



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

(11) PI 1008770-2 B1

(22) Data do Depósito: 25/02/2010

(45) Data de Concessão: 21/02/2017



(54) Título: N-ALCÓXIAMIDAS DE 6-(FENILA SUBSTITUÍDA)-4-AMINOPICOLINATOS E 2-(FENILA SUBSTITUÍDA)-6-AMINO-4 PIRIMIDINACARBOXILATOS, SEUS PROCESSOS DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, BEM COMO MÉTODOS DE CONTROLE DE VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL

(51) Int.Cl.: C07D 213/81; C07D 239/28; C07D 239/30; C07D 239/42; C07D 239/47; C07D 405/12; C07D 413/06; C07D 413/12; C07D 417/12; C07H 15/04; A01N 43/40; A01N 43/54; A01N 43/72; A01N 43/78; A01N 43/80; A01N 43/82; A01P 13/00; A01P 13/02

(52) CPC: C07D 213/81, C07D 239/28, C07D 239/30, C07D 239/42, C07D 239/47, C07D 405/12, C07D 413/06, C07D 413/12, C07D 417/12, C07H 15/04, A01N 43/40, A01N 43/54, A01N 43/72, A01N 43/78, A01N 43/80, A01N 43/82

(30) Prioridade Unionista: 27/02/2009 US 61/156,088

(73) Titular(es): DOW AGROSCIENCES LLC

(72) Inventor(es): JOSEPH ECKELBARGER; PAUL SCHMITZER; CARLA YERKES; TIMOTHY BOEBEL; NORBERT SATCHIVI; GREGORY WHITEKER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "***N*-ALCOXIAMIDAS DE 6-(FENILA SUBSTITUÍDA)-4-AMINOPICOLINATOS E 2-(FENILA SUBSTITUÍDA)-6-AMINO-4-PIRIMIDINACARBOXILATOS, SEUS PROCESSOS DE PRODUÇÃO, COMPOSIÇÃO HERBICIDA, BEM COMO**

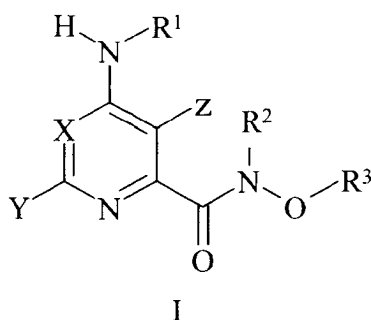
5 **MÉTODOS DE CONTROLE DE VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL**".

O presente pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos Número de Série 61/156.088 depositado em 27 de fevereiro de 2009. A presente invenção refere-se a determinadas novas *N*-alcoxiamidas de 6-(fenila substituída)-4-aminopicolinatos e 2-(fenila substituída)-6-amino-4-
10 pirimidinacarboxilatos e ao uso desses compostos como herbicidas seletivos para milho, canola (óleo de colza) e beterraba sacarínica.

Uma série de ácidos picolínicos e suas propriedades pesticidas foram descritos na técnica. A Patente U.S. 6.784.137 B2 e Patente U.S. 7.314.849 B2 divulgam um tipo de ácido 6-*aril*-4-aminopicolínico e seus deriva-
15 dos e seu uso como herbicidas seletivos, particularmente para arroz e cereais, tais como trigo e cevada. Os documentos WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2009/0062125 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2009/0088322 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2007/0197391 A1 e Patente U.S. 7.300.907 B2 divulgam determinados ácidos
20 2-substituído-6-amino-4-pirimidinacarboxílicos e seus derivados e seu uso como herbicidas. Descobriu-se agora que seletividade pela safra de determinadas *N*-alcoxiamidas de 6-(fenila substituída)-4-aminopicolinatos e de 2-(fenila substituída)-6-amino-4-pirimidinacarboxilatos pode ser estendida ao milho, canola e beterraba sacarínica.

25 Descobriu-se agora que determinadas *N*-alcoxiamidas de 6-(fenila substituída)-4-aminopicolinatos e de 2-(fenila substituída)-6-amino-4-pirimidinacarboxilatos são herbicidas superiores com um amplo espectro de controle de erva daninha de folha larga e com excelente seletividade pelo milho, canola e beterraba sacarínica. Os compostos possuem ainda excelentes perfis toxico-
30 lógicos ou ambientais.

A invenção inclui compostos de Fórmula I:



em que:

X representa CH, CF ou N;

Y representa halogênio, C₁-C₈ alquila, C₃-C₆ cicloalquila ou fenila
 5 substituída por 1 – 4 substituintes independentemente selecionados de halogênio, C₁-C₃ alquila, C₃-C₆ cicloalquila, C₁-C₃ alcóxi, C₁-C₃ haloalquila, C₁-C₃ haloalcóxi, ciano, nitro, N(R⁴)₂ ou onde dois substituintes adjacentes são tomados juntos como -OCH₂O-;

Z representa halogênio, C₁-C₃ alcóxi ou C₂-C₄ alquenila;

10 R¹ representa H, C₁-C₃ alquila, C₂-C₄ acila ou benzila;

R² representa H, C₁-C₃ alquila ou C₂-C₄ acila;

R³ representa H, C₁-C₈ alquila, C₃-C₈ cicloalquila, C₁-C₈ haloalquila, C₃-C₈ alcoxialquila, C₂-C₈ cianoalquila, C₂-C₈ alquilcarbonila, C₂-C₈ alquenila, C₅-C₈ cicloalquenila, C₂-C₈ haloalquenila, C₂-C₈ alquinila, fenila substituída ou
 15 não substituída, heteroarila substituída ou não substituída, heterociclila substituída ou não substituída, alquilcicloalquila, alquilcicloalquenila, arilalquila substituída ou não substituída ou R² e R³ junto com os átomos de O e N aos quais eles estão unidos, formam um anel de 5 a 7 elementos substituído ou não substituído contendo opcionalmente um outro heteroátomo selecionado de O, N e S; e
 20 R⁴ representa H ou C₁-C₃ alquila.

Compostos preferidos incluem aqueles nos quais X representa CH ou N, Y representa fenila substituída, Z representa halogênio ou metóxi, R¹ e R² representam hidrogênio e R³ representa C₁-C₄ alquila, C₂-C₆ alquenila ou benzila não substituída ou *para*-substituída.

25 A invenção inclui composições herbicidas compreendendo uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I em uma mistura com um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. A invenção também

inclui um método de uso dos compostos e composições da presente invenção para matar ou controlar vegetação indesejável mediante aplicação de uma quantidade herbicidamente eficaz do composto à vegetação ou ao local da vegetação, bem como ao solo, antes de emergência da vegetação. A invenção
5 ainda inclui um método para o controle pós-emergente seletivo de vegetação indesejável na presença de milho, canola ou beterraba sacarínica, o qual compreende aplicação, à referida vegetação indesejável, de uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto da presente invenção. A invenção também inclui um método para produção dos compostos da presente invenção.

10 **Descrição Detalhada da Invenção**

Os compostos herbicidas da presente invenção são *N*-alcoxiamidas de ácidos 6-(fenila substituída)-4-aminopicolínicos e ácidos 2-(fenila substituída)-6-amino-4-pirimidinacarboxílico e seus derivados. Os ácidos picolínicos dos quais as *N*-alcoxiamidas de Fórmula I são derivados são uma nova classe
15 de compostos tendo atividade herbicida. Uma série de compostos de ácido picolínico são descritos na Patente U.S. 6.784.137 B2 e Patente U.S. 7.314.849 B2, incluindo ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridina-2-carboxílico e ácido 4-amino-3-cloro-6-(2,4-dicloro-3-metóxifenil)piridina-2-carboxílico. Os ácidos pirimidinacarboxílicos dos quais as *N*-alcoxiamidas de
20 Fórmula I são derivadas são também uma nova classe de compostos tendo atividade herbicida. Uma série de compostos de ácido pirimidinacarboxílico são descritos nos documentos WO 2005/063721 A1, WO 2007/082076 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2009/0062125 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2009/0088322 A1, Publ. de Pedido de Patente U.S. 2007/0197391 A1 e Patente
25 U.S. 7.300.907 B2. Esses ácidos picolínicos e ácidos pirimidinacarboxílico controlam ervas daninhas gramíneas anuais, ervas daninhas de folhas largas e juncos em arroz e cereais, mas são fitotóxicos para milho, canola e beterraba sacarínica em doses comercialmente herbicidas.

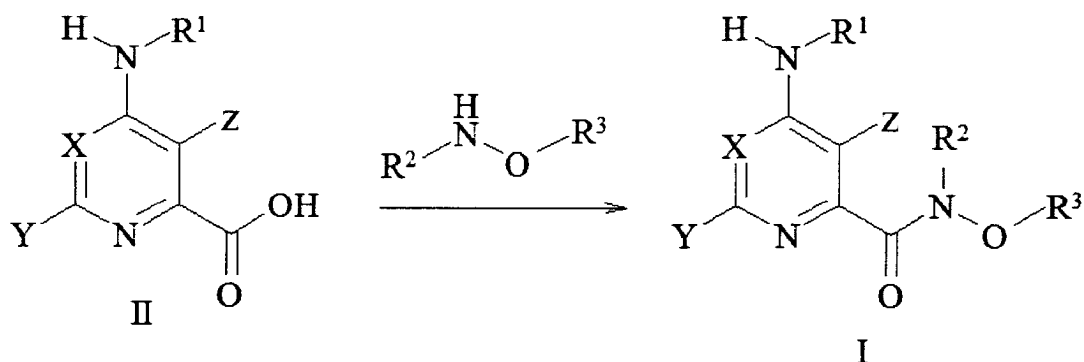
Grupos preferidos de *N*-alcoxiamida são aqueles para os quais a
30 concentração do herbicida que é requerida para reduzir as ervas daninhas de folhas largas em 80% (GR₈₀) é pelo menos duas vezes (2x) menor do que a concentração de herbicida que causa dano a 20% da safra (GR₂₀). Grupos pre-

feridos de *N*-alcoxiâmida para milho incluem a *N*-metoxiâmida, *N*-(2-metilpropóxi)âmida, *N*-(2-propenilóxi)âmida e *N*-(2-propinilóxi)âmida. Grupos preferidos de *N*-alcoxiâmida para canola e beterraba sacarínica incluem a *N*-etoxiâmida.

- 5 Uma alcoxiâmida pode ser preparada por meio de reação de um cloreto ácido com uma hidroxilamina ou seu ácido conjugado, tipicamente o sal cloridrato, na presença de uma base. Bases representativas incluem trietilamina, di-isopropiletilamina, morfolina e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Exemplos de solventes apropriados para tal reação incluem diclorometano, 1,2-
10 dicloroetano, dietil éter, tetra-hidrofurano e acetato de etila. Uma faixa de temperatura de reação típica é de 0°C a 75°C e um tempo de reação típico oscila de 1 hora a 72 horas. A hidroxilamina ou seu ácido conjugado pode ser preparado por meio de reação de 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (*N*-hidroxiftalimida) com um haleto de alquila, tal como em Kim et al., *Synth. Commun.* **1992**, 22,
15 1427-1432 ou com um álcool, tal como em Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1-28, seguido por desproteção do grupo ftalimida com hidrazina. O-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimetóxi-6-(metoximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina foi preparada conforme em Crouse et al., Pedido Int. PCT WO 2009/102736 A1. O-(*terc*-Butildimetil-silil)-*N*-metilhidroxilamina foi preparada
20 conforme em Knight et al., *Tetrahedron* **1997**, 53, 11411-11424. O-(Tetra-hidrofurano-2-il)hidroxilamina foi preparada conforme em Ogawa et al., *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5094-5107. Uma alcoxiâmida pode também ser preparada por meio de reação de um éster, tipicamente o metil éster ou etil éster, com uma hidroxilamina. Exemplos de solventes apropriados para tal reação incluem tetra-
25 hidrofurano, 1,2-dimetoxietano, *N,N*-dimetilformamida, sulfóxido de dimetila, álcool metílico, álcool etílico e água. A faixa de temperatura de reação típica é de 23°C a 100°C e um tempo de reação típico é de 1 hora a 120 horas. Uma alcoxiâmida pode também ser preparada por meio de reação de um ácido com uma hidroxilamina ou seu ácido conjugado, tipicamente o sal cloridrato, na pre-
30 sença de um agente de ativação e, opcionalmente, uma base. Agentes de ativação representativos incluem diciclo-hexil carbodiimida, cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, 1,1'-carbonil diimidazol, carbonato de *N,N'*-

di-succinimidila, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris-(dimetilamino)-fosfônio e iodeto de 2-cloro-1-metilpiridínio. Bases representativas incluem trietilamina, di-isopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, morfolina e 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno. Exemplos de solventes apropriados para tal reação incluem diclorometano, 1,2-dicloroetano, dietil éter, tetra-hidrofurano, acetato de etila, acetonitrilo e *N,N*-dimetilformamida. A faixa de temperatura de reação típica é de 0°C a 75°C e uma faixa de tempo de reação típica é de 1 hora a 72 horas. Existem duas modalidades preferidas, mostradas no Esquema 1. Na primeira, o composto II é sequencialmente tratado com cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, uma hidroxilamina e 4-(dimetilamino)piridina em 1,2-dicloroetano a 23°C durante 18 horas para proporcionar o composto I. Na segunda, composto II é sequencialmente tratado com 1,1'-carbonildiimidazol e uma hidroxilamina em *N,N*-dimetilformamida em temperatura ambiente durante 4 horas para proporcionar o composto I.

15 ESQUEMA 1



É reconhecido que alguns reagentes e condições de reação divulgados aqui ou na literatura química para o preparo de compostos de Fórmula I podem não ser compatíveis com determinadas funcionalidades presentes nos intermediários. Nesses casos, a incorporação de sequências de proteção/desproteção ou interconversões de grupo funcional na síntese auxiliarão na obtenção dos produtos desejados. O uso e escolha dos grupos de proteção serão evidentes para aqueles versados em síntese química.

Aqueles versados no campo reconhecerão que, em alguns casos, após a introdução de um determinado reagente, conforme divulgado aqui ou na literatura química, pode ser necessário realizar etapas sintéticas de rotina adi-

cionais não descritas em detalhes para completar a síntese dos compostos de Fórmula I. Aqueles versados no campo também reconhecerão que pode ser necessário realizar uma combinação das etapas divulgadas aqui ou na literatura química em uma outra ordem que não aquela envolvida pela sequência apresentada em particular para preparar os compostos de Fórmula I.

Finalmente, Aqueles versados no campo também reconhecerão que compostos de Fórmula I e os intermediários descritos aqui ou na literatura química podem ser submetidos à diversas reações eletrofílicas, nucleofílicas, radical, organometálicas, de oxidação e redução para adicionar substituintes ou modificar substituintes existentes.

Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila", bem como termos derivados, tais como "alcóxi," "acila", "alquiltio" e "alquil-sulfonila", conforme usado aqui incluem, dentro de seu escopo, porções de cadeia reta, cadeia ramificada e cíclicas. A menos que de outro modo especificamente estabelecido, cada uma pode ser não substituída ou substituída por um ou mais substituintes selecionados de, mas não limitado a, halogênio, hidróxi, alcóxi, alquiltio, C₁-C₆ acila, formila, ciano, arilóxi ou arila, contanto que os substituintes sejam estericamente compatíveis e as normas de ligação química e energia de orbital sejam satisfeitas. Os termos "alquenila" e "alquinila" se destinam a incluir uma ou mais ligações insaturadas.

O termo "arila" refere-se a um grupo fenila ou naftila. O termo a "heteroarila" refere-se a um anel aromático de 5 ou 6 elementos contendo um ou mais heteroátomos, viz., N, O ou S; esses anéis heteroaromáticos podem ser fundidos a outros sistemas aromáticos. Os substituintes arila ou heteroarila podem ser não substituídos ou substituídos por um ou mais substituintes selecionados de halogênio, hidróxi, nitro, ciano, arilóxi, formila, C₁-C₆ alquila, C₂-C₆ alquenila, C₂-C₆ alquinila, C₁-C₆ alcóxi, C₁-C₆ alquila halogenada, C₁-C₆ alcóxi halogenado, C₁-C₆ acila, C₁-C₆ alquiltio, C₁-C₆ alquil-sulfonila, C₁-C₆ alquil-sulfonila, arila, C₁-C₆ OC(O)alquila, C₁-C₆ NHC(O)alquila, C(O)OH, C₁-C₆ C(O)Oalquila, C(O)NH₂, C₁-C₆ C(O)NHalquila ou C₁-C₆ C(O)N(alquila)₂, contanto que os substituintes sejam estericamente compatíveis e as normas de ligação química e energia de orbital sejam satisfeitas.

O termo "heterociclila" refere-se a um anel de 5 ou 6 elementos totalmente saturado ou parcialmente insaturado contendo um ou mais heteroátomos, viz., N, O ou S; esses anéis heterocíclicos podem ser fundidos a outros sistemas não aromáticos.

5 Os termos "tetra-hidrofuranoila" e "tetra-hidropiranila" referem-se a anéis de 5 e 6 elementos contendo um único átomo de oxigênio, além dos 4 ou 5 átomos de carbono. O termo "benzila *para*-substituída" refere-se a um grupo $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ no qual o H na posição 4 é substituído por um substituinte selecionado do grupo consistindo em halogênio, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila ou $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi.

10 A menos que especificamente limitado de outro modo, o termo halogênio inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

Descobriu-se que os compostos de Fórmula I são úteis como herbicidas pré-emergência e pós-emergência para milho, canola e beterraba sacarínica. O termo herbicida é usado aqui para significar um ingrediente ativo que mata, controla ou de outro modo modifica adversamente o crescimento de plantas. Uma quantidade herbicidamente eficaz ou para controle de vegetação é uma quantidade de ingrediente ativo a qual causa um efeito de modificação adversa e inclui desvios de desenvolvimento natural, morte, regulação, secagem, retardo e semelhantes. Os termos plantas e vegetação incluem sementes em germinação, mudas em emergência e vegetação estabelecida.

15

20

Atividade herbicida é exibida pelos compostos da presente invenção quando eles são aplicados diretamente à planta ou ao local da planta em qualquer estágio de crescimento ou antes de plantio ou emergência. O efeito observado depende da espécie de planta a ser controlada, do estágio de crescimento da planta, dos parâmetros de diluição para aplicação e tamanho de gota de pulverização, do tamanho de partícula de componentes sólidos, das condições ambientais no momento de uso, do composto específico empregado, dos adjuvantes e veículos específicos empregados, do tipo de solo e semelhantes, bem como a quantidade de produto químico aplicado. Esses e outros fatores podem ser ajustados, conforme é conhecido na técnica, para promover ação herbicida seletiva. Em geral, é preferido aplicar os compostos de Fórmula I pós-emergência à vegetação indesejável relativamente imatura para obter o

25

30

controle máximo de ervas daninhas.

Taxas de aplicação de 2 a 140 gramas por hectare (g/ha) são, em geral, empregadas em operações pós-emergência; para aplicações pré-emergência, taxas de 4 a 280 g/ha são, em geral, empregadas.

- 5 Os compostos herbicidas da presente invenção são frequentemente aplicados em conjunto com um ou mais de outros herbicidas para controlar uma variedade mais ampla de vegetação indesejável. Quando usados em conjunto com outros herbicidas, os compostos presentemente reivindicados podem ser formulados com o outro herbicida ou herbicidas, misturados no tanque com o
- 10 outro herbicida ou herbicidas ou aplicados sequencialmente com o outro herbicida ou herbicidas. Alguns dos herbicidas que podem ser empregados em conjunto com os compostos da presente invenção incluem: acetochlor, alachlor, asulam, atrazina, benazolina, benfuresato, bentazona, butachlor, butafenacila, butoxydim, carbetamida, clethodim, clomazona, clopiralid, cianazina, cicloato,
- 15 cicloxydim, 2,4-D, desmedipham, dicamba, diclofop-metila, diflufenzopyr, dimefurona, dimethachlor, dimethenamid, dimethenamid-P, diquat, diurona, EPTC, etofumesato, florasulam, fluazifop, fluazifop-P-butila, flufenacet, flumetsulam, flumiclorac, flumiclorac-pentila, fluróxypr, foramsulfuron, fumiclorac, glufosinate, glufosinate-glifosato de amônio, halossulfurona, haloxyfop-metila, haloxyfop-R-
- 20 metila, 5-hidroxipirazois, isoxaflutol, KIH-845, lenacila, linurona, mesotriona, metazochlor, metolachlor, S-metolachlor, metosulam, metribuzina, napropamida, nicossulfurona, oxifluorfen, pendimetalina, phenmedipham, picloram, prmissulfurona, propachlor, propaquizafop, propizamida (pronamida), prossulfurona, pirazona, quinmerac, quizalofop-P-etila, quizalofop-P-tefurila, rimsulfurona,
- 25 setoxydim, simazina, sulcotriona, sulfosato, tepraloxym, terbutilazina, tifensulfurona, tifensulfurona-metila, triassulfurona-metila, trifluralina e triflussulfurona-metila. Os compostos herbicidas da presente invenção podem, ainda, ser usados em conjunto com glifosato, glufosinato, dicamba, imidazolinonas ou 2,4-D sobre safras tolerantes ao glifosato, tolerantes ao glufosinato, tolerantes ao di-
- 30 camba, tolerantes à imidazolinona ou tolerantes ao 2,4-D. Em geral, é preferido usar os compostos da invenção em combinação com herbicidas que são seletivas para a safra que está sendo tratada e os quais complementam o espectro

de ervas daninhas controladas por esses compostos na taxa de aplicação empregada. Ainda, em geral é preferido aplicar os compostos d antígeno e outros herbicidas complementares ao mesmo tempo, quer como uma formulação combinada ou como uma mistura para tanque.

5 Os compostos da presente invenção podem, em geral, ser empregados em combinação com protetores de safra herbicidas conhecidos, tais como benoxacor, bentiocarb, brassinolídeo, cloquintocet (mexila), ciometrinila, ciprossulfamato, daimuron, dichlormid, diciclonona, dietolato, dimepiperato, disulfoton, fenclorazol-etila, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno-
10 etila, mefenpyr-dietila, mefenato, MG 191, MON 4660, anidrido naftálico (NA), oxabetrinila, R29148 e amidas de ácido *N*-fenil-sulfonilbenzoico para intensificar sua seletividade. Eles podem, adicionalmente, ser empregados para controlar a vegetação indesejável em muitas safras que se tornaram tolerantes ou resistentes aos mesmos ou outros herbicidas através de manipulação genética ou mu-
15 tação e seleção. Por exemplo, milho, trigo, arroz, soja, beterraba sacarínica, algodão, canola e outras safras que tenham sido tornadas tolerantes ou resistentes a compostos que são inibidores de sintase de acetolactato em plantas sensíveis podem ser tratados. Muitas safras tolerantes a glifosato e glufosinato podem ser tratadas também, isoladamente ou em combinação com esses her-
20 bicidas. Algumas safras foram tornadas tolerantes a herbicidas auxínicos, tais como ácido 2,4-(diclorofenóxi)acético (2,4-D) e dicamba. Esses herbicidas podem ser usados para tratar tais safras resistentes ou outras safras tolerantes à auxina.

Embora seja possível utilizar os compostos de Fórmula I direta-
25 mente como herbicidas, é preferível usar os mesmos em misturas contendo uma quantidade herbicidamente eficaz do composto junto com pelo menos um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. Adjuvantes ou veículos adequados não deverão ser fitotóxicos para safras valiosas, particularmente nas concentrações empregadas quando de aplicação das composições para controle
30 seletivo de ervas daninhas na presença de safras e não deverão reagir quimicamente com os compostos de Fórmula I ou outros ingredientes da composição. Tais misturas podem ser projetadas para aplicação diretamente às ervas

daninhas ou seu local ou podem ser concentrados ou formulações que são normalmente diluídas com veículos e adjuvantes adicionais antes de aplicação. Elas podem ser sólidos tais como, por exemplo, pós, grânulos, grânulos dispersíveis em água ou pós umedecíveis ou líquidos tais como, por exemplo, concentrados emulsificáveis, soluções, emulsões ou suspensões.

Adjuvantes e veículos agrícolas adequados que são úteis no preparo das misturas herbicidas da invenção são bem conhecidos por aqueles versados no campo. Alguns desses adjuvantes incluem, mas não estão limitados a, concentrado de óleo mineral (óleo mineral (85%) + emulsificantes (15%)); etoxilato de nonilfenol; sal de amônio quaternário de benzilcocoalquildimetila; mistura de hidrocarboneto de petróleo, alquil ésteres, ácido orgânico e tensoativo aniônico; C₉-C₁₁ alquilpoliglicosídeo; etoxilato de álcool fosfatado; etoxilato de álcool primário natural (C₁₂-C₁₆); copolímero em bloco de di-sec-butilfenol EO-PO; cap de poli-siloxano-metila; etoxilato de nonilfenol + nitrato de ureia amônio; óleo de semente metilado emulsificado; etoxilato de álcool tridecílico (sintético) (8EO); etoxilato de sebo amina (15 EO); dioleato-99 de PEG (400).

Veículos líquidos que podem ser empregados incluem água e solventes orgânicos. Os solventes orgânicos tipicamente usados incluem, mas não estão limitados a, frações de petróleo ou hidrocarbonetos, tais como óleo mineral, solventes aromáticos, óleos parafínicos e semelhantes; óleos vegetais, tais como óleo de soja, óleo de colza, óleo de oliva, óleo de mamona, óleo de semente de girassol, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de linhaça, óleo de palma, óleo de amendoim, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de tungue e semelhantes; ésteres dos óleos vegetais acima; ésteres de monoalcoóis ou alcoóis diídricos, triídricos ou outros polialcoóis inferiores (contendo 4-6 hidróxi), tais como estearato de 2-etil hexila, oleato de *n*-butila, miristato de isopropila, dioleato de propileno glicol, succinato de di-octila, adipato de di-butila, ftalato de di-octila e semelhantes; ésteres de ácidos mono, di e policarboxílicos e semelhantes. Solventes orgânicos específicos incluem tolueno, xileno, nafta de petróleo, óleo mineral, acetona, metil etil cetona, ciclohexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, monometil éter de propileno glicol e monometil éter de dietileno

glicol, álcool metílico, álcool etílico, álcool isopropílico, álcool amílico, etileno glicol, propileno glicol, glicerina, *N*-metil-2-pirrolidinona, *N,N*-dimetil alquilamidas, sulfóxido de dimetila, fertilizantes líquidos e semelhantes. Água é, em geral, o veículo de escolha para diluição de concentrados.

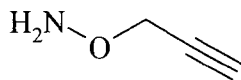
- 5 Veículos sólidos adequados incluem talco, argila pirofilita, sílica, argila atapulgita, argila caulim, kieselguhr, giz, terra diatomácea, cal, carbonato de cálcio, argila bentonita, terra de Fuller, cascas de semente de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra-pome, farinha de madeira, farinha de casca de noz, lignina e semelhantes.
- 10 Usualmente, é desejável incorporar um ou mais agentes de superfície-ativos nas composições da presente invenção. Tais agentes de superfície-ativos são, vantajosamente, empregados em composições sólidas e líquidas, especialmente aquelas criadas para serem diluídas com veículo antes de aplicação. Os agentes de superfície-ativos podem ser de caráter aniônico, catiônico
- 15 ou não iônico e podem ser empregados como agentes de emulsificação, agentes de umedecimento, agentes de suspensão ou para outras finalidades. Tenssoativos convencionalmente usados na técnica de formulação e os quais podem também ser usados nas presentes formulações são descritos, *inter alia*, em "McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual," MC Publishing Corp.,
- 20 Ridgewood, New Jersey, 1998 e em "Enciclopedia of Surfactants," Vol. I-III, Chemical Publishing Co., New York, 1980-81. Agentes de superfície-ativo típicos incluem sais de alquil sulfatos, tal como lauril sulfato de dietanolamônio; sais de alquilaril-sulfonato, tal como dodecil benzeno sulfonato de cálcio; produtos da adição de alquilfenol-óxido de alquilenos, tal como etoxilato de nonilfenol-
- 25 C₁₈; produtos da adição de álcool-óxido de alquilenos, tal como etoxilato de álcool tridecílico-C₁₆; sabões, tal como estearato de sódio; sais de alquilnaftaleno-sulfonato, tal como dibutil naftaleno sulfonato de sódio; dialquil ésteres de sais de sulfo-succinato, tal como di(2-etilhexil) sulfo-succinato de sódio; sorbitol ésteres, tal como oleato de sorbitol; aminas quaternárias, tal como cloreto de lauril
- 30 trimetil amônio; ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, tal como estearato de polietileno glicol; copolímeros em bloco de óxido de etileno e óxido de propileno; sais de ésteres de mono e dialquil fosfato; óleos vegetais, tais como

óleo de soja, óleo de colza, óleo de oliva, óleo de mamona, óleo de semente de girassol, óleo de coco, óleo de milho, óleo de semente de algodão, óleo de linhaça, óleo de palma, óleo de açafrão, óleo de gergelim, óleo de tungue e semelhantes; e ésteres dos óleos vegetais acima.

- 5 Outros adjuvantes comumente usados em composições agrícolas incluem agentes de compatibilização, agentes antiespumação, agentes de captura, agentes de neutralização e tampões, inibidores de corrosão, corantes, odorantes, agentes de dispersão, auxiliares de penetração, agentes de adesão, agentes de dispersão, agentes de espessamento, redutores do ponto de congelamento, agentes antimicrobianos e semelhantes. As composições podem também conter outros componentes compatíveis, por exemplo, outros herbicidas, reguladores do crescimento de plantas, fungicidas, inseticidas e semelhantes e podem ser formuladas com fertilizantes líquidos ou veículos para fertilizante sólidos em partículas, tais como nitrato de amônio, ureia e semelhantes.
- 10 A concentração dos ingredientes ativos nas composições herbicidas da presente invenção é, em geral, de 0,001 a 98 por cento em peso. Concentrações de 0,01 a 90 por cento em peso são frequentemente empregadas. Em composições criadas para serem empregadas como concentrados, o ingrediente ativo está presente, em geral, em uma concentração de 5 a 98 por cento em peso, de preferência 10 a 90 por cento em peso. Tais composições são, tipicamente, diluídas com um veículo inerte, tal como água, antes de aplicação. As composições diluídas usualmente aplicadas às ervas daninhas ou ao local das ervas geralmente contêm 0,0001 a 1 por cento em peso de ingrediente ativo e, de preferência, contêm 0,001 a 0,05 por cento em peso.
- 25 As presentes composições podem ser aplicadas a sementes ou seu local mediante o uso de polvilhadores para o solo ou aéreos, pulverizadores e aplicadores de grânulos, através da adição à água de irrigação e através de outros meios convencionais conhecidos por aqueles versados no campo.
- Os Exemplos a seguir são apresentados para ilustrar os vários aspectos da presente invenção e não deverão ser construídos como limitações às reivindicações.
- 30

Exemplos

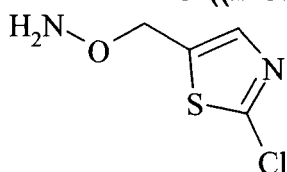
Exemplo 1. Preparo de O-(2-propinil)hidroxilamina



Hidrato de hidrazina (530 microlitros (μL), 11 milimoles (mmol), 1,1 equivalente (equiv)) foi adicionado a uma solução agitada de 2-(2-propinilóxi)isoindolina-1,3-diona (2,0 gramas (g), 10 mmol, 1,0 equiv) em dicloro-
 5 metano (CH_2Cl_2 ; 50 mililitros (mL)) a 23°C . A suspensão branca resultante foi agitada a 23°C durante 18 horas (h). A mistura de reação foi filtrada a vácuo. O filtrado foi diluído com uma solução aquosa (aq) a 0,1 molar (M) de hidróxido de sódio (NaOH ; 200 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). As camadas orgâni-
 10 cas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio (Na_2SO_4), filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo incolor (500 miligramas (mg), 46%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,60 (br s, 2H), 4,30 (d, $J = 2$ Hz, 2H), 2,46 (t, $J = 2$ Hz, 1H).

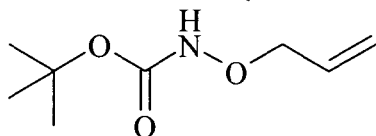
Outros compostos preparados por meio do método do Exemplo 1
 15 acima incluem:

O-((2-Clorotiazol-5-il)metil)hidroxilamina



O composto do título (540 mg, 96%) foi isolado como um pó amarelo: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (s, 1H), 5,52 (br s, 2H), 4,75 (s, 2H).

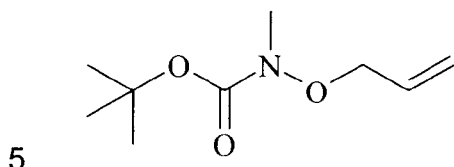
20 Exemplo 2. Preparo de 2-propeniloxicarbamato de *tert*-butila



Dicarbonato de di-*tert*-butila (11 g, 50 mmol, 1,1 equiv) e NaOH em pó (3,7 g, 91 mmol, 2,0 equiv) foram sequencialmente adicionados a uma mistura bifásica agitada de cloridrato de O-2-propenilhidroxil-amina (5,0 g, 46
 25 mmol, 1,0 equiv) em CH_2Cl_2 :água a 1:1 (150 mL) a 23°C . A mistura bifásica branca resultante foi vigorosamente agitada a 23°C durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com água (H_2O ; 100 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (100 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 , filtrada pela gravidade e concentrada

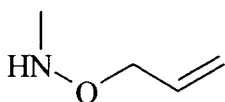
por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo incolor (7,3 g, 92%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (br s, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,34 (dt, $J = 6$, 1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H).

Exemplo 3. Preparo de 2-propenilóxi(metil)carbamato de *terc*-butila



Hidreto de sódio (NaH, dispersão a 60% em óleo mineral; 390 mg, 9,7 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado a uma solução agitada de *terc*-butila 2-propeniloxycarbamato de (2,0 g, 8,8 mmol, 1,0 equiv) em tetra-hidrofurano (THF; 23 mL) a 0°C. A mistura branca borbulhante resultante foi aquecida para 23°C e agitada durante 15 minutos (min). Iodometano (660 μL , 11 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado e a solução incolor resultante foi agitada a 23°C durante 18 h. A mistura de reação foi diluída com H_2O (100 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio (MgSO_4), filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo amarelo (1,6 g, 99%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,98 (m, 1H), 5,37-5,24 (m, 2H), 4,33 (dt, $J = 6$, 1 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

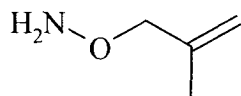
Exemplo 4. Preparo de *O*-2-propenil-*N*-metilhidroxilamina



20 Trietil-silano (1,5 mL, 9,4 mmol, 1,1 equiv) e ácido trifluoroacético (6,3 mL, 85 mmol, 10 equiv) foram sequencialmente adicionados a uma solução agitada de 2-propenilóxi(metil)-carbamato de *terc*-butila (1,6 g, 8,5 mmol, 1,0 equiv) em CH_2Cl_2 (21 mL) a 0°C. A solução rosa claro resultante foi aquecida para 23°C e agitada durante 20 h. A mistura de reação foi cuidadosamente diluída com uma solução aq saturada (sat) de bicarbonato de sódio (NaHCO_3 ; 200 mL) e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 70 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre MgSO_4 , filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo amarelo-claro (370 mg, 50%): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,95 (m, 1H), 5,32-5,17 (m, 2H), 4,20 (dt, $J = 6$, 1

Hz, 2H), 2,74 (s, 3H).

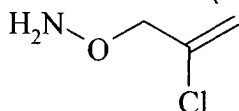
Exemplo 5. Preparo de *O*-(2-metil-2-propenil)hidroxilamina



3-Bromo-2-metilpropeno (1,4 mL, 13 mmol, 1,1 equiv) e 1,8-diazabi-
 5 ciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU; 1,8 mL, 12 mmol, 1,0 equiv) foram sequencial-
 mente adicionados a uma solução agitada de 2-hidroxiisindolina-1,3-diona (*N*-
 hidroxiftalimida; 2,0 g, 12 mmol, 1,0 equiv) em *N,N*-dimetilformamida (DMF; 30
 mL) a 23°C. A solução resultante, a qual se tornou de amarela para vermelho
 escuro para incolor durante ~5 min, foi agitada a 23°C durante 18 h. A mistura
 10 de reação foi diluída com ácido clorídrico aq a 1 M (HCl; 300 mL). O precipitado
 branco resultante foi filtrado a vácuo e enxaguado com H₂O para proporcionar
 um pó branco (2,3 g), o qual foi dissolvido em CH₂Cl₂ (53 mL). Hidrato de hidra-
 zina (570 µL, 12 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado e a suspensão branca resul-
 tante foi agitada a 23°C durante 18 h. A mistura de reação foi filtrada a vácuo. O
 15 filtrado foi diluído com NaOH aq a 0,1 M (200 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x
 50 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtra-
 das pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para pro-
 porcionar um semissólido branco (590 mg, 64%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ
 5,34 (br s, 2H), 4,97 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 1,76 (br s, 3H).

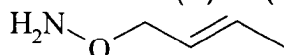
20 Outros compostos preparados por meio do método do Exemplo 5
 acima incluem:

O-(2-Cloro-2-propenil)hidroxilamina



O composto do título (800 mg, 73%) foi isolado como um óleo ama-
 25 relo-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,56 (br s, 2H), 5,46 (q, *J* = 1 Hz, 1H),
 5,43 (m, 1H), 4,23 (s, 2H).

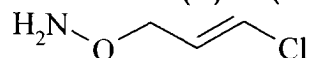
(*E*)-*O*-(2-Butenil)hidroxilamina



O composto do título (340 mg, 61%) foi isolado como um óleo ama-
 30 relo-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,91 (br s,

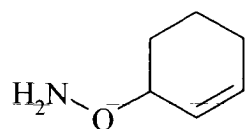
2H), 4,09 (dt, $J = 6, 1$ Hz, 2H), 1,74 (m, 3H).

(*E*)-O-(3-Cloro-2-propenil)hidroxilamina



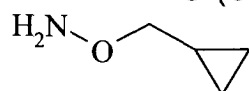
- O composto do título (340 mg, 61%) foi isolado como um óleo amarelo-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (m, 1H), 6,11-6,01 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 4,14 (m, 2H).

O-(2-Ciclohexenil)hidroxilamina



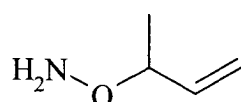
- O composto do título (910 mg, 76%) foi isolado como um óleo laranja claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,92 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 2,10-1,51 (m, 6H).

O-(Ciclopropilmetil)hidroxilamina



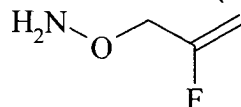
- O composto do título (520 mg, 65%) foi isolado como um óleo amarelo-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,41 (br s, 2H), 3,49 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1,06 (m, 1H), 0,53 (m, 2H), 0,23 (m, 2H).

O-(But-3-en-2-il)hidroxilamina



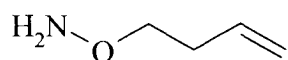
- O composto do título (530 mg, 63%) foi isolado como um óleo amarelo-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,79 (ddd, $J = 17, 10, 7$ Hz, 1H), 5,29-5,16 (m, 4H), 4,05 (m, 1H), 1,23 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

O-(2-Fluoro-2-propenil)hidroxilamina



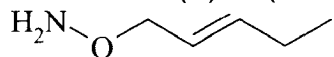
- O composto do título (410 mg, 45%) foi isolado como um óleo amarelo-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,57 (br s, 2H), 4,79 (dd, $J = 16, 3$ Hz, 1H), 4,58 (dd, $J = 49, 3$ Hz, 1H), 4,18 (d, $J = 15$ Hz, 2H).

O-(3-Butenil)hidroxilamina



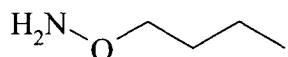
O composto do título (320 mg, 50%) foi isolado como um óleo amarelado-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (m, 1H), 5,38 (br s, 2H), 5,15-5,02 (m, 2H), 3,72 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,35 (m, 2H).

5 (E)-O-(2-Pentenil)hidroxilamina



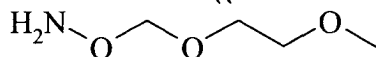
O composto do título (480 mg, 99%) foi isolado como um óleo amarelado-claro: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,81 (m, 1H), 5,56 (m, 1H), 5,31 (br s, 2H), 4,12 (dq, $J = 7, 1$ Hz, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 8$ Hz, 3H).

10 O-Butilhidroxilamina



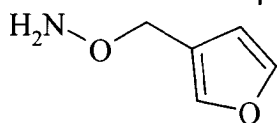
O composto do título (880 mg, 94%) foi isolado como um óleo incolor: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,34 (br s, 2H), 3,66 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

15 O-((2-Metoxietóxi)metil)hidroxilamina



O composto do título (320 mg, 55%) foi isolado como um óleo incolor: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,57 (br s, 2H), 4,80 (s, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

20 Exemplo 6. Preparo de O-(furan-3-ilmetil)hidroxilamina



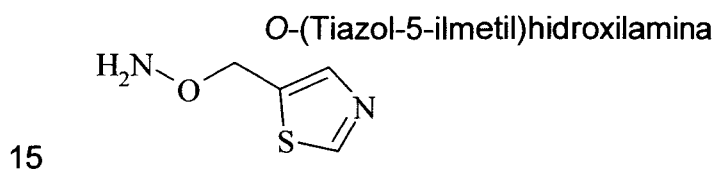
Furan-3-ilmetanol (1,1 mL, 12 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado a uma suspensão agitada de 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (*N*-hidroxiftalimida; 2,0 g, 12 mmol, 1,0 equiv) e trifenilfosfina (3,2 g, 12 mmol, 1,0 equiv) em THF (40 mL). O vaso de reação foi equipado com um funil de adição contendo azodicarboxilato de di-isopropila (DIAD; 2,4 mL, 12 mmol, 1,0 equiv) e THF (21 mL) e essa solução foi adicionada gota a gota durante 30 min. A solução laranja resultante foi agitada a 23°C durante 20 h. A mistura de reação foi diluída com H_2O (150 mL) e extraída com dietil éter (Et_2O ; 3 x 70 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4), filtradas pela gravidade e concentradas

por meio de evaporação giratória. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel(acetato de etila a 33% (EtOAc) em hexano) para proporcionar um pó branco (620 mg), o qual foi dissolvido em CH₂Cl₂ (10 mL). Hidrato de hidrazina (190 µL, 3,8 mmol, 1,5 equiv) foi adicionado e a

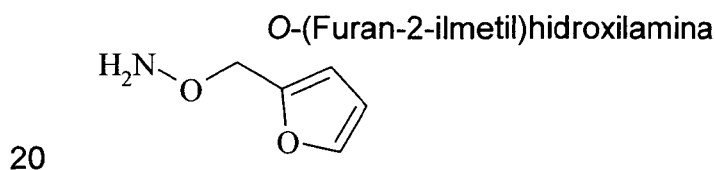
5 suspensão branca resultante foi agitada a 23°C durante 24 h. A mistura de reação foi filtrada a vácuo. O filtrado foi diluído com NaOH aq a 0,1 M (150 mL) e foi extraído com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo incolor (250 mg, 86%): ¹H RMN

10 (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 2 Hz, 1H), 6,45 (m, 1H), 5,39 (br s, 2H), 4,56 (s, 2H).

Outros compostos preparados por meio do método do Exemplo 6 acima incluem:

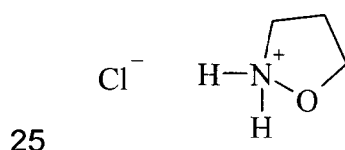


O composto do título (320 mg, 73%) foi isolado como um óleo amarelado-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 5,52 (br s, 2H), 4,89 (s, 2H).



O composto do título (250 mg, 50%) foi isolado como um óleo amarelado-claro: ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (dd, *J* = 2, 1 Hz, 1H), 6,43-6,35 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 4,63 (s, 2H).

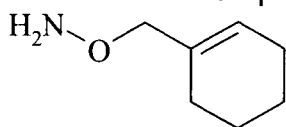
Exemplo 7. Preparo de cloridrato de isoxazolidina



1,3-Dicloropropano (1,6 mL, 15 mmol, 1,2 equiv) e DBU (1,8 mL, 12 mmol, 1,0 equiv) foram sequencialmente adicionados a uma solução agitada de 2-hidroxiisindolina-1,3-diona (*N*-hidroxiftalimida; 2,0 g, 12 mmol, 1,0 equiv) em

DMF (30 mL) a 23°C. A solução vermelho escuro resultante foi aquecida para 50°C e agitada durante 18 h. A solução incolor resultante foi diluída com HCl aq a 1 M (300 mL) e extraída com Et₂O (2 x 100 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄), filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar um óleo incolor (1,5 g), o qual foi dissolvido em etanol (EtOH; 15 mL). Hidrato de hidrazina (300 µL, 11 mmol, 1,0 equiv) foi adicionado e a suspensão amarelo-claro resultante foi agitada a 23°C durante 4 h. A mistura de reação foi filtrada a vácuo e o filtrado foi concentrado por meio de evaporação giratória para proporcionar um pó amarelo-claro (530 mg, 77%): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,34 (br s, 2H), 4,07 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2,30 (p, *J* = 7 Hz, 2H).

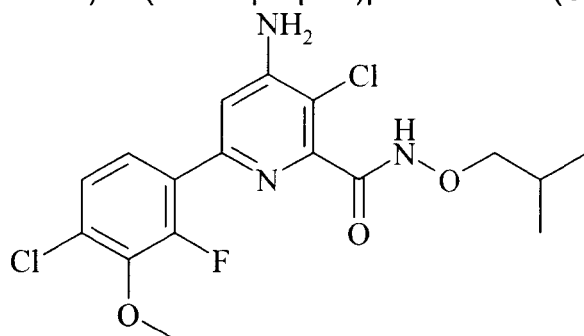
Exemplo 8. Preparo de O-(ciclo-hexenilmetil)hidroxilamina



Metilenociclo-hexano (5,0 g, 52 mmol, 10 equiv) foi adicionado a uma suspensão agitada de 2-hidroxiisoindolina-1,3-diona (*N*-hidroxiftalimida; 850 mg, 5,2 mmol, 1,0 equiv), iodobenzenodiacetato (1,7 g, 5,2 mmol, 1,0 equiv) e cloreto de cobre(I) (52 mg, 0,52 mmol, 0,10 equiv) em acetonitrilo (17 mL) a 23°C. A mistura verde/azul vibrante resultante foi aquecida para 70°C e agitada durante 12 h. A mistura de reação gelada foi diluída com HCl aq a 1 M (150 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (1 x 75 mL). A camada orgânica foi seca (MgSO₄), filtrada pela gravidade e concentrada por meio de evaporação giratória. O resíduo foi purificado por meio de cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel (EtOAc a 25% em hexano) para proporcionar um semissólido incolor (400 mg), o qual foi dissolvido em CH₂Cl₂ (8 mL). Hidrato de hidrazina (90 µL, 1,9 mmol, 1,2 equiv) foi adicionado e a suspensão branca resultante foi agitada a 23°C durante 24 h. A mistura de reação foi filtrada a vácuo. O filtrado foi diluído com NaOH aq a 0,1 M (50 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3 x 40 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, filtradas pela gravidade e concentradas por meio de evaporação giratória para proporcionar uma mistura de isômeros como um óleo incolor (180 mg, 90%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5,74 (br s, 1H), 5,24 (br s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,10-1,97 (m, 4H), 1,69-1,56 (m,

4H).

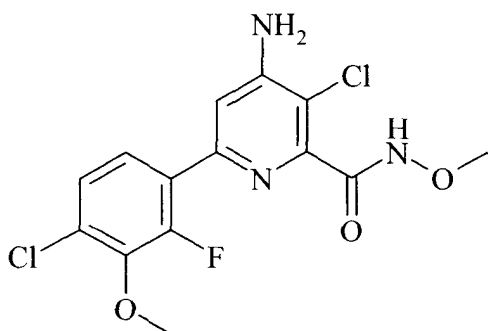
Exemplo 9. Preparo de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-metilpropóxi)picolinamida (Composto 1)



5 Cloridrato de *O*-iso-butilhidroxilamina (380 mg, 3,0 mmol, 2,0 equiv) e 4-(dimetilamino)piridina (740 mg, 6,0 mmol, 4,0 equiv) foram sequencialmente adicionados a uma suspensão agitada de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (preparado conforme em Balquo et al., Patente U.S. 7.314.849 B2; 500 mg, 1,5 mmol, 1,0 equiv) e cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (1,2 g, 6,0 mmol, 4,0 equiv) em 1,2-dicloroetano (5,0 mL) a 23°C. A suspensão castanha resultante foi agitada a 23°C durante 18 h. A mistura de reação foi dissipada com ácido acético glacial (430 µL, 7,5 mmol, 5,0 equiv) e concentrada por uma corrente de nitrogênio. O resíduo foi diretamente submetido à cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel(EtOAc a 50% em hexano) para proporcionar um pó branco (370 mg, 61%): p.f. 145–148°C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,87 (br s, 1H), 7,53 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 3,99 (d, *J* = 1 Hz, 3H), 3,83 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6 Hz, 6H); IR (filme puro) 3221 (m), 2941 (w), 2878 (w), 1653 (s) cm⁻¹; ESIMS *m/z* 402,2 ([*M*+*H*]⁺).

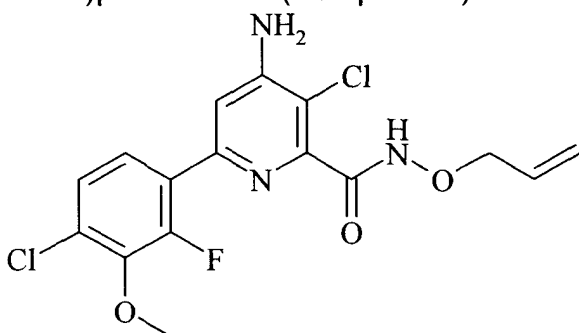
20 Outros compostos preparados a partir de materiais de iniciação conhecidos ou previamente descritos por meio do método do Exemplo 9 acima incluem:

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-metoxipicolinamida (Composto 2)



O composto do título (270 mg, 50%) foi isolado como um pó branco: p.f. 215–217°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (br s, 1H), 7,54 (dd, J = 8, 9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H), 3,91 (s, 3H); IR (filme puro) 3455 (m), 3333 (m), 3284 (m), 3230 (w), 2948 (w), 1680 (s), 1626 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 360,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 3)



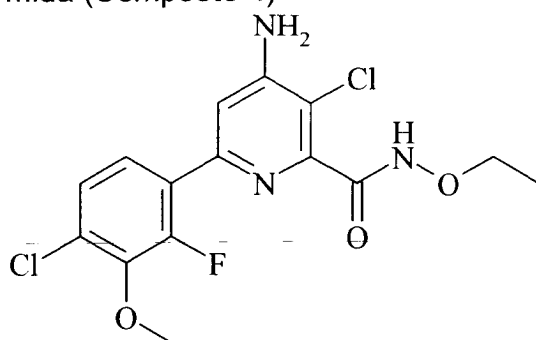
O composto do título (230 mg, 62%) foi isolado como um pó branco: p.f. 169–172°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,87 (br s, 1H), 7,53 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1, 7 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,45–5,32 (m, 2H), 4,95 (br s, 2H), 4,54 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H); IR (filme puro) 3484 (m), 3291 (m), 3196 (m), 2946 (w), 1679 (s), 1629 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 386,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Composto 3 foi também preparado da maneira a seguir. Ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (29,6 g, 89,39 mmol) foi dissolvido em DMF anidra (280 mL) sob nitrogênio. 1,1'-Carbonildiimidazol (16,16 g, 99,66 mmol, 1,1 equiv) foi adicionada. Após agitação durante 30 min, cloridrato de *O*-alilhidroxilamina sólido (11,11 g, 101,41 mmol, 1,1 equiv) foi adicionado. Após 3 h, a mistura de reação foi entornada em H_2O (1400 mL). O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H_2O e seco para proporcionar um

sólido branco (32,1 g, 93%) o qual descobriu-se que era 98% puro através de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC). Os dados de ^1H RMN e LC-MS correspondiam ao acima.

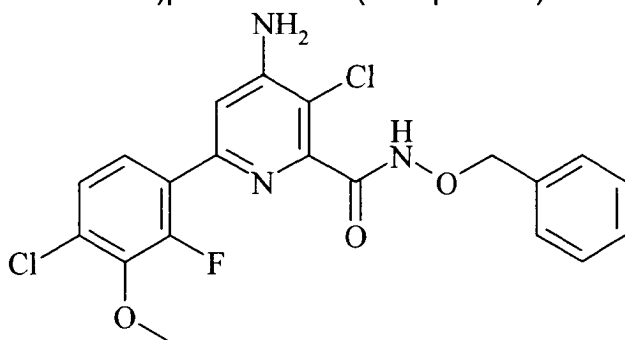
4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-etoxipicolina-

5 mida (Composto 4)



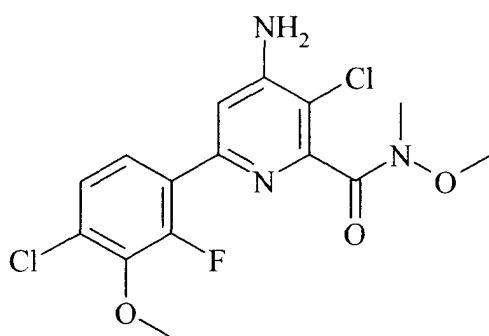
O composto do título (150 mg, 26%) foi isolado como um pó branco: p.f. 192–195°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (br s, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,12 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H); IR (filme puro) 3487 (m), 3301 (m), 3198 (m), 2973 (w), 2943 (w), 1684 (s), 1627 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 374,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-*N*-(benzilóxi)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 5)



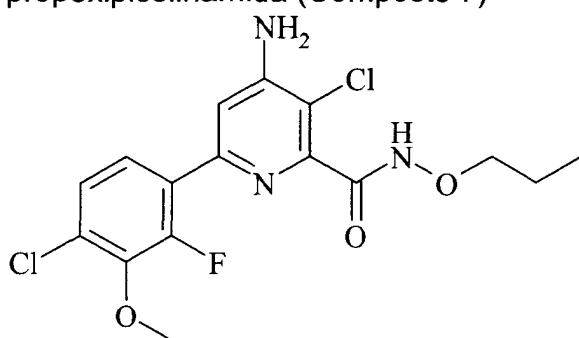
15 O composto do título (110 mg, 17%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 166–169°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (br s, 1H), 7,53–7,34 (m, 5H), 7,27–7,16 (m, 3H), 5,10 (s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 4,00 (s, 3H); IR (filme puro) 3483 (m), 3358 (m), 3200 (m), 2939 (w), 1654 (s), 1621 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 434,0 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

20 4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-metóxi-*N*-metilpicolinamida (Composto 6)



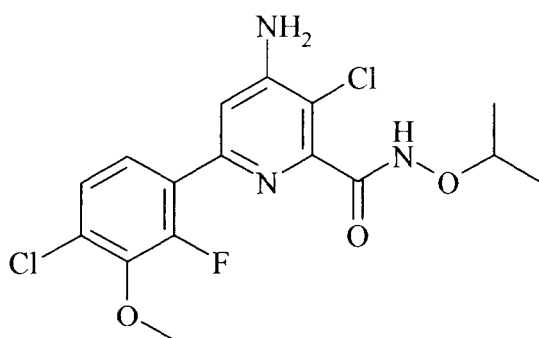
O composto do título (450 mg, 79%) foi isolado como um pó branco: p.f. 159–162°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1 Hz, 1H), 4,75 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,41 (s, 3H); IR (filme puro) 3437 (m), 3343 (m), 3243 (m), 2984 (w), 2941 (w), 1648 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 371,9 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-propoxipicolinamida (Composto 7)



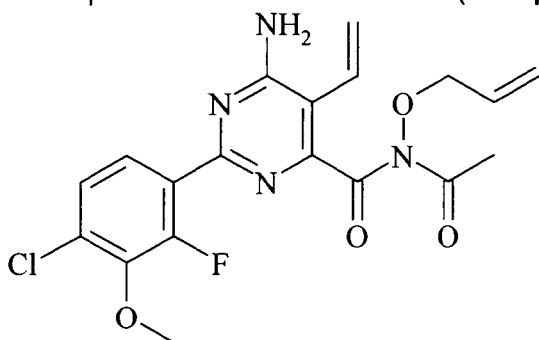
O composto do título (250 mg, 42%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 165–168°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (br s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,05–3,96 (m, 5H), 1,76 (m, 2H), 1,02 (t, J = 7 Hz, 3H); IR (filme puro) 3485 (m), 3349 (m), 3209 (m), 2967 (m), 2941 (m), 2879 (w), 1653 (s), 1629 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 388,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-isopropoxipicolinamida (Composto 8)



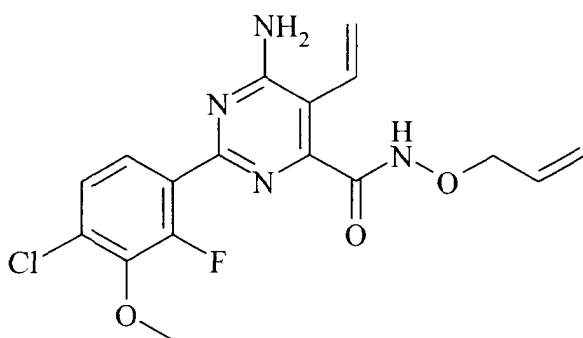
O composto do título (360 mg, 61%) foi isolado como um pó branco: p.f. 190–193°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,74 (br s, 1H), 7,56 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,97 (br s, 2H), 4,33 (h, J = 6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6 Hz, 6H); IR (filme puro) 3483 (w), 3338 (m), 3213 (m), 2975 (w), 2936 (w), 1653 (s), 1621 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 388,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-Acetil-*N*-(2-propenilóxi)-6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxamida (Composto 9)



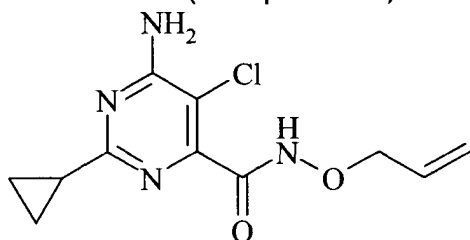
O composto do título (120 mg, 50%) foi isolado como uma espuma branca; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (dd, J = 7, 8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 12, 18 Hz, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,73-5,62 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 5,29-5,21 (m, 2H), 4,60 (d, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,50 (s, 3H); IR (filme puro) 3462 (m), 3364 (s), 3212 (m), 3091 (w), 3008 (w), 2943 (w), 1730 (s), 1632 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 421,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxamida (Composto 10)



O composto do título (120 mg, 50%) foi isolado como um pó amarelo-claro: p.f. 98–101°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,30 (br s, 1H), 7,69 (dd, $J = 7, 8$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 6,06 (m, 1H), 5,74–5,54 (m, 4H), 5,45–5,32 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,01 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3465 (w), 3348 (m), 3198 (m), 3081 (w), 3005 (w), 2941 (w), 1663 (s), 1638 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 379,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-6-amino-5-cloro-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxamida (Composto 11)

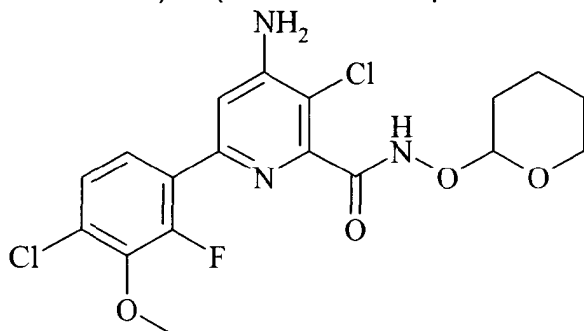


10

O composto do título (75 mg, 24%) foi isolado como uma espuma castanha: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (br s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,50 (br s, 2H), 5,44–5,29 (m, 2H), 4,51 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,07–0,94 (m, 4H); IR (filme puro) 3314 (m), 3177 (m), 3010 (w), 2931 (w), 1684 (s), 1641 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 269,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

15

Exemplo 10. Preparo de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(tetra-hidro-2*H*-piran-2-ilóxi)picolinamida (Composto 12)

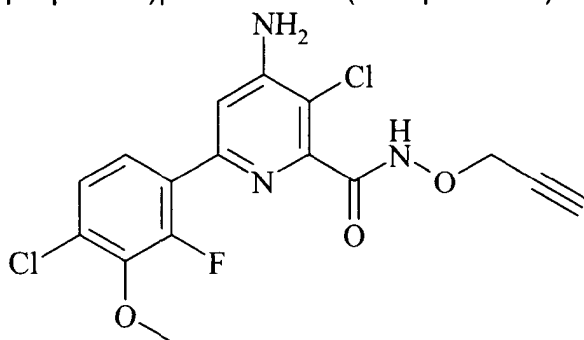


1,1'-Carbonil diimidazol (110 mg, 0,66 mmol, 1,1 equiv) foi adicionada a uma suspensão agitada de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolínico (200 mg, 0,60 mmol, 1,0 equiv) em THF (3,0 mL) a 23°C. A suspensão acinzentada resultante foi agitada a 23°C durante 30 min.

- 5 O-(Tetra-hidro-2*H*-piran-2-il)hidroxilamina (85 mg, 0,72 mmol, 1,2 equiv) foi adicionada e a suspensão acinzentada foi agitada a 23°C durante 18 h. A mistura de reação foi concentrada por uma corrente de nitrogênio e o resíduo foi diretamente submetido à cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel (metanol a 5% em clorofórmio) para proporcionar um pó branco (180 mg, 69%): p.f. 176–179°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,66 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,05–3,90 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 1,77–1,66 (m, 3H), 1,60–1,47 (m, 3H); IR (filme puro) 3325 (w), 3198 (w), 2946 (m), 2873 (w), 1682 (s), 1634 (s) cm⁻¹; ESIMS *m/z* 430,3 ([*M*+*H*]⁺).

- 15 Outros compostos preparados a partir de materiais de iniciação conhecidos ou previamente descritos por meio do método do Exemplo 10 acima incluem:

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-propinilóxi)picolinamida (Composto 13)

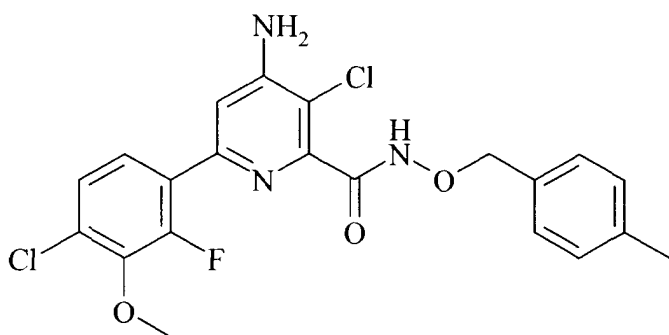


20

- O composto do título (170 mg, 49%) foi isolado como um pó branco: p.f. 180–183°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,70 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 2, 8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,79 (br s, 2H), 4,58 (d, *J* = 2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,63 (t, *J* = 2 Hz, 1H); IR (filme puro) 3453 (m), 3361 (m), 3291 (m), 2947 (w), 2120 (w), 1701 (s), 1639 (s) cm⁻¹; ESIMS *m/z* 384,2 ([*M*+*H*]⁺).

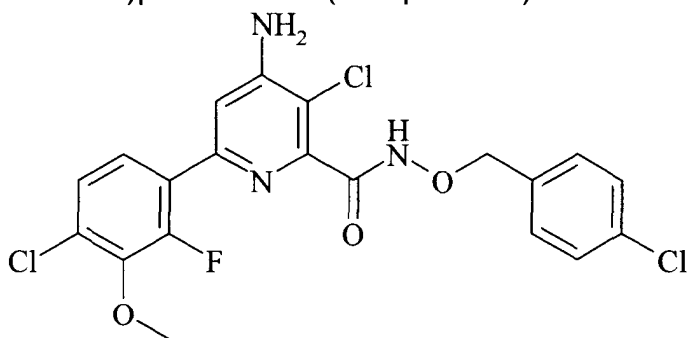
25

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(4-metilbenzilóxi)picolinamida (Composto 14)



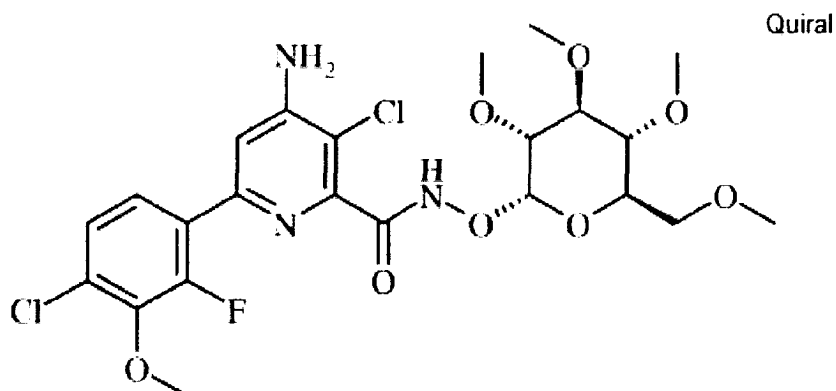
O composto do título (130 mg, 48%) foi isolado como um pó branco: p.f. 171–174°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,77 (br s, 1H), 7,47–7,37 (m, 4H), 7,24–7,19 (m, 3H), 5,05 (br s, 2H), 4,96 (br s, 2H), 4,00 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 2,40 (s, 3H); IR (filme puro) 3467 (m), 3286 (m), 3180 (m), 2921 (w), 2851 (w), 1668 (s), 1630 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 450,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(4-cloro-benzilóxi)picolinamida (Composto 15)



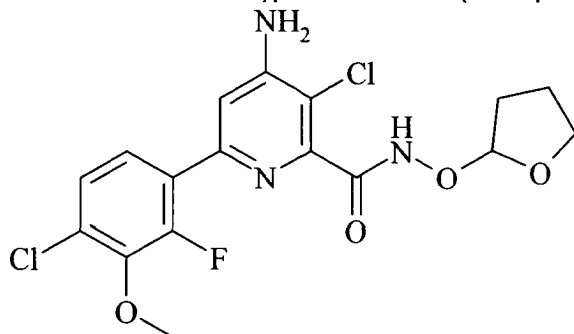
O composto do título (130 mg, 46%) foi isolado como um pó branco: p.f. 177–180°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (br s, 1H), 7,49–7,37 (m, 5H), 7,27–7,20 (m, 2H), 5,06 (br s, 2H), 4,97 (br s, 2H), 4,00 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3493 (m), 3382 (m), 3200 (m), 2924 (w), 1663 (s), 1624 (s); ESIMS m/z 470,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-((2*R*,3*R*,4*S*,5*R*,6*R*)-3,4,5-trimetóxi-6-(metoximetil)tetra-hidro-2*H*-piran-2-ilóxi)picolinamida (Composto 16)



O composto do título (190 mg, 56%) foi isolado como um pó branco: p.f. 184–187°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (br s, 1H), 7,56 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 7,26–7,19 (m, 2H), 5,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 3,69–3,60 (m, 8H), 3,58–3,52 (m, 4H), 3,42–3,34 (m, 4H), 3,25 (dd, $J = 9, 10$ Hz, 1H); IR (filme puro) 3475 (m), 3346 (m), 3225 (m), 2937 (m), 2833 (m), 1707 (s), 1628 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 564,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(tetra-hidrofurano-2-ilóxi)picolinamida (Composto 17)

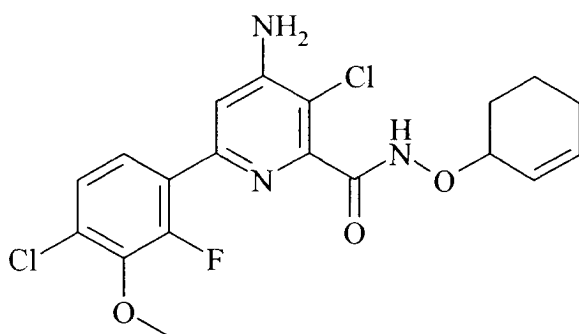


10

O composto do título (140 mg, 56%) foi isolado como um pó casta-nho: p.f. 180–183°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,91 (br s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,56 (m, 1H), 4,93 (br s, 2H), 4,16–3,94 (m, 5H), 2,27–1,86 (m, 4H); IR (filme puro) 3412 (w), 3325 (m), 3213 (w), 2950 (w), 2889 (w), 1679 (s), 1639 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 416,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

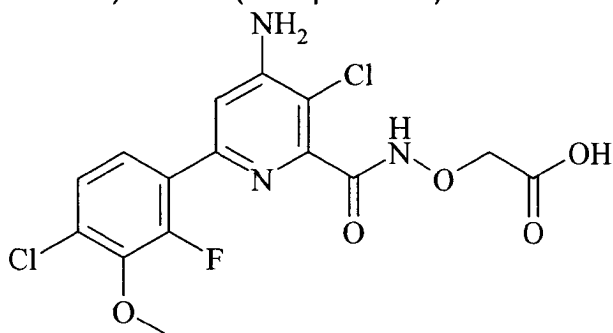
15

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(ciclohex-2-enil-óxi)picolinamida (Composto 18)



O composto do título (170 mg, 44%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 180–182°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (br s, 1H), 7,55 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,03 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,57 (br s, 1H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H), 2,19-1,80 (m, 5H), 1,62 (m, 1H); IR (filme puro) 3478 (w), 3330 (m), 3193 (m), 2937 (m), 1731 (w), 1651 (s), 1617 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 426,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ácido 2-(4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamidoóxi)acético (Composto 19)

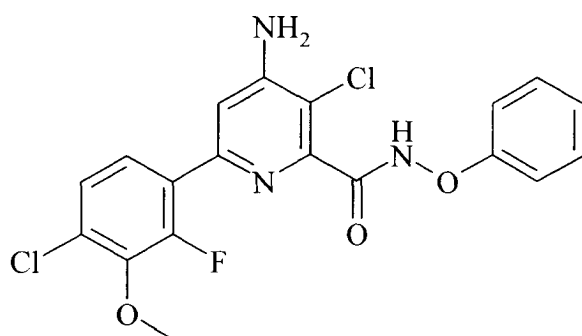


10

O composto do título (170 mg, 71%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 189–191°C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,67 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1, 8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,77 (br s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,93 (d, J = 1 Hz, 3H); IR (filme puro) 3321 (m), 3208 (m), 2942 (w), 1730 (s), 1680 (s), 1643 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 404,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

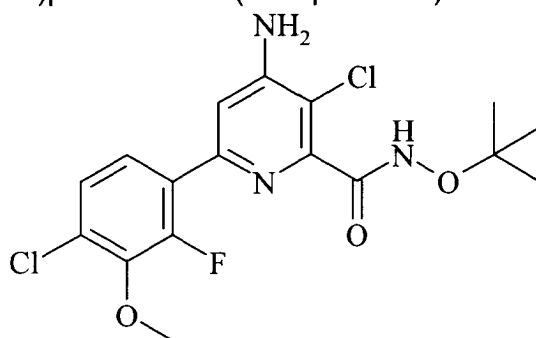
15

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-fenoxipicolinamida (Composto 20)



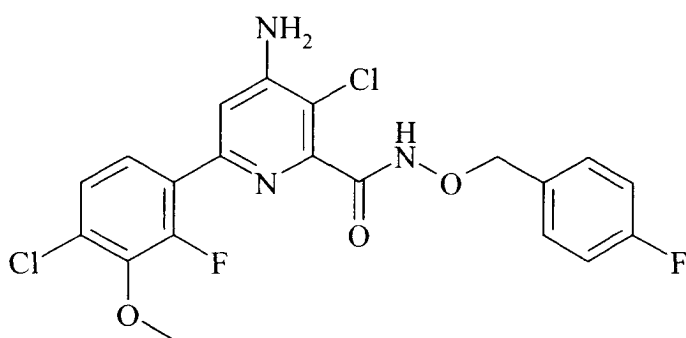
O composto do título (100 mg, 38%) foi isolado como um pó castanho: p.f. 147–157°C dec; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (br s, 1H), 7,55 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 7,36–7,15 (m, 6H), 7,06 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,00 (d, 3H); IR (filme puro) 3487 (m), 3340 (m), 3225 (w), 2936 (w), 1664 (s), 1626 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 422,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-*N*-*terc*-butóxi-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 21)



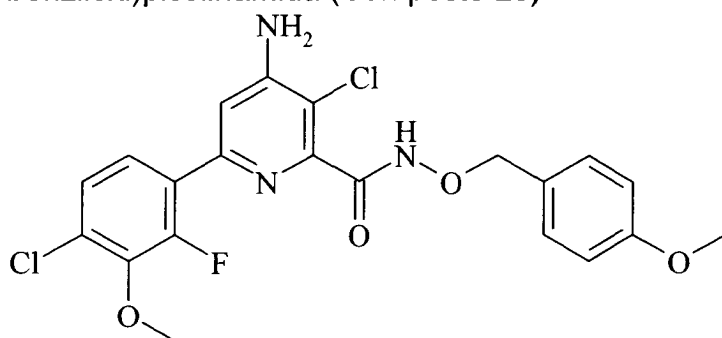
O composto do título (180 mg, 75%) foi isolado como um pó branco: p.f. 184–187°C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (br s, 1H), 7,66 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 3,93 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 1,25 (s, 9H); IR (filme puro) 3325 (w), 3196 (m), 2979 (m), 2940 (w), 1682 (s), 1632 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 402,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(4-fluorobenzilóxi)picolinamida (Composto 22)



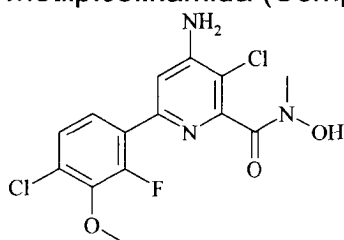
O composto do título (150 mg, 56%) foi isolado como um pó amarelo: p.f. 150–153°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (br s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,24–7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 3,98 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3474 (m), 3364 (m), 3214 (m), 2941 (w), 1656 (s), 1624 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 454,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(4-metóxi-benzilóxi)picolinamida (Composto 23)



O composto do título (190 mg, 70%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 142–145°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (br s, 1H), 7,46–7,34 (m, 3H), 7,25–7,18 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,94 (br s, 2H), 3,97 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 3,82 (s, 3H); IR (filme puro) 3479 (w), 3357 (m), 3200 (m), 2936 (w), 1654 (s), 1616 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 466,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

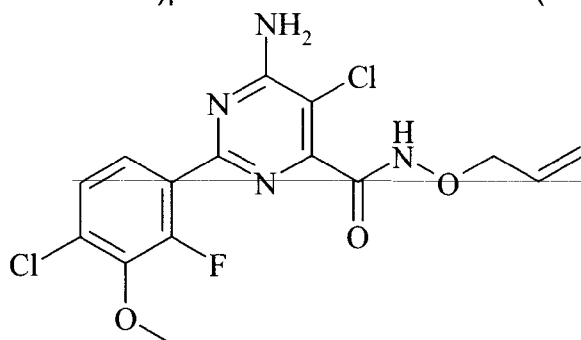
4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-hidróxi-*N*-metilpicolinamida (Composto 24)



O composto do título (95 mg, 33%) foi isolado como um pó branco:

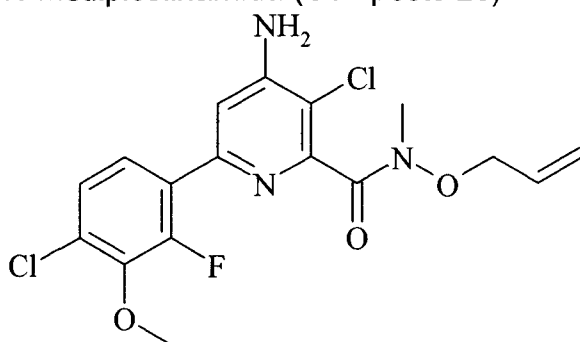
p.f. 211–214°C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,41 (dd, $J = 1, 8$ Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,26 (s, 3H); IR (filme puro) 3328 (w), 3198 (w), 2940 (w), 1646 (s), 1590 (s) cm^{-1} ; E-SIMS m/z 360,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

- 5 *N*-(2-Propenilóxi)-6-amino-5-cloro-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxamida (Composto 25)

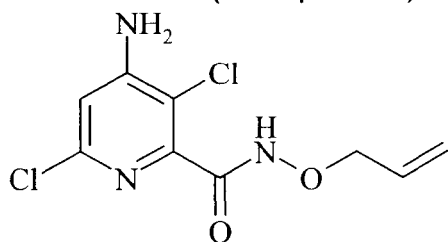


- O composto do título (45 mg, 38%) foi isolado como um pó branco: p.f. 159–161°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,12 (br s, 1H), 7,68 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 2, 9$ Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,74 (br s, 2H), 5,36-5,34 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,00 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3505 (w), 3365 (m), 3207 (w), 2942 (w), 1666 (s), 1624 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 387,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 10

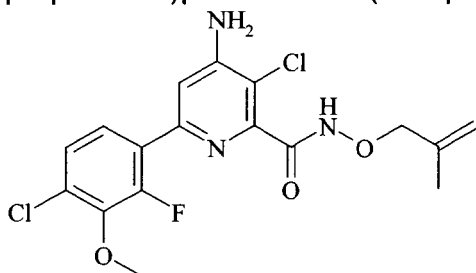
- 15 *N*-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-metilpicolinamida (Composto 26)



- O composto do título (100 mg, 42%) foi isolado como um pó castanho: p.f. 134–136°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 2H), 4,73 (br s, 2H), 4,34 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 3,97 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 3,43 (s, 3H); IR (filme puro) 3445 (w), 3346 (w), 1670 (m), 1629 (m), 1589 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).
- 20

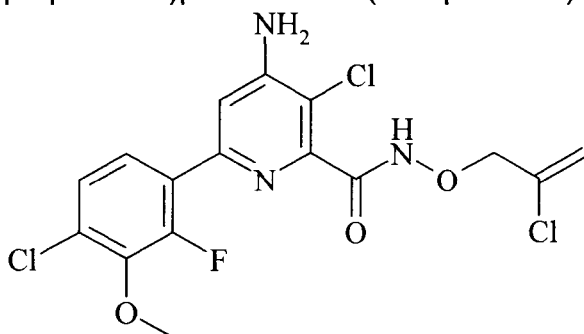
N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3,6-dicloropicolinamida (Composto 27)

O composto do título (200 mg, 32%) foi isolado como um pó marrom claro: p.f. 161–163°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (br s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,46–5,32 (m, 2H), 5,00 (br s, 2H), 4,52 (d, J = 6 Hz, 2H); IR (filme puro) 3471 (m), 3336 (s), 3225 (s), 2920 (w), 1660 (s), 1620 (s) cm^{-1} ; E-SIMS m/z 262,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-metil-2-propenil-óxi)picolinamida (Composto 28)

10

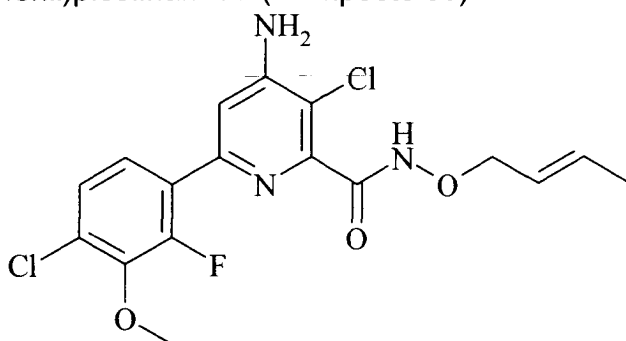
O composto do título (95 mg, 26%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 147–149°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,83 (br s, 1H), 7,53 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,11–5,01 (m, 2H), 4,95 (br s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H), 1,88 (s, 3H); IR (filme puro) 3475 (w), 3354 (m), 3203 (m), 2943 (w), 1654 (m), 1619 (s), 1584 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,3 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-cloro-2-propenil-óxi)picolinamida (Composto 29)

15

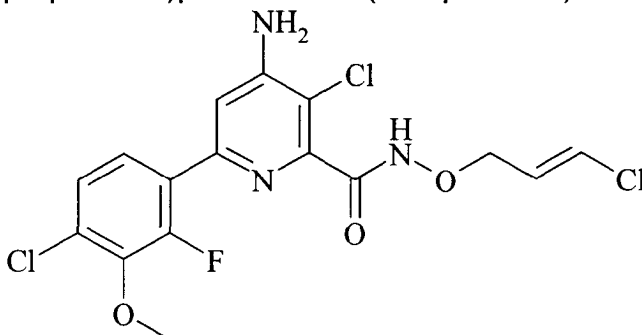
O composto do título (200 mg, 53%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 146–148°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (br s, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,51 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3487 (w),
 5 3380 (m), 3153 (w), 2937 (w), 1662 (s), 1622 (s), 1587 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 420,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(*E*)-4-Amino-*N*-(2-butenilóxi)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metóxi-fenil)picolinamida (Composto 30)



10 O composto do título (190 mg, 53%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 154–156°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (br s, 1H), 7,54 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,46 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 1,75 (d, $J = 6$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3454 (w), 3339 (m), 3285 (m), 3190 (m), 2942 (w), 1681 (s), 1627 (s),
 15 1585 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

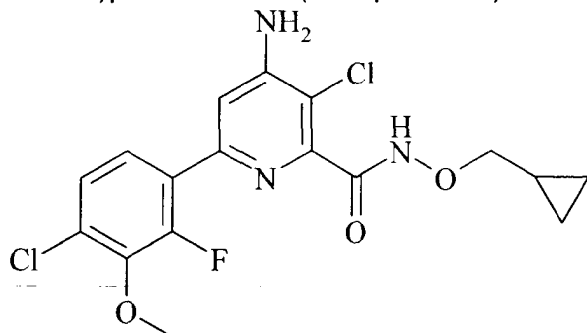
(*E*)-4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(3-cloro-2-propenil-óxi)picolinamida (Composto 31)



O composto do título (210 mg, 55%) foi isolado como um pó branco:
 20 p.f. 163–165°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,86 (br s, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,96 (br s, 2H), 4,53 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3480 (w),

3322 (w), 3266 (w), 3199 (w), 1679 (m), 1623 (m), 1587 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 420,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(ciclopropilmetóxi)picolinamida (Composto 32)

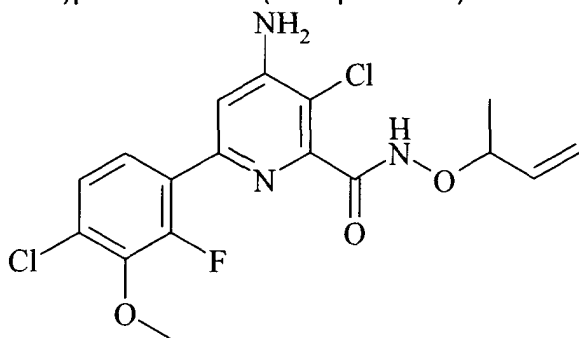


5

O composto do título (230 mg, 61%) foi isolado como um pó branco: p.f. 164–166°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,92 (br s, 1H), 7,54 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 2, 8$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,95 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,89 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 1,22 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,36 (m, 2H); IR (filme puro) 3488 (m), 3295 (m), 3197 (w), 3024 (w), 2976 (w), 2945 (w), 1675 (s), 1626 (m), 1589 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

10

4-Amino-*N*-(but-3-en-2-ilóxi)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metóxi-fenil)picolinamida (Composto 33)



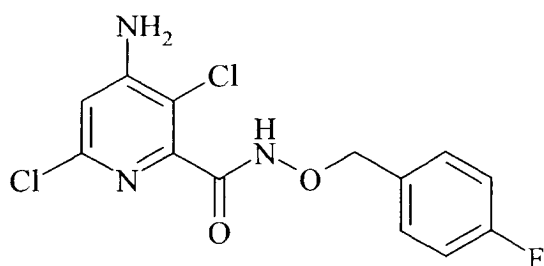
15

O composto do título (160 mg, 44%) foi isolado como um pó branco: p.f. 176–179°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (br s, 1H), 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,36–5,25 (m, 2H), 4,93 (br s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,98 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J = 6$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3479 (w), 3332 (m), 3197 (m), 2983 (w), 2939 (w), 1653 (s), 1619 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

20

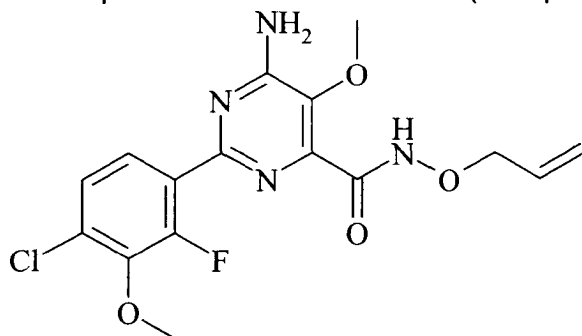
4-Amino-3,6-dicloro-*N*-(4-fluorobenzilóxi)picolinamida (Composto 34)

34)



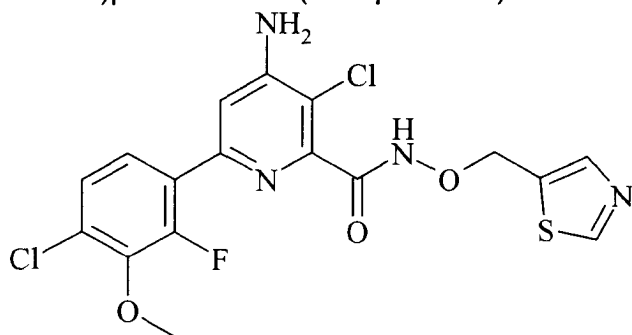
O composto do título (400 mg, 50%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 209–211°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,72 (br s, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,02–4,95 (m, 4H); IR (filme puro) 3467 (s), 3319 (s), 3255 (m), 1656 (s), 1615 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 327,8 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

N-(2-Propenilóxi)-6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metoxipirimidina-4-carboxamida (Composto 35)



O composto do título (130 mg, 68%) foi isolado como um pó branco: p.f. 148–150°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,15 (br s, 1H), 7,64 (dd, $J = 8, 9$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 2, 9$ Hz, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,54–5,43 (m, 3H), 5,36 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 3H); IR (filme puro) 3502 (m), 3365 (m), 3322 (m), 3215(w), 3172 (w), 2951 (w), 1692 (s), 1621 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 383,1 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

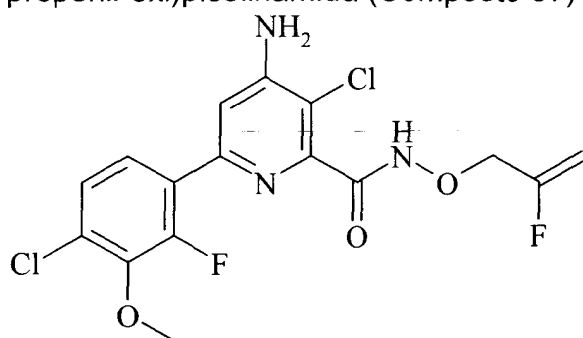
4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(tiazol-5-il-metóxi)picolinamida (Composto 36)



O composto do título (120 mg, 44%) foi isolado como um pó branco:

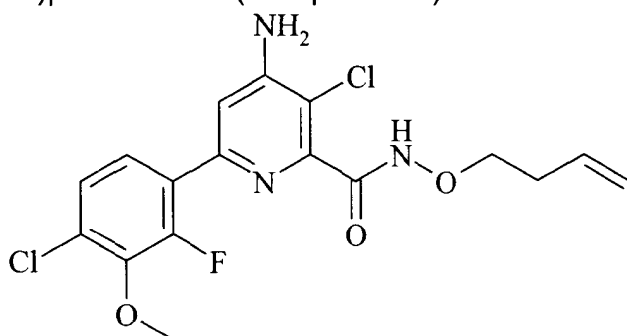
p.f. 179–181°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,88 (br s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,96 (br s, 2H), 3,98 (s, 3H); IR (filme puro) 3377 (w), 3323 (w), 3244 (m), 3214 (s), 3085 (w), 2939 (w), 1684 (s), 1646 (s), 1590 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 443,1 ([M+H] $^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-fluoro-2-propenil-óxi)picolinamida (Composto 37)



O composto do título (120 mg, 50%) foi isolado como um pó branco:
p.f. 172–174°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,00 (br s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8$, 9 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,21 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H), 4,90 (dd, $J = 3$, 16 Hz, 1H), 4,71 (dd, $J = 3$, 47 Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 17$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3497 (w), 3383 (s), 3193 (w), 2940 (w), 1662 (m), 1629 (s), 1587 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 404,1 ([M+H] $^+$).

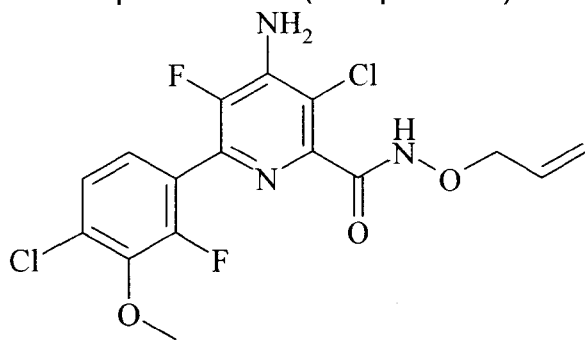
4-Amino-*N*-(3-butenilóxi)-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 38)



O composto do título (120 mg, 50%) foi isolado como um pó branco:
p.f. 141–143°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (br s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8$, 9 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,23–5,07 (m, 2H), 4,95 (br s, 2H), 4,12 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 2,51 (m, 2H); IR (filme puro) 3497 (w), 3464 (w), 3383 (m), 3362 (w), 3191 (w), 3005 (w), 2944

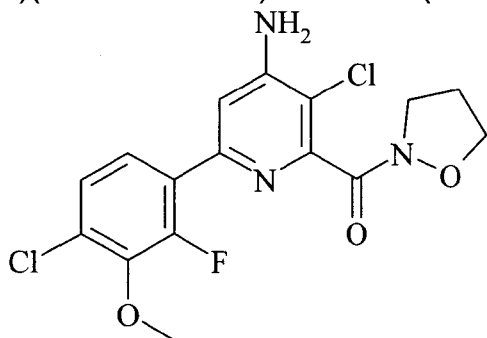
(w), 1712 (s), 1681 (m), 1629 (s), 1587 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 400,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoropicolinamida (Composto 39)



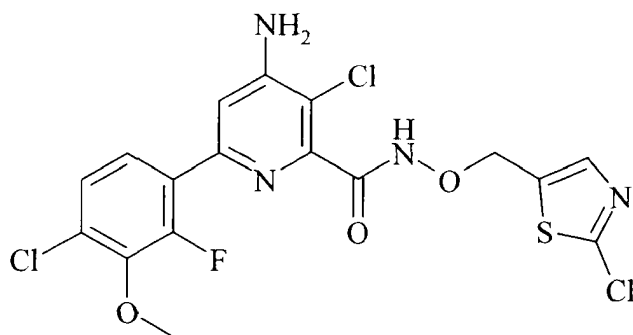
5 O composto do título (73 mg, 66%) foi isolado como um pó branco:
p.f. 184–186°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,79 (br s, 1H), 7,29 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 7, 9 Hz, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,43-5,30 (m, 2H), 5,03 (br s, 2H), 4,52 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,01 (d, J = 1 Hz, 3H); IR (filme puro) 3491 (w), 3396 (m), 3304 (m), 3189 (w), 2994 (w), 2951 (w), 1681 (m), 1656 (s), 1622 (s)
10 cm^{-1} ; ESIMS m/z 404,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-il)(isoxazolidin-2-il)metanona (Composto 40)



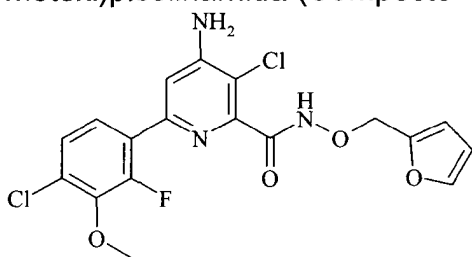
O composto do título (110 mg, 48%) foi isolado como um pó branco:
15 p.f. 204–207°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 2, 8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,75 (br s, 2H), 4,03-3,92 (m, 7H), 2,42 (p, J = 7 Hz, 2H); IR (filme puro) 3430 (w), 3329 (m), 3216 (m), 2939 (w), 2888 (w), 1629 (s), 1588 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 386,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-((2-clorotiazol-
20 5-il)-metóxi)picolinamida (Composto 41)



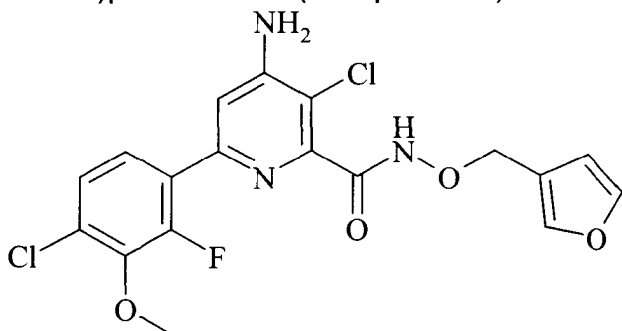
O composto do título (90 mg, 31%) foi isolado como um pó branco: p.f. 164–167°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,90 (br s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,98 (br s, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3472 (w), 3337 (m), 3199 (m), 3003 (w), 2942 (w), 1666 (s), 1628 (m), 1585 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 477,0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(furan-2-il-metóxi)picolinamida (Composto 42)



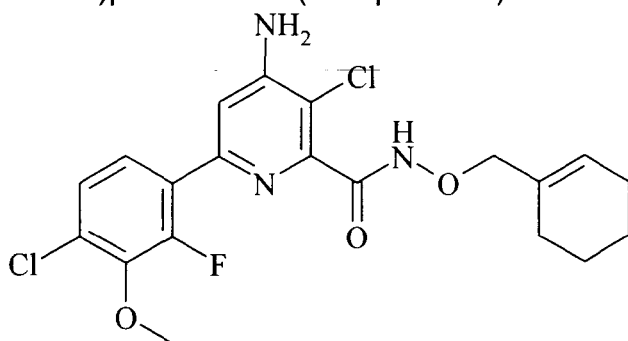
O composto do título (170 mg, 65%) foi isolado como um pó branco: p.f. 161–164°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (br s, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25–7,20 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6,39 (dd, $J = 2, 3$ Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,95 (br s, 2H), 3,98 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3475 (w), 3292 (m), 3191 (m), 2948 (w), 1670 (s), 1627 (s), 1582 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 426,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(furan-3-il-metóxi)picolinamida (Composto 43)



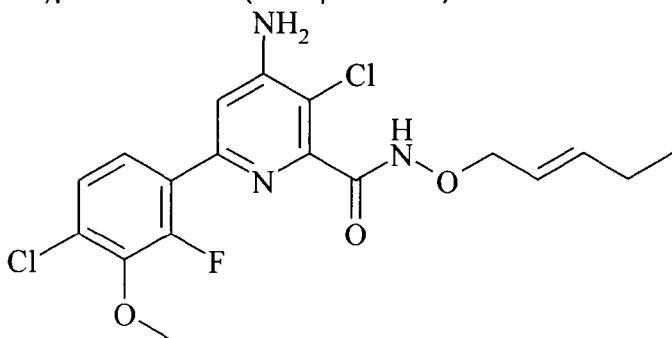
O composto do título (120 mg, 46%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 160–162°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (br s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,49–7,42 (m, 2H), 7,24 (dd, $J = 8$, 2 Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,97–4,92 (m, 4H), 3,98 (d, $J = 1$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3472 (m), 3317 (w),
 5 3267 (m), 3206 (w), 1685 (s), 1636 (m), 1590 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 426,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(ciclo-hexenil-metóxi)picolinamida (Composto 44)



10 O composto do título (150 mg, 38%) foi isolado como um pó castanho: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,77–9,63 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,86–4,35 (m, 5H), 3,99 (m, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,73–1,57 (m, 4H); IR (filme puro) 3472 (w), 3341 (m), 3218 (m), 2934 (m), 1709 (s), 1678 (s), 1626 (s), 1586 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 438,0 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

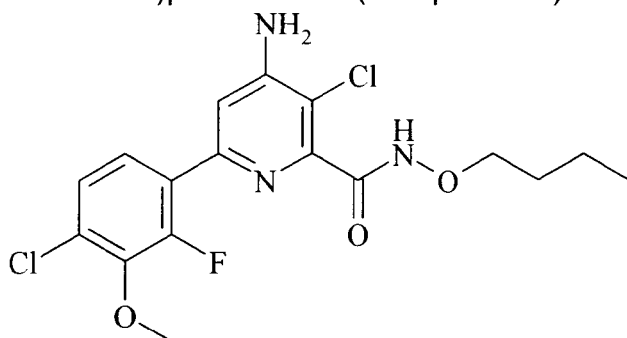
15 (*E*)-4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-pentenil-óxi)picolinamida (Composto 45)



O composto do título (300 mg, 79%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 145–147°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,81 (s, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H),
 20 7,27–7,17 (m, 2H), 5,91 (m, 1H), 5,69 (m, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,48 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 2,10 (p, $J = 7$ Hz, 2H), 1,00 (t, $J = 7$ Hz, 3H); IR (filme puro) 3480 (w), 3346 (m), 3200 (m), 2966 (m), 2937 (m), 1655 (s), 1622 (s),

1585 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 412,2 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

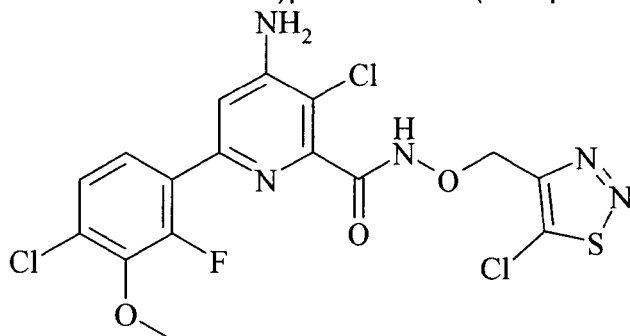
4-Amino-*N*-butóxi-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 46)



5 O composto do título (210 mg, 58%) foi isolado como um pó branco: p.f. 130–132°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,85 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,94 (br s, 2H), 4,06 (t, J = 7 Hz, 2H), 3,99 (d, J = 1 Hz, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7 Hz, 3H); IR (filme puro) 3478 (m), 3269 (m), 3188 (w), 2962 (w), 2874 (w), 1683 (s),

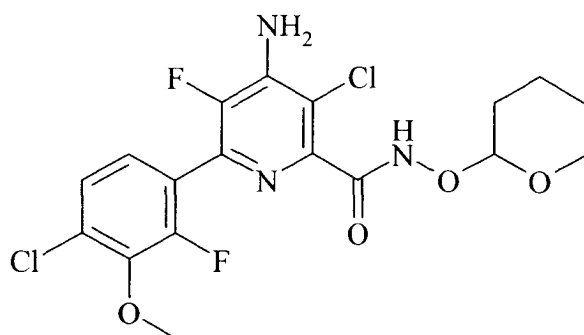
10 1623 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 402,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-*N*-((5-cloro-1,2,3-tiadiazol-4-il)metóxi)-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinamida (Composto 47)



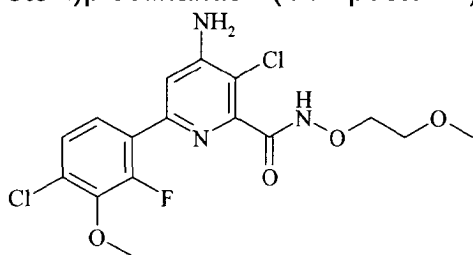
O composto do título (180 mg, 78%) foi isolado como um pó branco: p.f. 179–181°C; ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,70 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,77 (br s, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); IR (filme puro) 3455 (s), 3364 (s), 3296 (m), 3245 (m), 2996 (w), 2950 (w), 1701 (m), 1638 (m), 1587 (w) cm^{-1} ; ESIMS m/z 480,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-fluoro-*N*-(tetra-
20 hidro-2*H*-piran-2-ilóxi)picolinamida (Composto 48)



O composto do título (210 mg, 81%) foi isolado como um pó branco: p.f. 177–180°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,91 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 9, 2$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 9, 7$ Hz, 1H), 5,10 (br t, $J = 3$ Hz, 1H), 5,02 (br s, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,00 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 3,64 (m, 1H), 1,97–1,79 (m, 3H), 1,68–1,52 (m, 3H); IR (filme puro) 3419 (m), 3331 (s), 3232 (m), 2944 (m), 2868 (w), 1688 (w), 1627 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 446,0 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-metóxi-etóxi)picolinamida (Composto 49)

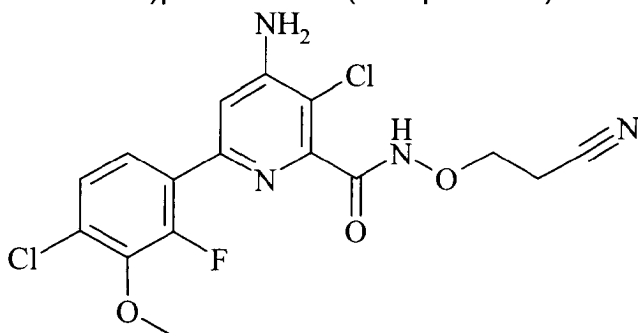


10

O composto do título (180 mg, 75%) foi isolado como um pó branco: p.f. 155–157°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,21 (br s, 1H), 7,58 (dd, $J = 9, 8$ Hz, 1H), 7,28–7,21 (m, 2H), 4,94 (br s, 2H), 4,23 (m, 2H), 3,99 (d, $J = 1$ Hz, 3H), 3,73 (m, 2H), 3,44 (s, 3H); IR (filme puro) 3434 (m), 3352 (s), 3197 (m), 2940 (m), 2894 (w), 1661 (m), 1640 (m), 1587 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 404,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

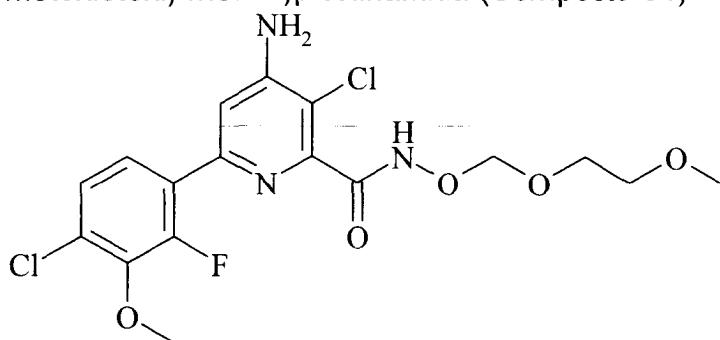
15

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-(2-cianoetóxi)picolinamida (Composto 50)



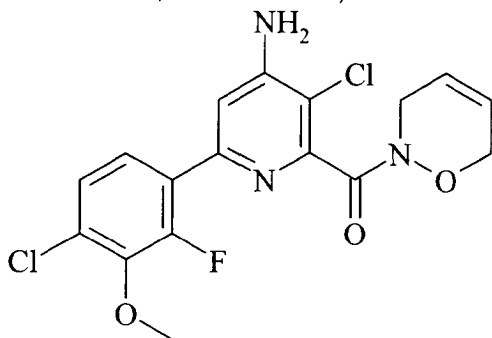
O composto do título (160 mg, 67%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 191–194°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,09 (br s, 1H), 7,54 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 2H), 4,98 (br s, 2H), 4,31 (t, J = 7 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,84 (t, J = 7 Hz, 2H); IR (filme puro) 3494 (m), 3469 (m), 3355 (s), 3231 (m), 2940 (w), 2255 (w), 1695 (m), 1628 (m), 1586 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 399,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-((2-metoxietóxi)-metóxi)picolinamida (Composto 51)



O composto do título (250 mg, 64%) foi isolado como um pó branco:
 p.f. 126–128°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,32 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9, 8 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (br s, 2H), 3,98 (d, J = 1 Hz, 3H), 3,94 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,31 (s, 3H); IR (filme puro) 3460 (m), 3343 (s), 3224 (s), 3194 (s), 2979 (m), 2939 (m), 2883 (m), 1689 (m), 1628 (m), 1586 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 434,2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

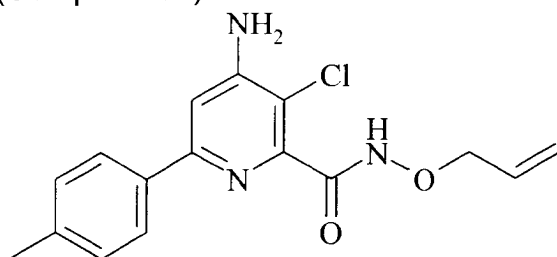
(4-Amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-2-il)(3,6-dihidro-2*H*-1,2-oxazin-2-il)metanona (Composto 52)



O composto do título (95 mg, 40%) foi isolado como um pó marrom claro: p.f. 78–81°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (dd, J = 9, 8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9, 2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,90 (br s, 2H), 4,74 (br s, 2H), 4,46 (m, 2H), 4,42 (m, 2H), 3,98 (d, J = 1 Hz, 3H); IR (filme puro) 3441 (s), 3341 (s), 3224 (m), 2943 (w), 2903 (w), 2854 (w), 1640 (s), 1591 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z

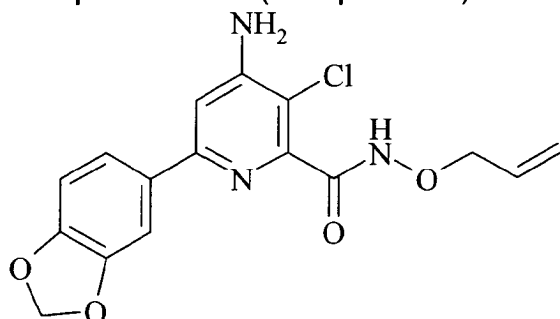
398,2 ($[M+H]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-metilfenil)picolinamida
(Composto 53)



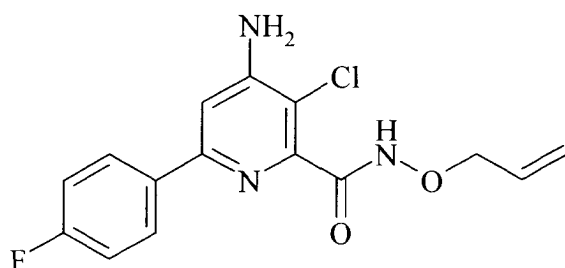
- 5 O composto do título (140 mg, 78%) foi isolado como um pó branco:
p.f. 177–179°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,03 (br s, 1H), 7,76 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,46–5,33 (m, 2H), 4,88 (br s, 2H), 4,55 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H); IR (filme puro) 3478 (m), 3347 (s), 3208 (m), 3020 (w), 2985 (w), 2925 (w), 2871 (w), 1655 (s), 1623 (s) cm^{-1} ;
10 ESIMS m/z 318,1 ($[M+H]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-il)-3-cloropicolinamida (Composto 54)



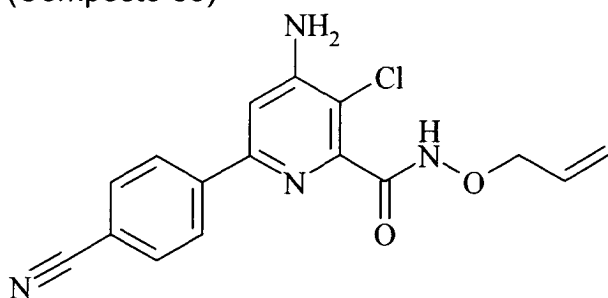
- O composto do título (140 mg, 78%) foi isolado como um pó branco:
15 p.f. 168–171°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,97 (br s, 1H), 7,39–7,34 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,15–5,98 (m, 3H), 5,46–5,34 (m, 2H), 4,87 (br s, 2H), 4,55 (d, $J = 7$ Hz, 2H); IR (filme puro) 3477 (m), 3345 (s), 3224 (m), 2926 (w), 1653 (m), 1625 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 348,1 ($[M+H]^+$).

- N*-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-fluorofenil)picolinamida
20 (Composto 55)



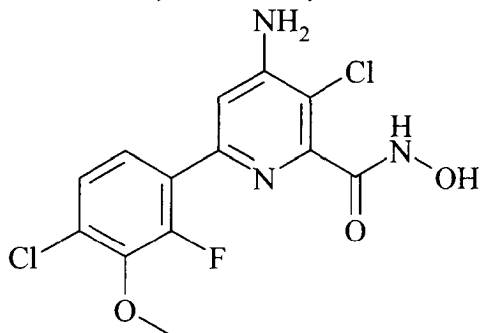
O composto do título (130 mg, 72%) foi isolado como um pó branco: p.f. 182–185°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,94 (br s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,46–5,33 (m, 2H), 4,92 (br s, 2H), 4,55 (d, J = 7 Hz, 2H); IR (filme puro) 3479 (m), 3345 (s), 3221 (s), 2986 (w), 2937 (w), 1656 (s), 1625 (s) cm^{-1} ; ESIMS m/z 322,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

N-(2-Propenilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-cianofenil)picolinamida
(Composto 56)



O composto do título (90 mg, 75%) foi isolado como um pó branco: p.f. 218–221°C; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,84 (br s, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,08 (m, 1H), 5,46–5,33 (m, 2H), 4,99 (br s, 2H), 4,56 (d, J = 6 Hz, 2H); IR (filme puro) 3470 (m), 3287 (s), 3187 (m), 2933 (w), 2227 (m), 1677 (m), 1620 (m) cm^{-1} ; ESIMS m/z 329,1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Exemplo 11. Preparo de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-*N*-hidroxipicolinamida (Composto 57)

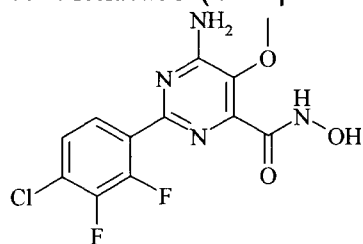


Uma solução aq a 50% de hidroxilamina (4,4 mL, 72 mmol, 50 e-

quiv) foi adicionada a uma suspensão agitada de 4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinato de metila (500 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) em 1,2-dimetoxietano (1,0 mL) a 23°C. A suspensão branca resultante foi agitada a 23°C durante 4 dias (d). A mistura de reação foi concentrada por meio de evaporação giratória para proporcionar um pó branco (500 mg, 99%): p.f. 166–169°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,19 (br s, 1H), 7,68 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,73 (br s, 2H), 6,53 (br s, 1H), 3,93 (s, 3H); IR (filme puro) 3322 (m), 2941 (w), 2878 (w), 1653 (s), 1632 (s) cm⁻¹; ESIMS *m/z* 346,2 ([*M*+*H*]⁺).

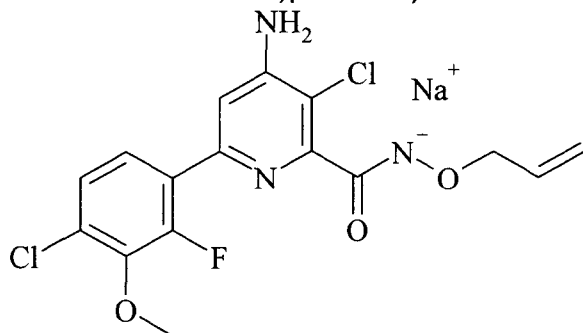
Outros compostos preparados a partir de materiais de iniciação conhecidos ou previamente descritos por meio do método do Exemplo 11 acima incluem:

6-Amino-2-(4-cloro-2, 3-difluorofenil)-*N*-hidróxi-5-metoxipirimidina-4-carboxamida (Composto 58)



O composto do título (78 mg, 81%) foi isolado como um pó acinzentado: p.f. 192–194°C; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,25 (s, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (br s, 2H), 3,76 (s, 3H); IR (filme puro) 3479 (s), 3409 (s), 3286 (m), 3159 (m), 2955 (w), 2853 (w), 1690 (s), 1639 (s) cm⁻¹; ESIMS *m/z* 328,9 ([*M*-*H*]⁻).

Exemplo 12. Preparo de 2-propenilóxi(4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)picolinoil)amida de sódio (Composto 59)



NaH (dispersão a 60% em óleo mineral; 33 mg, 0,82 mmol, 1,05

equiv) foi adicionado a uma solução agitada de *N*-(alilóxi)-4-amino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metóxi-fenil)picolinamida (300 mg, 0,78 mmol, 1,0 equiv) em THF (7,8 mL) a 23°C. A mistura acinzentada vigorosamente borbulhante foi agitada a 23°C durante 1 h. A solução castanho claro homogênea resultante foi concentrada via evaporação giratória. O resíduo foi transformado em pasta em hexano e filtrado a vácuo para proporcionar um pó acinzentado (260 mg, 81%): p.f. 236–240°C dec; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,59 (dd, *J* = 9, 8 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 9, 2 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,01 (m, 1H), 5,18 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,92 (d, *J* = 1 Hz, 3H).

10 Exemplo 13. Avaliação de atividade herbicida pós-emergência geral

Sementes ou mudas da espécie de planta desejada foram plantadas em mistura para plantio Sun Gro MetroMix[®] 360 a qual tem, tipicamente, um pH de 6,0 a 6,8 e um teor de matéria orgânica de 30 por cento, em vasos de plástico com uma área de superfície de 64 centímetros quadrados (cm²). Quando requerido para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram crescidas durante 7-21 dias (d) em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 15 horas (h), o qual foi mantido a 23-29 °C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de haleto de metal overheat de 1000 Watts, conforme necessário. As plantas foram empregadas para testagem quando elas atingiram o estágio da primeira ou segunda folha verdadeira.

Uma quantidade pesada, determinada pela maior taxa a ser testada, de cada composto de teste foi dissolvida em 4 mL de uma mistura a 97:3 volume por volume (v/v) de acetona e sulfóxido de dimetila (DMSO) para obter soluções de estoque concentradas. Se o composto de teste não dissolve prontamente, a mistura foi aquecida e/ou submetida ao ultrassom. As soluções de estoque concentradas obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo mineral Atplus 411F e tensoativo Triton[®] X-155 em uma proporção de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter soluções para pulverização contendo as

- maiores taxas de aplicação. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por meio de diluição serial de 12 mL da solução com alta taxa em uma solução contendo 2 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e DMSO e 10 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo mineral Atplus 411F e tensoativo Triton® X-155 em uma proporção de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da alta taxa. Requisitos quanto ao composto são baseados em um volume de aplicação de 12 mL em uma taxa de 187 litros por hectare (L/ha). Compostos formulados foram aplicados ao material vegetal com um pulverizador Overhead Mandel Track equipado com bocais 8002E calibrados para distribuir 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metros quadrados (m²) em uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de canopia da planta. Plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o "blank" de solvente.
- As plantas tratadas e plantas de controle foram colocadas em uma estufa conforme descrito acima e aguadas por meio de subirrigação para impedir lavagem dos compostos de teste. Após 14 d, a condição das plantas de teste, quando comparado com aquela das plantas não tratadas, foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento, onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 correspondem à morte completa.

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

Tabela 1. Atividade herbicida pós-emergência

Composto	Taxa (g ai/ha)	ZEAMX	ABUTH	CHEAL	POLCO
		Dano visual %			
1	70	0	100	100	100
2	70	10	100	100	100
3	140	0	100	100	100
4	140	0	100	100	100
5	35	0	100	100	100
6	70	0	100	100	100
7	35	25	100	100	100

Composto	Taxa (g ai/ha)	ZEAMX	ABUTH	CHEAL	POLCO
		Dano visual %			
8	70	0	100	100	100
9	140	25	95	100	80
10	140	15	100	85	15
11	140	20	40	100	100
12	70	0	100	100	100
13	70	0	100	100	100
14	70	15	100	100	100
15	70	10	100	100	100
16	70	10	100	100	95
17	70	10	100	100	100
18	140	5	100	100	100
19	35	25	85	100	85
20	70	25	100	95	100
21	140	0	100	95	95
22	35	10	100	100	100
23	70	15	100	100	100
24	70	50	90	95	80
25	8,75	60	90	100	100
26	140	0	95	100	95
27	280	0	35	100	100
28	35	25	100	100	NT
29	35	50	100	100	100
30	70	50	100	100	100
31	70	5	100	100	100
32	35	10	100	100	100
33	70	10	100	100	100
34	280	20	65	100	100
35	140	20	100	100	90
36	35	25	100	100	NT

Composto	Taxa (g ai/ha)	ZEAMX	ABUTH	CHEAL	POLCO
		Dano visual %			
37	17,5	25	100	100	100
38	35	35	100	100	100
39	17,5	45	100	100	100
40	140	20	95	100	100
41	70	5	100	100	100
42	70	15	100	100	100
43	140	30	95	100	100
44	140	5	98	98	100
45	140	30	100	100	100
46	70	25	100	100	100
47	17,5	35	100	100	NT
48	140	0	100	100	100
49	280	0	100	100	100
50	280	10	100	100	90
51	35	35	100	100	100
52	35	20	100	90	100
57	17,5	0	90	95	95
58	280	0	90	100	100
59	70	10	100	95	85

NT = Não testado

ZEAMX = milho (*Zea mays*)

CHEAL = lambsquarters (*Chenopodium album*)

ABUTH = velvetleaf (*Abutilon theophrasti*)

5 POLCO = trigo sarraceno silvestre (*Polygonum convulvulus*)

g ai/ha = gramas de ingrediente ativo por hectare

Exemplo 14: Avaliação de atividade herbicida pós-emergência em milho

10 Sementes de milho e a espécie de erva daninha desejada foram plantadas em uma mistura para plantio Sun Gro MetroMix® 360 a qual tem, tipicamente, um pH de 6,0 a 6,8 e um teor de matéria orgânica de 30 por cento,

em vasos de plástico com uma área de superfície de 95 cm². Quando requerido para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram crescidas durante 7-21 d em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 15 h o qual foi mantido a 23-29°C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de haleto de metal overhead de 1000 Watts, conforme necessário. As plantas de milho foram utilizadas para testagem quando elas atingiram o estágio de segunda folha verdadeira. As espécies de erva daninha foram utilizadas no estágio de primeira ou segunda folha verdadeira.

Uma quantidade pesada, determinada pela maior taxa a ser testada, de cada composto de teste foi dissolvida em 4 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e DMSO para obter soluções de estoque concentradas. Se o composto de teste não dissolve prontamente, a mistura foi aquecida e/ou submetida ao ultrassom. As soluções de estoque concentradas obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, Concentrado de óleo mineral Atplus 411F e tensoativo Triton® X-155 em uma proporção de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter soluções para pulverização contendo as maiores taxas de aplicação. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por meio de diluição serial de 12 mL da solução de alta taxa em uma solução contendo 2 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e DMSO e 10 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, Concentrado de óleo mineral Atplus 411F e tensoativo Triton X-155 em uma proporção de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da alta taxa. Requisitos quanto ao composto são baseados em um volume de aplicação de 12 mL em uma taxa de 187 L/ha. Compostos formulados foram aplicados ao material vegetal com um pulverizador overhead Mandel Track equipado com bocais 8002E calibrados para distribuir 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 m² em uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de canopia da planta. Plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o "blank" de solvente.

As plantas tratadas e plantas de controle foram colocadas em uma

estufa conforme descrito acima e aguadas por meio de subirrigação para impedir lavagem dos compostos de teste. Após 21 d, a condição das plantas de teste, quando comparado com aquela das plantas não tratadas, foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento, onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 correspondem à morte completa.

- 5 Aplicando a análise proibitiva bem aceita, conforme descrito por J. Berkson em *Journal of the American Statistical Society* **1953**, 48, 565 e por D. Finney em "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), os dados acima podem ser usados para calcular os valores de GR₂₀ e GR₈₀, os quais são
- 10 definidos como fatores de redução de crescimento que correspondem à dose eficaz de herbicida requerida para matar ou controlar 20 por cento ou 80 por cento, respectivamente, de uma planta alvo.

Alguns dos compostos testados, espécies de plantas testadas e resultados são fornecidos na Tabela 2.

15 **Tabela 2.** Atividade herbicida pós-emergência em milho

Composto	ZEAMX	CASOB	POLCO	AMARE	CHEAL
	GR ₂₀ (g ai/ha)	GR ₈₀ (g ai/ha)			
1	> 35	8,75	< 4	14	< 4
2	> 35	17	6	< 4	< 4
3	> 35	5	< 4	5	< 4

ZEAMX = milho (*Zea mays*)

CASOB = fedegoso (*Casia obtusifolia*)

POLCO = trigo sarraceno silvestre (*Polygonum convulvulus*)

AMARE = caruru, redroot (*Amaranthus retroflexus*)

- 20 CHEAL = lambsquarters (*Chenopodium album*)

Exemplo 15: Avaliação de atividade herbicida pós-emergência em Beterraba sacarínica

- 25 Sementes de beterraba sacarínica e a espécie de erva daninha desejada foram plantadas em uma mistura para plantio Sun Gro MetroMix® 360 a qual tem, tipicamente, um pH de 6,0 a 6,8 e um teor de matéria orgânica de 30 por cento, em vasos de plástico com uma área de superfície de 95 cm². Quando requerido para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento

com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram crescidas durante 15-28 d em uma estufa com um fotoperíodo aproximado de 15 h o qual foi mantido a 23-29 °C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de haleta de metal overhead de 1000 Watts, conforme necessário. As plantas de beterraba sacarínica foram utilizadas para testagem quando elas atingiram o estágio da terceira ou quarta folha verdadeira. As espécies de erva daninha foram utilizadas no estágio da quarta folha verdadeira.

10 A quantidade pesada, determinada pela maior taxa a ser testada, de cada composto de teste foi dissolvida em 4 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e DMSO para obter soluções de estoque concentradas. Se o composto de teste não dissolve prontamente, a mistura foi aquecida e/ou submetida ao ultrassom. As soluções de estoque concentradas obtidas foram diluídas com 20
15 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água e concentrado de óleo mineral Agri-Dex, em uma proporção de 16,7:82,1:1,25 v/v para obter soluções para pulverização contendo as maiores taxas de aplicação. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por meio de diluição serial de 12 mL da solução de alta taxa em uma solução contendo 2 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e
20 DMSO e 10 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água e concentrado de óleo mineral Agri-Dex, em uma proporção de 16,7:82,1:1,25 v/v para obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da alta taxa. Requisitos quanto ao composto são baseados em um volume de aplicação de 12 mL em uma taxa de 187 L/ha. Compostos formulados foram aplicados ao material vegetal com um pulverizador overhead Mandel Track equipado com bocais 8002E calibrados para distribuir 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 m² em uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de canopia da planta. Plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o "blank" de solvente.

30 As plantas tratadas e plantas de controle foram colocadas em uma estufa conforme descrito acima e aguadas por meio de subirrigação para impedir lavagem dos compostos de teste. Após 21 d, a condição das plantas de tes-

te, quando comparado com aquela das plantas não tratadas, foi determinada visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento, onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 correspondem à morte completa.

- Aplicando a análise proibitiva bem aceita, conforme descrito por J. Berkson em *Journal of the American Statistical Society* **1953**, 48, 565 e por D. Finney em "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), os dados acima podem ser usados para calcular os valores de GR₂₀ e GR₈₀, os quais são definidos como fatores de redução de crescimento que correspondem à dose eficaz de herbicida requerida para matar ou controlar 20 por cento ou 80 por cento, respectivamente, de uma planta alvo.

Alguns dos compostos testados, espécies de plantas testadas e resultados são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3. Atividade herbicida pós-emergência em Beterraba sacarínica

Composto	BEAVA	CHEAL	LAMPU
	GR ₂₀	GR ₈₀	
2	>35	21,5	<4,38
4	>140	<8,75	<4,38
30	>140	<8,75	<4,38
31	>140	<8,75	NT
41	136	30	<4,38

BEAVA = beterraba sacarínica (*Beta vulgaris*)

- 15 CHEAL = lambsquarters (*Chenopodium album*)

LAMPU = deadnettle púrpura (*Lamium purpureum*)

Exemplo 16: Avaliação de atividade herbicida pós-emergência em colza (Canola)

- Sementes de colza (canola) e a espécie de erva daninha desejada foram plantadas em uma mistura para plantio Sun Gro MetroMix® 360 a qual tem, tipicamente, um pH de 6,0 a 6,8 e um teor de matéria orgânica de 30 por cento, em vasos de plástico com uma área de superfície de 95 cm². Quando requerido para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram crescidas durante 15-28 d em uma estufa com um fotoperíodo aproxima-

do de 15 h o qual foi mantido a 23-29°C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de halógeno de metal overhead de 1000 Watts, conforme necessário. As plantas de colza (canola) foram utilizadas para
5 testagem quando elas atingiram o estágio da terceira ou quarta folha verdadeira. As espécies de erva daninha foram utilizadas no estágio da quarta folha verdadeira.

A quantidade pesada, determinada pela maior taxa a ser testada, de cada composto de teste foi dissolvida em 4 mL de uma mistura a 97:3 v/v de
10 acetona e DMSO para obter soluções de estoque concentradas. Se o composto de teste não dissolve prontamente, a mistura foi aquecida e/ou submetida ao ultrassom. As soluções de estoque concentradas obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água e concentrado de óleo mineral Agri-Dex, em uma proporção de 16,7:82,1:1,25 v/v para obter soluções
15 para pulverização contendo as maiores taxas de aplicação. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por meio de diluição serial de 12 mL da solução de alta taxa em uma solução contendo 2 mL de uma mistura a 97:3 v/v de acetona e DMSO e 10 mL de uma mistura aquosa contendo acetona, água e concentrado de óleo mineral Agri-Dex crop, em uma proporção de 16,7:82,1:1,25 v/v para
20 obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da alta taxa. Requisitos quanto ao composto são baseados em um volume de aplicação de 12 mL em uma taxa de 187 L/ha. Compostos formulados foram aplicados ao material vegetal com um pulverizador overhead Mandel Track equipado com bocais 8002E calibrados para distribuir 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 m² em uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura média de canopia da planta. Plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o
25 "blank" de solvente.

As plantas tratadas e plantas de controle foram colocadas em uma estufa conforme descrito acima e regadas por meio de subirrigação para impedir lavagem dos compostos de teste. Após 21 d, a condição das plantas de teste, quando comparado com aquela das plantas não tratadas, foi determinada
30 visualmente e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento, onde 0 corres-

ponde a nenhum dano e 100 correspondem à morte completa.

Aplicando a análise proibitiva bem aceita, conforme descrito por J. Berkson em *Journal of the American Statistical Society* **1953**, 48, 565 e por D. Finney em "*Probit Analysis*" Cambridge University Press (1952), os dados acima podem ser usados para calcular os valores de GR₂₀ e GR₈₀, os quais são definidos como fatores de redução de crescimento que correspondem à dose eficaz de herbicida requerida para matar ou controlar 20 por cento ou 80 por cento, respectivamente, de uma planta alvo.

Alguns dos compostos testados, espécies de plantas testadas e resultados são fornecidos na Tabela 4.

Tabela 4. Atividade herbicida pós-emergência em colza (Canola)

Composto	BRSNW	CHEAL	LAMPU
	GR ₂₀	GR ₈₀	
2	>70	22	<4,38
4	>140	11	<4,38
1	>70	<8,75	<4,38
30	>70	<8,75	<4,38
39	>70	49	<8,75
48	>70	18	<4,38

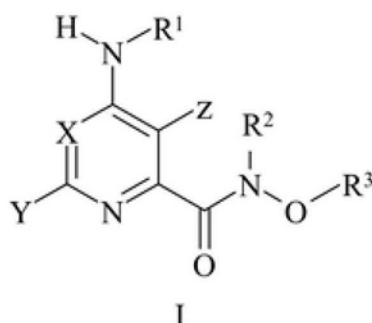
BRSNW = colza (canola) (*Brassica napus*)

CHEAL = lambsquarters (*Chenopodium album*)

LAMPU = deadnettle púrpura (*Lamium purpureum*)

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula I:



5 na qual

X representa CH, CF ou N;

Y representa halogênio, C₃-C₈ cicloalquila ou fenila substituída por 1 – 4 substituintes independentemente selecionados dentre halogênio, C₁-C₃ alquila, C₁-C₃ alcóxi, ciano ou onde dois substituintes adjacentes são tomados juntos como -OCH₂O-;

Z representa halogênio, C₁-C₃ alcóxi ou C₂-C₄ alquenila;

R¹ representa H;

R² representa H, C₁-C₃ alquila ou C₂-C₄ acila; e

R₃ representa H, C₁-C₈ alquila, C₁-C₈ alcóxi-(C₁-C₈)-alquila, C₂-C₈ cianoalquila, C₂-C₈ acila, C₂-C₈ alquenila, C₅-C₈ cicloalquenila, C₂-C₈ haloalquenila, C₂-C₈ alquinila, fenila, C₁-C₃ alquiltiazol substituído por halogênio ou não substituído, C₁-C₃ alquilfuranil, C₁-C₃ alquiltiadiazol substituído por halogênio, tetrahidropiranila substituída por 4 substituintes selecionados dentre C₁-C₃ alcóxi e C₁-C₃ alcóxi-(C₁-C₃)-alquila ou não substituída, tetrahidrofuranila, C₁-C₃ alquil-(C₁-C₃)-cicloalquila, C₁-C₃ alquil-(C₁-C₆)-cicloalquenila, benzila substituída por halogênio, C₁-C₃ alquila ou C₁-C₃ alcóxi ou não substituída ou R² e R³, junto com os átomos de O e N aos quais estão unidos, formam um anel de 5 a 7 elementos não substituído.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X representa CH ou N.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Y representa fenila substituída.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que Z representa halogênio ou metóxi.

5. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R¹ e R² representam hidrogênio.

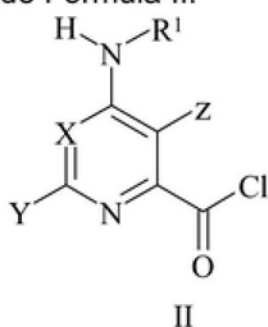
5 6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ representa C₁-C₄ alquila, C₂-C₆ alquenila ou benzila não substituída ou *para*-substituída.

7. Composição herbicida, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1, em uma mistura com um adjuvante ou
10 veículo agricolamente aceitável.

8. Método para controle de vegetação indesejável, caracterizado pelo fato de que compreende contato da vegetação ou local da mesma com ou aplicação ao solo para prevenir a emergência de vegetação, de uma
15 quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1.

9. Método para controle pós-emergência seletivo de vegetação indesejável na presença de milho, canola ou beterraba sacarínica, caracterizado pelo fato de que compreende a aplicação de uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1, ou de uma composição herbicida, como definida na reivindicação 7, à referida vegetação indesejável.

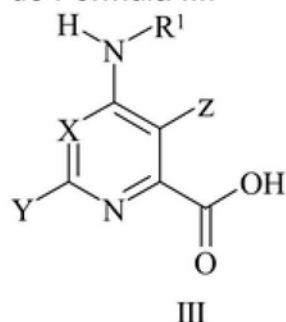
10. Processo para produção de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o
25 tratamento de um composto de Fórmula II:



na qual

X, Y, Z, R¹, R² e R³ são definidos na reivindicação 1, com uma hidroxilamina NHR²OR³ ou seu ácido conjugado, tipicamente o sal cloridrato, na presença de uma base.

11. Processo para produção de um composto de Fórmula I, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende o tratamento de um composto de Fórmula III:



na qual

- X, Y, Z, R¹, R² e R³ são definidos na reivindicação 1, sequencialmente com um agente de ativação e uma hidroxilamina NHR²OR³ ou seu ácido conjugado, tipicamente o sal cloridrato e, opcionalmente, uma base.