	0	0	-	0
T16	250	0	0	0	0	0	0
T17	250	0	0	80	0	50	10
T18	250	-	0	0	0	0	0
T19	250	-	0	0	0	0	0
T20	250	-	0	0	10	40	0
T21	250	-	0	0	0	0	0
T22	250	-	0	10	0	20	0
T23	250	-	0	100	50	90	0
T32	250	-	0	20	30	100	40
T33	250	-	0	90	60	90	20
T34	250	-	0	100	60	70	0
T35	250	-	0	90	20	90	20
T36	250	-	0	100	70	100	50
T37	250	-	0	90	50	90	0
T38	250	-	0	0	0	60	0
T39	250	-	20	100	50	100	30
T40	250	-	0	0	0	0	0
T41	250	-	0	100	60	90	100
T42	250	-	0	0	0	0	0
T43	250	-	0	30	0	90	0
T44	250	-	0	100	50	90	20
T45	250	-	0	0	0	0	0
T46	250	-	0	0	0	0	0
T47	250	-	0	0	0	0	0
T48	250	-	0	0	0	0	0
T49	250	-	0	0	0	30	0
T50	250	-	0	0	0	0	0
T51	250	-	0	0	0	0	0
T52	250	-	0	0	0	0	0
T53	250	-	0	0	0	0	0
T54	250	-	40	100	90	100	90
T55	250	-	0	90	0	70	0
T56	250	-	60	50	10	30	0
T57	250	-	0	90	0	50	0
T58	250	-	30	20	10	40	0

Composto Número	Taxa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T59	250	-	0	100	70	100	70
T60	250	-	0	100	60	100	30
T61	250	-	0	90	40	80	30
T62	250	-	20	100	80	100	80
T63	250	-	0	100	50	90	30
T69	250	-	0	90	20	100	0
T77	250	-	0	30	0	0	0
T78	250	-	0	90	40	60	30
T79	250	-	0	70	0	0	0
T80	250	-	0	100	30	90	50
T81	250	-	20	70	30	50	40
P3	250	-	0	80	60	70	40
P4	250	-	40	100	80	90	50
P5	250	-	0	100	90	100	90
P6	250	-	0	100	90	100	100
P7	250	-	0	100	40	100	90

Dados de pós-emergência:

Composto Número	Taxa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T1	250	20	50	100	80	100	90
T4	250	0	0	100	90	100	100
T9	250	-	0	80	10	70	40
T13	250	0	0	0	0	10	0
T14	250	0	0	70	0	30	0
T15	250	0	0	0	-	-	-
T16	250	0	0	0	0	0	0
T17	250	0	0	80	10	70	0
T18	250	-	0	0	0	0	0
T19	250	-	20	50	0	40	0
T20	250	-	0	50	20	60	0
T21	250	-	0	20	0	0	0
T22	250	-	0	50	0	20	0
T23	250	-	0	100	60	90	60
T32	250	-	0	90	60	100	0
T33	250	-	0	100	60	100	60
T34	250	-	0	90	70	100	70
T35	250	-	0	100	40	100	50
T36	250	-	0	100	90	100	100
T37	250	-	20	100	90	100	90
T38	250	-	0	40	20	70	0
T39	250	-	0	100	60	100	30
T40	250	-	0	0	0	0	0
T41	250	-	0	100	60	100	100

Composto Número	Taxa g/ha	SOLNI	AMARE	SETFA	ALOMY	ECHCG	AVEFA
T42	250	-	0	0	0	0	0
T43	250	-	0	80	50	90	40
T44	250	-	0	100	90	100	90
T45	250	-	0	70	30	60	0
T46	250	-	0	0	0	0	0
T47	250	-	0	0	0	30	0
T48	250	-	0	40	0	40	20
T49	250	-	0	30	0	30	0
T50	250	-	0	0	0	30	0
T51	250	-	0	0	0	0	0
T52	250	-	0	90	40	80	0
T53	250	-	0	80	0	30	0
T54	250	-	0	100	100	100	100
T55	250	-	0	100	50	100	20
T56	250	-	10	100	60	100	70
T57	250	-	0	100	30	100	40
T58	250	-	0	100	60	70	0
T59	250	-	30	100	100	100	90
T60	250	-	0	100	90	100	50
T61	250	-	20	100	100	100	60
T62	250	-	0	100	100	100	90
T63	250	-	0	100	70	100	50
T69	250	-	0	100	70	100	80
T77	250	-	0	90	30	80	0
T78	250	-	0	100	70	100	60
T79	250	-	0	100	40	90	20
T80	250	-	0	100	70	90	70
T81	250	-	0	90	50	80	70
P3	250	-	0	100	90	100	80
P4	250	-	0	100	100	100	90
P5	250	-	0	100	100	100	90
P6	250	-	0	100	90	100	100
P7	250	-	0	100	90	100	100

Exemplo B

As sementes de uma variedade de espécies de teste foram semeadas em solo padrão em potes. Após o cultivo durante um dia (pré-emergência) ou após 10 dias de cultivo (pós-emergência) sob condições 5 controladas em um estufa, as plantas foram vaporizadas com uma solução em spray aquosa derivada da formulação do ingrediente ativo técnico em 0,6 ml de acetona e 45 ml de solução de formulação contendo 10,6% de Emulsogen EL

(número de registro 61791-12-6), 42,2% de N-metil pirrolidona, 42,2% de monometil éter de dipropileno glicol (número de registro 34590-94-8) e 0,2% de X-77 (número de registro 11097-66-8). As plantas de teste foram em seguida cultivadas em uma estufa sob condições ideais, últimos 15 dias para pós-5 emergência e últimos 20 dias para pré-emergência, o teste foi avaliado (100 = dano total à planta; 0 = nenhum dano à planta).

Plantas de teste:

10 *Alopecurus myosuroides* (ALOMY), *Avena fatua* (AVEFA), *Lolium perenne* (LOLPE), *Setaria faberi* (SETFA), *Digitaria sanguinalis* (DIGSA), *Echinochloa brutos-galli* (ECHCG).

Dados de pré-emergência:

Composto Número	Taxa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T1	250	80	30	100	100	50	100
T2	250	0	20	10	0	0	100
T3	250	50	60	70	100	80	100
T4	250	100	80	100	100	100	100
T5	250	0	10	0	0	10	100
T6	250	60	0	50	80	100	90
T7	250	0	10	0	10	20	0
T8	250	50	30	50	70	70	100
T10	250	50	0	20	80	30	50
T11	250	10	0	10	10	0	10
T12	250	30	40	70	60	100	40
T24	250	40	0	10	20	70	80
T25	250	0	0	20	80	80	50
T26	250	0	0	20	50	0	30
T27	250	60	50	70	100	80	80
T28	250	0	10	20	0	0	0
T29	250	10	0	20	70	0	20
T30	250	0	0	0	0	0	0
T31	250	70	40	30	100	70	80
T32	250	90	10	90	60	100	100
T33	250	60	20	70	70	70	70
T34	250	40	40	40	90	90	90
T35	250	10	30	20	40	70	50
T36	250	70	60	90	90	100	100
T37	250	70	60	40	100	90	100
T39	250	70	40	90	90	90	90
T41	250	90	60	100	100	100	100
T43	250	0	60	0	20	60	40

Composto Número	Taxa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T44	250	0	10	10	70	80	50
T54	250	70	50	100	90	100	100
T55	250	10	30	60	10	30	50
T59	250	80	70	80	100	90	100
T61	250	100	40	90	100	100	90
T62	250	100	50	100	100	100	100
T63	250	80	20	100	70	90	60
P1	250	30	30	60	70	70	100
P2	250	30	40	30	70	70	50
P3	250	30	10	50	60	70	50
P4	250	90	70	90	100	100	100
P5	250	80	80	100	100	80	100
P6	250	70	50	50	80	70	0
P7	250	70	30	70	80	80	50

Dados pós-emergência:

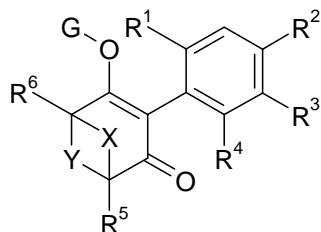
Composto Número	Taxa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T1	125	50	30	50	90	90	90
T2	125	10	0	0	30	0	60
T3	125	50	30	0	90	80	90
T4	125	80	100	100	100	100	100
T5	125	0	0	0	70	50	80
T6	125	20	10	10	0	10	30
T7	125	0	0	0	0	0	0
T8	125	10	0	0	30	30	0
T10	125	10	10	20	0	0	0
T11	125	20	20	0	10	0	20
T12	125	0	10	0	80	60	70
T24	125	-	-	-	0	0	30
T25	125	20	0	0	30	80	0
T26	125	20	0	10	60	10	60
T27	125	30	70	30	90	70	80
T28	125	20	10	0	10	0	0
T29	125	30	0	0	60	10	50
T30	125	10	10	10	0	0	0
T31	125	30	0	20	80	70	70
T32	125	30	10	0	30	70	100
T33	125	60	70	20	100	60	100
T34	125	0	10	0	40	40	80
T35	125	0	10	20	70	70	80
T36	125	80	100	30	100	100	100
T37	125	70	90	30	100	100	100
T39	125	0	20	10	70	80	80

Composto Número	Taxa g/ha	ALOMY	AVEFA	LOLPE	SETFA	DIGSA	ECHCG
T41	125	80	100	70	100	100	100
T43	125	0	0	30	60	50	70
T44	125	60	90	30	100	100	100
T54	125	90	70	60	100	100	100
T55	125	60	70	80	100	100	100
T59	125	90	30	80	100	100	100
T61	125	60	30	30	90	100	80
T62	125	60	60	50	100	100	100
T63	125	0	20	10	50	60	50
P1	125	20	0	20	70	60	60
P2	125	30	0	10	40	40	60
P3	125	90	80	80	80	90	80
P4	125	100	80	90	100	100	100
P5	125	80	90	80	100	100	100
P6	125	30	80	60	100	100	100
P7	125	60	80	70	100	90	100

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula

I:



(I),

na qual

5 R¹ é metila, etila, halogênio, metóxi ou etóxi;

R² é hidrogênio ou fenila opcionalmente substuída por metila ou cloro;

10 R³ é hidrogênio, fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, em que a heteroarila e a fenila são opcionalmente substituídas por um ou mais substituintes selecionados de C₁-C₄alquila, C₁-C₂haloalquila, C₁-C₂alcóxi, C₁-C₂haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano;

em que pelo menos um de R² e R³ é fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída,

R⁴ é hidrogênio, metila ou etila;

15 R⁵ é hidrogênio, metila ou metóxi;

R⁶ é hidrogênio;

X é C₁-C₃ alquíleno;

Y é C₁-C₃ alquíleno; e

G é hidrogênio ou um grupo de latenciação;

20 e em que, quando G é um grupo de latenciação, então G é C(X^a)-R^a, C(X^b)-X^c-R^b, -SO₂-R^e ou -P(X^e)(R^f)-R^g;

em que X^a, X^b, X^c e X^e são oxigênio; e em que

R^a é H, C₁-C₁₈alquila;

R^b é C₁-C₁₈alquila;

25 R^e é C₁-C₁₀alquila; e

R^f e R^g são cada um independentemente do outro C₁-C₁₀alquila;

e em que “heteroarila” significa tienila, furila, pirrolila, isoxazolila,

oxazolila, isotiazolila, tiazolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, piri-dila, pirimidinila, pirazinila, piridazinila, triazinila, oxadiazolila ou tiadiazolila, ou, onde apropriado, um N-óxido ou um sal das mesmas.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
5 fato de que R¹ é metila ou etila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R¹ é etila.

4. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R² é hidrogênio e R³ fenila ou fenila substituída por C₁-C₂alquila,
10 C₁-C₂alcóxi, C₁-C₂haloalquila, C₁-C₂haloalcóxi, fluoro, cloro, bromo ou ciano.

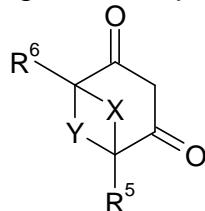
5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y é etileno.

6. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ é metila ou etila, R² é hidrogênio, R³ é fenila ou fenila substituída por C₁-C₂alquila, C₁-C₂alcóxi, C₁-C₂haloalquila, C₁-C₂haloalcóxi, flúor, cloro, bromo ou ciano, R⁴ é hidrogênio, R⁵ é hidrogênio, R⁶ é hidrogênio, X é metileno, Y é etileno e G é hidrogênio.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando G é um grupamento de latenciação, então G é um grupamento -C(X^a)-R^a ou -C(X^b)-X^c-R^b, e os significados de X^a, R^a, X^b, X^c e R^b são como definidos na reivindicação 1.

8. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que G é hidrogênio.

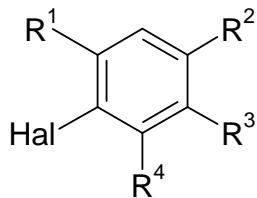
9. Processo para a preparação de um composto de fórmula I,
25 como definido na reivindicação 1, em que G é hidrogênio, caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula (J):



(J),

em que X, Y, R⁵ e R⁶ são como definidos na reivindicação 1, com um composto

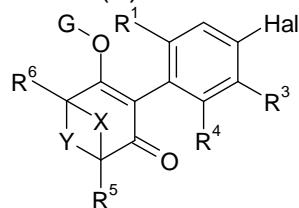
de fórmula (M):



(M),

em que R¹, R², R³ e R⁴ são como definidos na reivindicação 1 e Hal representa cloro, bromo ou iodo na presença de um catalisador, um ligante, uma base e um solvente.

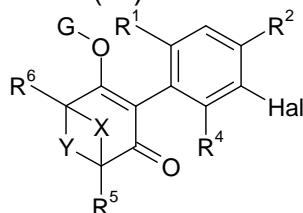
5 10. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula (T):



(T),

em que Hal representa cloro, bromo ou iodo e X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ e G são como definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula R²-B(OH)₂, 10 ou um éster ou sal do mesmo, em que R² é fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, na presença de um catalisador, um ligante, uma base e um solvente.

11. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende 15 reagir um composto de fórmula (T₁):

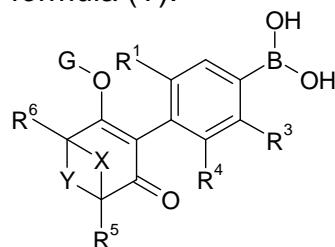


(T₁),

em que Hal representa cloro, bromo ou iodo e X, Y, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ e G são

como definidos na reivindicação 1, com um composto de fórmula $R^3\text{-B(OH)}_2$, ou um éster ou sal do mesmo, em que R^3 é fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída, na presença de um catalisador, um ligante, uma base e um solvente.

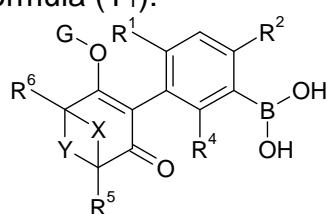
5 12. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende reagir um composto de fórmula (Y):



(Y),

em que R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , e X , Y e G são como definidos na reivindicação 1, ou um éster ou sal do mesmo, com um composto de fórmula $R^2\text{-Hal}$, em que 10 R^2 é fenila opcionalmente substituída ou heteroarila opcionalmente substituída e Hal é cloro, bromo ou iodo, na presença de um catalisador, um ligante, uma base e um solvente.

13. Processo para a preparação de um composto de fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende 15 reagir um composto de fórmula (Y_1):



(Y_1),

em que R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 e X , Y e G são como definidos na reivindicação 1, ou um éster ou sal do mesmo, com um haleto de aril- ou heteroarila de fórmula $R^3\text{-Hal}$, em que R^3 é como definido na reivindicação 1 e Hal é cloro, bromo ou iodo, na presença de um catalisador, um ligante, uma base e um solvente.

20 14. Método de controlar gramas e ervas daninhas em safras de plantas úteis, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de fórmula I, como definido em

qualquer uma das reivindicações 1 a 8, ou de uma composição compreendendo tal composto, às plantas ou ao local das mesmas.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar uma quantidade herbicidamente eficaz de 5 uma composição compreendendo o composto de fórmula I às plantas ou ao seu local, e em que as plantas úteis são cereais, algodão, soja, beterraba, cana-de-açúcar, plantas de plantação, uva, milho ou arroz.

16. Composição herbicida, caracterizada pelo fato de que, além de compreender adjuvantes de formulação, compreende uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de fórmula I, como definido em qualquer 10 uma das reivindicações 1 a 8.

17. Composição de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que além de compreender um composto de fórmula I, compreende outro herbicida como parceiro de mistura.

15 18. Composição de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que além de compreender o composto de fórmula I, compreende um protetor.

20 19. Composição de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que além de compreender um composto de fórmula I, compreende outro herbicida como parceiro de mistura e um protetor.