



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

(21) **PI0709204-0 A2**

(22) Data de Depósito: 19/03/2007
(43) Data da Publicação: 28/06/2011
(RPI 2112)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 491/04 2006.01

(54) Título: **COMPOSTOS ENAMINO(TIO)CARBONILA BICÍCLICOS**

(30) Prioridade Unionista: 31/03/2006 DE 10 2006 015 456.8

(73) Titular(es): BAYER CROPSCIENCE AG

(72) Inventor(es): Christian Arnold, Erich Sanwald, Leonardo Pitta, Michael Edmund Beck, Olga Malsam, Peter Jeschke, Ralf Nauen, Robert Velten, Thomas Schenke, Udo Reckmann, Ulrich Görgens

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

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007002393 de 19/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/115647 de 18/10/2007

(57) Resumo: COMPOSTOS ENAMINO(TIO)CARBONILA BICÍCLICOS. O presente pedido refere-se a novos compostos de enamino(tio) carbonila bicíclicos, processos para a sua produção e seu uso para combater parasitas animais, principalmente artrópodes, especialmente insetos.

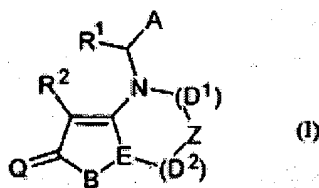
Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "COMPOSTOS ENAMINO(TIO)CARBONILA BICÍCLICOS".

A presente invenção refere-se a novos compostos de enamino (tio)carbonila bicíclicos, processos para a sua produção e seu uso para comba-
5 ter parasitas animais, principalmente artrópodes, especialmente insetos.

A síntese de sistemas de enamino carbonila bicíclicos especiais é conhecida (compare, por exemplo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Good, R. H. e outros, J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1972), (19), 2441-2445; Jones, G., Phipps.
10 J. R. J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999) (1975), (20), 458-461; 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Good, R. H. e outros Tetrahedron Lett. (1972), 7, 609-612; 3-acetil-5,6,7,7a-tetrahidro-6,6-dimetil-furo[3,2-b]piridin-2-ona: Brown, R. F. C. e outros Australian J. Chem. (1967), 20, 2485-97; 6,6a-dihidro-4-[2-(fenil ou hetaril)
15 etil]-2H-furo[3,2-b]pirrol-2,5(4H)-diona: Lee, Y. S. e outros, Synth. Commun. (1997), 27, 2799-2812).

Até agora, não são conhecidos compostos enamino(tio)carbonila bicíclicos e seu uso como agentes para combater parasitas animais, principal-
mente de artrópodes, especialmente insetos.

20 Desenvolveram-se compostos da fórmula (I)



na qual

A representa um radical arila ou radical heterociclila eventual-
mente substituído ou um radical hetarila da série piridila, pirimidinila, pirida-
zinila, pirazinila, triazinila, pirazolila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila,
25 tiadiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirrolila, furanila, tiazolila, triazolila, as
quais são eventualmente substituídas por flúor, cloro, bromo, iodo, ciano,
nitro, C₁-C₄-alquila (a qual é eventualmente substituída por flúor e/ou cloro),
C₁-C₃-alquiltio (o qual é eventualmente substituído por flúor e/ou cloro) ou

C₁-C₃-alquilsulfonila (a qual é eventualmente substituída por flúor e/ou cloro),

B representa em cada caso oxigênio, enxofre, enxofre eventualmente substituído ou metileno,

E representa CH, C-alquila ou nitrogênio,

5 D¹-Z-D² como grupo junto com os átomos que os liga, forma um anel com cinco, seis ou sete membros, contendo eventualmente um ou mais heteroátomos e eventualmente substituído,

R¹ representa hidrogênio ou alquila,

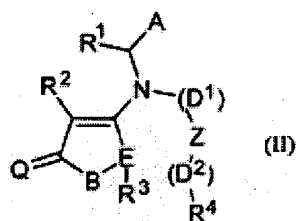
10 R² representa em cada caso hidrogênio, alquila, cicloalquila, halogenoalquila, nitro, ciano, formila, carboxila, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, halogenoalquilcarbonila, halogênio,

Q representa oxigênio ou enxofre.

Além disso, foi verificado, que os novos compostos enamino-(tio)carbonila bicíclicos substituídos da fórmula (I) são obtidos, quando

15 a) de acordo com o método de preparação 1

Compostos da fórmula geral (II)



na qual

Z representa preferivelmente metileno eventualmente substituído,

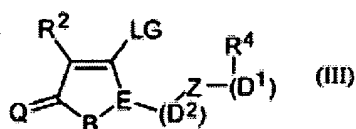
20 R³ representa preferivelmente hidrogênio ou halogênio produzido in situ, por exemplo, bromo,

R⁴ representa preferivelmente um grupo de partida adequado, por exemplo, halogênio ou representa hidrogênio e

25 A, B, E, R¹, R², D¹, D², Q têm o significado mencionado mais acima, são intramolecularmente ciclizados na presença de um agente auxiliar de reação básico adequado e eventualmente na presença de um diluente adequado ou em que

b) de acordo com o método de preparação 2

Compostos da fórmula geral (III)



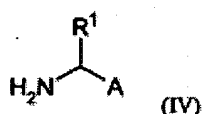
na qual

Z representa preferivelmente metileno eventualmente substituído,

5 LG representa um grupo de partida adequado, tal como um radical amino secundário, hidróxi, alcóxi ou alquiltio,

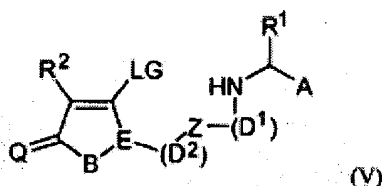
B, E, R², D¹, D², Q têm o significado mencionado mais acima,

R⁴ representa um grupo de partida adequado, por exemplo, halogênio, são reagidos, em um primeiro estágio de reação, com compostos da fórmula geral (IV)



10 na qual

A e R¹ têm o significado mencionado mais acima, na presença de um agente auxiliar de reação básico adequado e eventualmente na presença de um diluente adequado para compostos da fórmula geral (V)



na qual

15 Z representa preferivelmente metileno eventualmente substituído,

LG representa um grupo de partida adequado, tal como um radical amino secundário, hidróxi, alcóxi ou alquiltio,

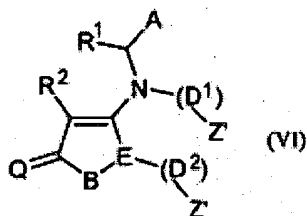
A, B, E, R¹, R², D¹, D², Q têm o significado mencionado mais acima e em seguida, esses são intramolecularmente ciclizados em um segundo estágio de reação, na presença de um agente auxiliar de reação ácido adequado e eventualmente na presença de um diluente adequado ou em

20

que

c) de acordo com o método de preparação 3

Compostos da fórmula geral (VI)



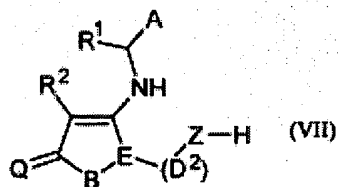
na qual

5 Z' representa preferivelmente uma ligação carbono-carbono insaturada,

A, B, E, R¹, R², D¹, D², Q têm o significado mencionado mais acima, são reagidos na presença de um catalisador adequado e eventualmente na presença de um diluente adequado ou em que

10 d) de acordo com o método de preparação 4

Compostos da fórmula geral (VII)



na qual

Z representa preferivelmente um átomo de halogênio da série oxigênio, enxofre, nitrogênio,

15 A, B, R¹, R², D¹, D², Q têm o significado mencionado mais acima, são reagidos com compostos da fórmula geral (VIII) ou (IX)

H-CO-R' (VIII) ou

(-O-CHR'-)_n (IX),

na qual

20 R' representa hidrogênio ou C₁-C₄-alquila,

n representa ≤ 3, eventualmente na presença de um agente auxiliar de reação ácido e eventualmente na presença de um diluente.

Finalmente, foi verificado, que os novos compostos da fórmula (I) possuem propriedades biológicas fortemente pronunciadas e são principalmente adequados para o combate de parasitas animais, especialmente insetos, aracnídeos e nematódios, que são encontrados na agricultura, nas florestas, na proteção de alimentos armazenados e de material, bem como no setor higiênico.

Dependendo da natureza dos substituintes, os compostos da fórmula (I) podem estar eventualmente presentes como isômeros geométricos e/ou como isômeros opticamente ativos ou misturas de isômeros correspondentes em diferente composição. A invenção refere-se tanto aos isômeros puros, quanto também às misturas de isômeros.

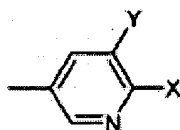
Os compostos de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (I).

Substituintes ou âmbitos preferidos dos radicais citados nas fórmulas mencionadas acima e abaixo são esclarecidos a seguir.

A representa preferivelmente tetrahidrofurila ou pirid-3-ila, que é eventualmente substituída na posição 6 por halogênio, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-halogenoalquila, pirimidin-5-ila, que é eventualmente substituída na posição 2 por halogênio ou C₁-C₄-alquila, 1H-pirazol-4-ila, eventualmente substituída na posição 1 por C₁-C₄-alquila e na posição 3 por halogênio, 1H-pirazol-5-ila, eventualmente substituída na posição 3 por halogênio ou C₁-C₄-alquila, isoxazol-5-ila, eventualmente substituída na posição 3 por halogênio ou C₁-C₄-alquila, 1,2,4-oxadiazol-5-ila, eventualmente substituída na posição 3 por halogênio ou C₁-C₄-alquila, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila, 1,3-tiazolil-5-ila, eventualmente substituída na posição 2 por halogênio ou C₁-C₄-alquila.

Além disso,

A representa preferivelmente um radical



no qual

X representa halogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalquila,

Y representa halogênio, C₁-C₄-alquila, C₁-C₄-halogenoalquila, C₁-C₄-halogenoalcóxi, azido e ciano, de modo especial,

A representa um radical da série 5,6-difluor-pirid-3-ila, 5-cloro-6-fluor-pirid-3-ila, 5-bromo-6-fluor-pirid-3-ila, 5-iodo-6-fluor-pirid-3-ila, 5-fluor-6-cloro-pirid-3-ila, 5,6-dicloro-pirid-3-ila, 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ila, 5-iodo-6-cloro-pirid-3-ila, 5-fluor-6-bromo-pirid-3-ila, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ila, 5,6-dibromo-pirid-3-ila, 5-fluor-6-iodo-pirid-3-ila, 5-cloro-6-iodo-pirid-3-ila, 5-bromo-6-iodo-pirid-3-ila, 5-metil-6-fluor-pirid-3-ila, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ila, 5-metil-6-bromo-pirid-3-ila, 5-metil-6-iodo-pirid-3-ila, 5-difluormetil-6-fluor-pirid-3-ila, 5-difluormetil-6-cloro-pirid-3-ila, 5-difluormetil-6-bromo-pirid-3-ila, 5-difluormetil-6-iodo-pirid-3-ila.

B representa preferivelmente oxigênio ou metileno.

D¹-Z-D² como grupo, representa preferivelmente um grupo C₂-C₄-saturado ou insaturado eventualmente substituído por halogênio, oxo, hidróxi, C₁-C₄-alquila ou C₁-C₄-alquilenos, no qual eventualmente um átomo de carbono pode ser substituído por um heteroátomo da série oxigênio, enxofre ou nitrogênio.

R¹ representa preferivelmente hidrogênio.

R² representa preferivelmente hidrogênio, alquila ou halogênio (em que halogênio representa especialmente flúor ou cloro).

Q representa preferivelmente oxigênio,

A representa de modo particularmente preferido, um radical da série 6-cloro-pirid-3-ila, 6-bromo-pirid-3-ila, 6-metil-pirid-3-ila, 6-trifluormetil-pirid-3-ila, 2-metil-pirimidin-5-ila, 2-cloro-pirimidin-5-ila, 1H-pirazol-4-ila, que é eventualmente substituído na posição 1 por metila, etila e na posição 3 por cloro, 1H-pirazol-5-ila, 3-metil-1-pirazol-5-ila, 2-bromo-1,3-tiazol-5-ila, 2-cloro-1,3-tiazol-5-ila, isoxazol-5-ila, que é eventualmente substituído na posição 3 por metila, etila, cloro ou bromo, 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-ila, 1-metil-1,2,4-triazol-3-ila, 1,2,5-tiadiazol-3-ila.

A representa, além disso, de modo particularmente preferido, um radical da série 5-fluor-6-cloro-pirid-3-ila, 5,6-dicloro-pirid-3-ila, 5-bromo-6-

cloro-pirid-3-ila, 5-flúor-6-bromo-pirid-3-ila, 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ila, 5,6-dibromo-pirid-3-ila, 5-metil-6-cloro-pirid-3-ila, 5-metil-6-iodo-pirid-3-ila ou 5-difluor-metil-6-cloro-pirid-3-ila.

B representa de modo particularmente preferido um grupo C₂-C₃-
 5 saturado ou insaturado eventualmente substituído por C₁-C₂-alquila ou C₁-C₂-
 -alquilenos, no qual um átomo de carbono pode ser substituído por um hete-
 roátomo da série oxigênio, enxofre ou nitrogênio, representa especialmente
 -CH₂-CH₂-, -HC=CH-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=CH₂)-CH₂-, -CH₂-CO-CH₂-,
 -CH₂-CH(OH)-CH₂-, -CH₂-CF₂-CH₂-, -CH₂-CHF-CH₂-, -CH₂-CHCl-CH₂-, -CH=
 10 CH-CH₂-, -CCH₂-H=, -H₂-CH₂-CH(OH)-, -CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-
 CH₂-, -H₂-H=CH-CH₂-, -H₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂-
 CH₂-N(CH₃)- ou CH₂-S-CH₂-

R¹ representa de modo particularmente preferido hidrogênio.

R² representa de modo particularmente preferido em cada caso
 15 hidrogênio, flúor ou cloro.

Q representa de modo particularmente preferido oxigênio.

A representa de modo muito particularmente preferido um radical
 da série 6-cloro-pirid-3-ila, 6-bromo-pirid-3-ila, 2-cloro-pirimid-5-ila, 5-flúor-6-
 cloro-pirid-3-ila, 5,6-dicloro-pirid-3-ila, 5-flúor-6-bromo-pirid-3-ila, 2-cloro-1,3-
 20 tiazol-5-ila.

B representa de modo muito particularmente preferido oxigênio.

D¹-Z-D² como grupo, representa de modo muito particularmente
 preferido -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(=CH₂)-CH₂-, -CH₂-C(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH₂-
 CH₂-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-CHF-CH₂-,
 25 -CH₂-CHCl-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH= ou -CH₂-CH₂-CH(OH)-.

R¹ representa de modo muito particularmente preferido hidrogênio.

R² representa de modo muito particularmente preferido hidrogênio.

Q representa de modo muito particularmente preferido hidrogênio.

Em um grupo destacado de compostos da fórmula (I),

30 D¹-Z-D² representa -CH₂-CH₂-.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),

D¹-Z-D² representa -HC=CH-.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{CH}_2)-\text{CH}_2-$.

5 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$.

10 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-$.

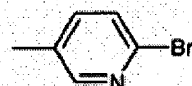
15 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CHF}-\text{CH}_2-$.

Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I),
 D^1-Z-D^2 representa $-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CH}_2-$.

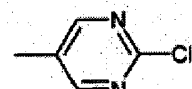
20 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A
 representa 6-cloro-piridin-3-ila,



Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A
 representa 6-bromo-piridin-3-ila,

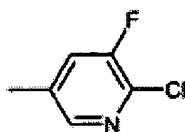


Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A
 representa 2-cloro-pirimidin-5-ila,

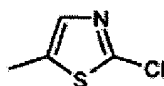


25 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A

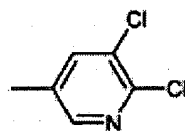
representa 5-flúor-6-cloro-pirid-3-ila,



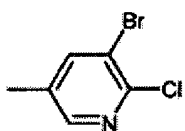
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ila,



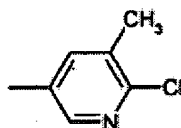
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A
5 representa 5,6-dicloro-pirid-3-ila



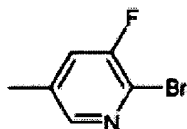
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ila



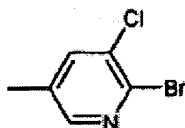
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ila



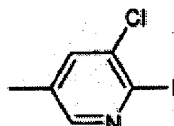
10 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 5-flúor-6-bromo-pirid-3-ila



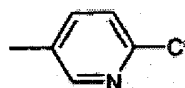
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ila



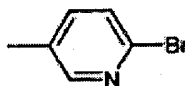
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), A representa 5-cloro-6-iodo-pirid-3-ila



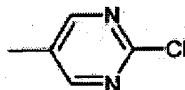
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R¹ e R² representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 6-cloro-pirid-3-ila,



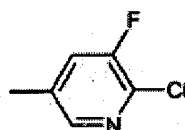
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R¹ e R² representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 6-bromo-pirid-3-ila,



Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R¹ e R² representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 2-cloro-pirimidin-5-ila,

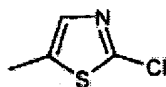


Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R¹ e R² representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-flúor-6-cloro-pirid-3-ila,

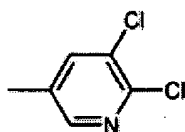


Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R¹ e R² representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio,

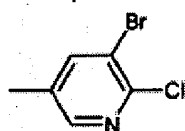
gênio, A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ila



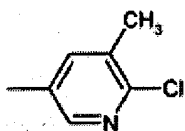
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ila



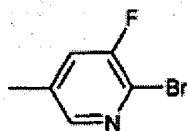
- 5 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ila



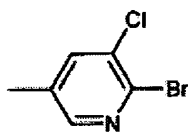
- 10 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ila



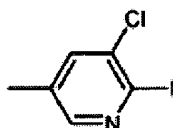
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-flúor-6-bromo-pirid-3-ila



- 15 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ila



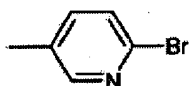
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-cloro-6-iodo-pirid-3-ila



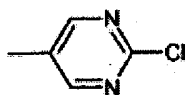
- 5 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 6-cloro-pirid-3-ila,



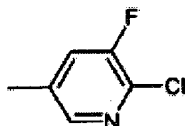
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 6-bromo-pirid-3-ila,



- 10 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 2-cloro-pirimidin-5-ila,

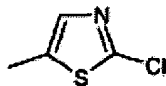


- 15 Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-flúor-6-cloro-pirid-3-ila,

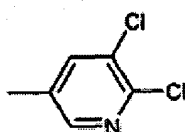


Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e

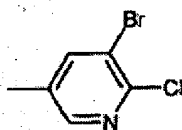
R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 2-cloro-1,3-tiazol-5-ila,



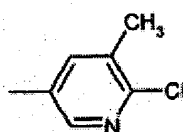
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5,6-dicloro-pirid-3-ila



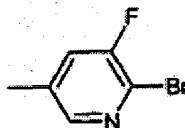
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-bromo-6-cloro-pirid-3-ila



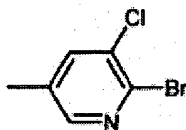
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-metil-6-cloro-pirid-3-ila



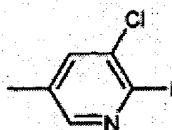
Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-flúor-6-bromo-pirid-3-ila



Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-cloro-6-bromo-pirid-3-ila



Em um outro grupo destacado de compostos da fórmula (I), R^1 e R^2 representam hidrogênio, D^1 -Z- D^2 representa $-(CH_2)_3$, E representa carbono, B e Q representam oxigênio, A representa 5-cloro-6-iodo-pirid-3-ila



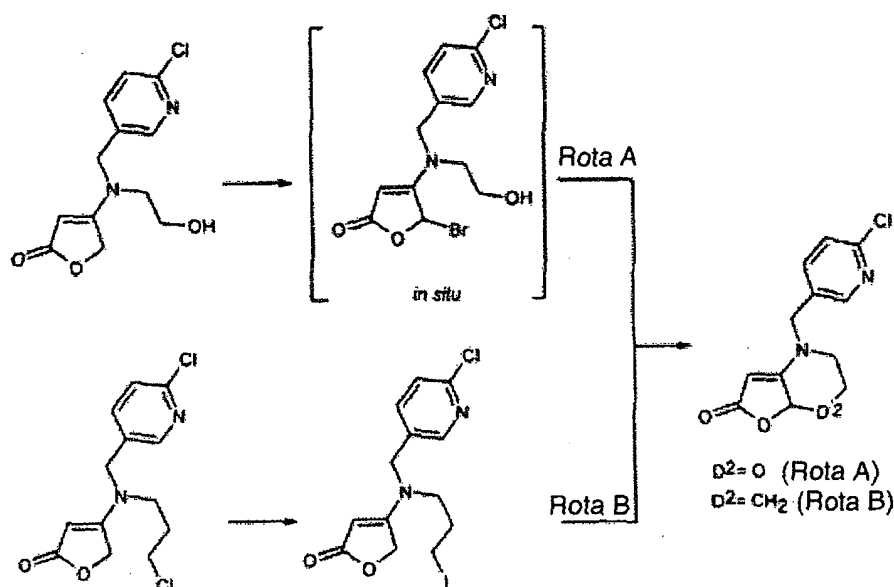
As definições ou esclarecimentos de radicais citados acima de modo geral ou citados em âmbitos preferenciais valem para os produtos finais e correspondentemente, para os produtos de partida e produtos intermediários. Essas definições de radicais podem ser combinadas entre si, tal como desejado, isto é, também entre os respectivos âmbitos preferenciais.

De acordo com a invenção, é dada preferência aos compostos da fórmula (I), nos quais há uma combinação dos significados mencionados acima como sendo preferidos.

De acordo com a invenção, é dada preferência particular aos compostos da fórmula (I), nos quais há uma combinação dos significados mencionados acima como sendo particularmente preferidos.

De acordo com a invenção, é dada preferência muito particular aos compostos da fórmula (I), nos quais há uma combinação dos significados mencionados acima como sendo muito particularmente preferidos.

Se no processo 1 de acordo com a invenção, para a preparação dos novos compostos da fórmula geral (I) são usados como compostos da fórmula (II), por exemplo, 2-[[6-cloropiridin-3-il]metil]amino}etanol (rota A) ou a 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]((3-iodopropil)amino)]-furan-2(5H)-ona (rota B), então o processo de preparação 1 pode ser representado pelo seguinte esquema de reação:

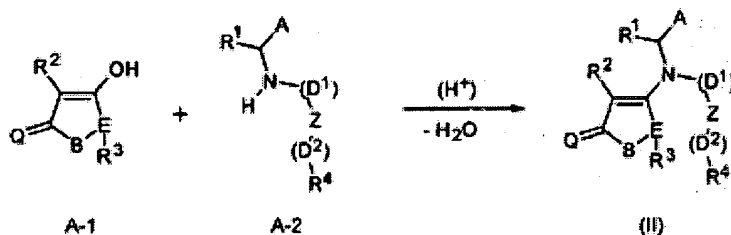
Esquema I

A: *n*-BuLi, *n*-hexano/tetrahidrofurano, -78°C, bromo; LDA, tetrahidrofurano, -78°C.

Os compostos necessários como materiais de partida para a preparação do processo 1 de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (II).

Nessa fórmula (II), A, B, E, Z, R¹, R², R³, R⁴, D¹, D², Q representam preferivelmente aqueles radicais, que já foram mencionados no contexto com a descrição das substâncias da fórmula geral (I) de acordo com a invenção, como sendo substituintes preferidos.

Os compostos da fórmula geral (II) podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura (por exemplo, EP 0539588 A1) de acordo com o esquema de reação II.

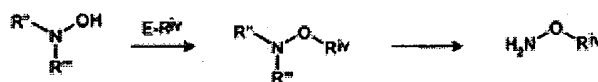
Esquema II

Compostos de partida (A-1) adequados para a preparação dos compostos da fórmula geral (II) são ácidos tetrônicos (B, Q = oxigênio, E-R³

= CH-R³ (Said, A. Speciality Chemicals Magazine (1984), 4(4), 7-8; Rao, Y. S. Chem. Rev. (1976), 76, 625-694; Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. Org. Preparations and Procedures International (2004), 36, 35-59; Reviews); B representa enxofre e Q representa oxigênio: ácidos tiotetrônicos (Thomas, E. J. Special Publication – Royal Society of Chemistry (1988), 65 (Top. Med. Chem.), 284-307, Review), B representa metileno e Q representa oxigênio: ciclopentan-1,3-diona (Schick, Hans; Eichhorn, Inge. Synthesis (1989), (7), 477-492, Review).

Outros compostos de partida (A-2) adequados para a preparação dos compostos da fórmula geral (II) são aminas secundárias (D¹ representa carbono eventualmente substituído), hidroxilaminas N,O-dissubstituídas (D¹ representa oxigênio) ou hidrazinas N,N'-dissubstituídas (D¹ representa nitrogênio eventualmente substituído). Esses compostos de partida podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura (compare, por exemplo, S. Patai "The Chemistry of Amino Group", Interscience Publishers, Nova York, 1968).

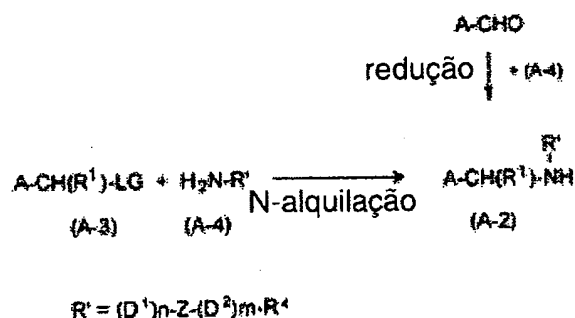
Compostos aminóxi, que atuam como componentes de partida para os compostos (A-2; D¹ = oxigênio), estão, em parte, disponíveis comercialmente e podem ser obtidos por métodos conhecidos. Uma rota geral para a preparação de compostos aminóxi consiste, por exemplo, em que um derivado de hidroxilamina, que apresenta um grupo protetor (SG) no nitrogênio (por exemplo, R'' e R''' juntos: ftaloila, isopropilideno, grupo α -hidróxi-benzilideno), é reagido com um composto R^{iv}-LG (O-alquilação; R^{iv} representa alquila eventualmente substituída) em um diluente e em seguida, é efetuada uma dissociação do grupo protetor correspondente. No composto R^{iv}-LG, R^{iv} tem o mesmo significado tal como acima e LG representa um grupo de partida nucleóforo, por exemplo, sulfonilóxi alifático ou aromaticamente substituído, por exemplo, metanossulfonilóxi (MesO=mesilóxi), sais do ácido sulfônico, *para*-toluenossulfonilóxi (TosO=tosilóxi), mas além disso, também, por exemplo, halogênio, especialmente bromo, cloro ou iodo (compare O-alquilação). No seguinte esquema de reação III, é mostrada a preparação de compostos aminóxi:

Esquema III

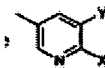
Alternativamente, ao utilizar compostos hidróxi ($\text{R}^{\text{iv}}\text{-OH}$), por exemplo, é possível efetuar uma reação de desidratação intermolecular. Para isso, toma-se em consideração especialmente uma variante da reação de Mitsunobu (O. Mitsunobu e outros, *Synthesis* 1981, 1-28), na qual o composto hidróxi é reagido com derivados de hidroxilamina *N*-protegidos, tais como, por exemplo, *N*-hidroxiftalimida, imida de ácido *N*-hidróxi-5-norbornen-2,3-dicarboxílico ou éster de ácido acetidroxâmico e por exemplo, trifenilfosfina e éster dietílico de ácido *N,N'*-azodicarboxílico.

A liberação dos compostos aminóxi pode ser efetuada com condições conhecidas da literatura, convenientemente da seguinte maneira: a hidrazinólise pode ser preferivelmente efetuada em um diluente, por exemplo, álcool, a temperatura de ebulição. A hidrólise pode ser preferivelmente efetuada em uma solução aquosa, aquosa-alcoólica ou alcoólica através de aquecimento por várias horas. No caso, de R^{v} e R^{v} juntos representarem um grupo isopropilideno, é possível fazer uso da hidrólise ácida e, no caso de R^{v} e R^{v} juntos representarem um grupo α -hidróxi-benzilideno ou R^{v} representar um grupo carbetóxi, é possível fazer uso tanto da hidrólise alcalina, quanto também da ácida.

Para preparar os compostos de partida (A-2), é vantajoso que, por exemplo, compostos da fórmula geral (A-3), na qual A tem o significado mencionado mais acima e LG representa um grupo de partida adequado (por exemplo, cloro, bromo, iodo, O-tosila, O-mesila), sejam reagidos com compostos da fórmula geral (A-4), na qual R^{v} representa o radical $(\text{D}^1)\text{-Z-(D}^2)\text{-R}^4$, na qual D^1 , D^2 e R^4 têm os significados mencionados mais acima, eventualmente na presença de diluentes e eventualmente na presença de agentes auxiliares de reação básicos mencionados no processo de preparação 2 (compare o esquema III).

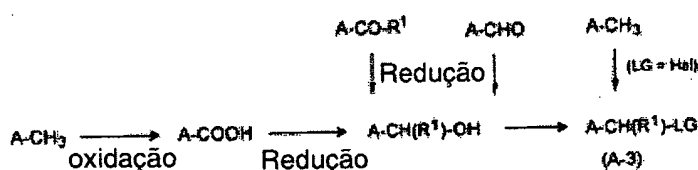
Esquema III

LG = Hal, por exemplo, cloro, bromo iodo; O-tosila, O-mesila

A = arila, hetarila, por exemplo, 

Alternativamente e em certos casos, contudo, também é possível uma preparação de compostos de partida (A-2), na qual R¹ representa hidrogênio, a partir dos aldeídos correspondentes (A-CHO) e dos compostos (A-4) por meio de aminação redutora (compare Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, vol. XI/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, página 602).

Rotas geais para a preparação dos compostos de partida (A-3) são mostradas no esquema de reação IV.

Esquema IV

LG = Hal, por exemplo, cloro, bromo iodo; O-tosila, O-mesila

A = arila, hetarila, por exemplo, 

Os compostos (A-3, R¹ representa hidrogênio) estão, em parte, disponíveis comercialmente, parcialmente conhecidos ou podem ser obtidos por métodos conhecidos (por exemplo, 2-cloro-5-clorometil-1,3-tiazol: DE 3.631.538 (1988), EP 446.913 (1991), EP 780.384 (1997), EP 775.700 (1997), EP 794.180 (1997), WO 9.710.226 (1997); 6-cloro-3-clorometil-piridina: DE 3.630.046 A1 (1988), EP 373.464 A2 (1990), EP 373.464 A2 (1990), EP 393.453 A2 (1990), EP 569.947 A1 (1993); 6-cloro-3-bromometil-

piridina: I. Cabanal-Duvillard e outros, *Heterocycl. Commun.* 5, 257-262 (1999); 6-bromo-3-clorometil-piridina, 6-bromo-3-hidroximetil-piridina: patente norte americana 5.420.270 A (1995); 6-flúor-3-clorometil-piridina: J. A. Pesti e outros, *J. Org. Chem.* 65, 7718-7722 (2000); 2-metil-3-clorometil-piridina: 5 EP 302.389 A2 (1989); 2-trifluormetil-3-clorometil-piridina: WO 2004082616 A2 (2004); 3-cloro-6-clorometil-piridazina: EP 284.174 A1 (1988); cloreto de 2-cloro-5-pirazinilmetila: *J. Heterocycl. Chem.* 23, 149-151 (1986) brometo de 2-cloro-5-pirazinilmetila: JP 05 239.034 A2 (1993).

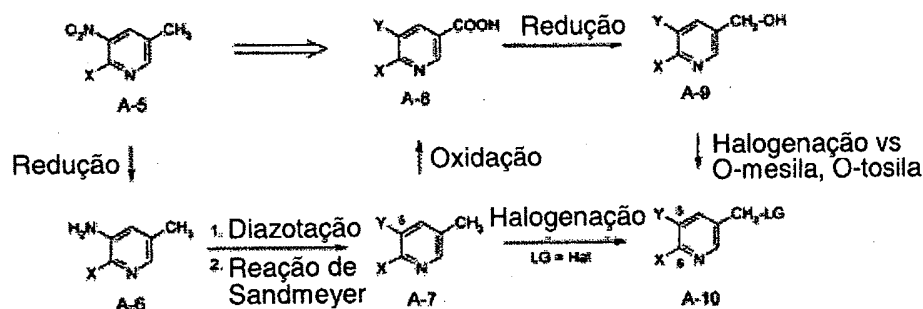
Compostos aromáticos ou heterocíclicos substituídos por metila 10 (A-CH₃) podem ser convertidos, por exemplo, através de oxidação para os ácidos carboxílicos aromáticos ou heterocíclicos correspondentes (A-COOH, por exemplo, ácido 5-flúor-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff, G. O. Rankin, *J. Chem. Eng. Data* (1972), 17, 515-516; ácido 5-cloro-6-bromo-nicotínico e ácido 5,6-dibromo-nicotínico: F. L. Setliff e outros, *J. Chem. Eng. Data* (1981), 15 26, 332-333; ácido 5-iodo-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff e outros, *J. Chem. Eng. Data* (1978), 23, 96-97, ácido 5-flúor-6-iodo-nicotínico e ácido 5-bromo-6-iodo-nicotínico: F. L. Setliff e outros, *J. Chem. Eng. Data* (1973), 18, 449-450, ácido 5-cloro-6-iodo-nicotínico: F. L. Setliff, J. E. Lane *J. Chem. Eng. Data* (1976), 21, 246-247) ou éster de ácido carboxílico (por exemplo, éster metílico 20 co de ácido 5-metil-6-flúor-nicotínico: WO 9833772 A1, 1998; éster metílico de ácido 5-metil-6-bromo-nicotínico: WO 9730032 A1, 1997). Além disso, é descrita a síntese de compostos aromáticos ou heterocíclicos contendo grupo formila (A-CHO, por exemplo, 6-cloro-3-formil-5-metil-piridina: DE 4429465 A1, 1996), a partir de componentes de partida não-cíclicos; esta 25 pode ser efetuada, por exemplo, por meio de cicloadição 1,3-dipolar (por exemplo: 5-clorometil-3-bromo-isoxazol: P. Pevarello, M. Varasi *Synth. Commun.* (1992), 22, 1939-1948).

Os ácidos carboxílicos aromáticos ou heterocíclicos (A-COOH) ou compostos alquilcarbonila (A-CO-R¹; R¹ representa alquila) podem ser 30 convertidos por métodos conhecidos da literatura para os compostos hidro- xialquila aromáticos ou heterocíclicos correspondentes (A-CH(R¹)-OH; R¹ representa H, alquila), que em seguida, são reagidos para compostos hidro-

ximetila aromáticos ou heterocíclicos ativados ($A-CH(R^1)-LG$, LG representa O-tosila, O-mesila) ou compostos halogenometila aromáticos ou heterocíclicos ($A-CH(R^1)-LG$, LG representa halogênio). Os últimos podem ser obtidos também a partir de compostos aromáticos ou heterocíclicos contendo grupo metila correspondentes ($A-CH_3$) com o uso de agentes de halogenação adequados conhecidos da literatura. Como exemplos desse procedimento sejam mencionadas as sínteses dos heterociclos substituídos por halogenometila: 5-clorometil-2-metil-pirimidina (U. Eiermann e outros, Chem. Ber. (1990), 123, 1885-9); 3-clorometil-5-bromo-6-cloro-piridina, 3-bromo-5-iodo-6-cloro-piridina (S. Kagabu e outros, J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413).

Do mesmo modo, os compostos de partida ($A-10$), nos quais A representa um radical pirid-3-ila 5,6-dissubstituído podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura. Por exemplo, compostos de partida adequados e conhecidos da literatura são as 5-nitro- β -picolinas substituídas por 6-halogênio ($A-5$), que podem ser modificadas de maneira correspondente à instrução da literatura conhecida, tal como mostrado no esquema de reação V.

Esquema V



X, Y = halogênio, por exemplo, flúor, cloro, bromo, iodo

LG = halogênio, O-mesila, O-tosila

A redução do grupo nitro em 5-nitro- β -picolinas substituídas por 6-halogênio ($A-5$), por exemplo, leva a 5-amino- β -picolinas substituídas por 6-halogênio ($A-6$, por exemplo, 5-amino-6-cloro- β -picolina e 5-amino-6-bromo- β -picolina: Setliff, F. L. Org. Preparations and Preparations Int. (1971), 3, 217-222; Kagabu, S. e outros J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). Através de subsequente diazotação bem como reação de Sandmeyer (C. F. H. Allen, J. R. Thirtle, Org. Synth., Coll. Vol. III, 1955, página 136) é possível a intro-

dução de substituintes halogênio na posição 5 (A-7, por exemplo, 5-flúor-6-cloro- β -picolina e 5-flúor-6-bromo- β -picolina: Setliff, F. L. *Org. Preparations and Preparations Int.* (1971), 3, 217-222; 5-iodo-6-cloro- β -picolina: Kagabu, S. e outros, *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413; 5,6-dicloro-picolina: Setliff, F. L.; Lane, J. E. *J. Chem. Engineering Data* (1976), 21, 246-247). A oxidação do grupo metila nas β -picolinas 5,6-dissubstituídas (A-7) leva, depois, aos ácidos nicotínicos 5,6-dissubstituídos correspondentes (A-8, por exemplo, ácido 5-flúor-6-cloro-nicotínico e ácido 5-flúor-6-bromo-nicotínico: Setliff F. L. Rankin G. O. *J. Chem. Engineering Data* (1972), 17, 515-516; ácido 5-bromo-6-flúor-nicotínico, ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico e ácido 5-bromo-6-bromo-nicotínico: F. L. Setliff *J. Chem. Engineering Data* (1970), 15, 590-591; ácido 5-cloro-6-bromo-nicotínico e ácido 5-iodo-6-bromo-nicotínico: Setliff, F. L., Greene, J. S. *J. Chem. Engineering Data* (1978), 23, 96-97; o ácido 5-cloro-6-trifluormetil-nicotínico também é conhecido: F. Cottel e outros, *Synthesis* (2004), 10, 1619-1624), que na presença de agentes de redução, podem ser transformados para as piridinas hidroximetiladas (A-9) correspondentes (por exemplo, 5-bromo-6-cloro-3-hidroximetil-piridina: Kagabu, S. e outros, *J. Pestic. Sci.* (2005), 30, 409-413).

Através do uso de ácido 6-cloro-5-nitro-nicotínico (A-8, X=Cl, Y=NO₂; Boyer, J. H.; Schoen, W., *J. Am. Chem. Soc.* (1956), 78, 423-425) por meio de redução, é possível formar a 6-cloro-3-hidroximetil-5-nitropiridina (A-9, X=Cl, Y=NO₂; Kagabu, S. e outros, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009), que a seguir, é reduzida para a 6-cloro-3-hidroximetil-5-aminopiridina (A-9, X=Cl, Y=NH₂; Kagabu, S. e outros, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009) e através de diazotação e reação com hidroxilamina, é convertida na 6-cloro-3-hidroximetil-5-azido-piridina (A-9, X=Cl, Y=N₃; Kagabu, S. e outros, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009). Subseqüente halogenação com cloreto de tionila fornece a 6-cloro-3-clorometil-5-azido-piridina (VII, X=Cl, Y=N₃, LG=Cl; Kagabu, S. e outros, *J. Med. Chem.* (2000), 43, 5003-5009),

Alternativamente, a halogenação do grupo metila na posição 3 de (A-7) leva aos compostos (A-10), na qual LG representa halogênio (por exemplo: 3-bromometil-6-cloro-5-flúor-piridina, 3-bromometil-6-cloro-5-iodo-

piridina: Kagabu, S. e outros, J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). Nesse caso, ao utilizar 5-nitro- β -picolinas substituídas por 6 halogênio (A-7; $Y=NO_2$), efetua-se inicialmente a halogenação do grupo metila na posição 3 (por exemplo, 3-bromometil-6-cloro-5-nitro-piridina; Kagabu, S. e outros, J. Pestic. Sci. (2005), 30, 409-413). Eventualmente também, o grupo nitro pode ser inicialmente reduzido em um momento posterior da sequência de reação.

Do mesmo modo, a introdução de substituintes na posição 5 (por exemplo, $Y=N_3$) em compostos (A-10), na qual LG representa *N*-morfolino, é conhecida da literatura. Em seguida, este radical pode ser substituído de maneira muito simples por halogênio (LG=Hal) (compare S. Kagabu e outros, J. Med. Chem. 2000, 43, 5003-5009; condições de reação: éster etílico de ácido clorofórmico, tetrahidrofurano, 60°C).

Em geral, consegue-se substituir átomos de halogênio na proximidade do nitrogênio de piridina por outros átomos de halogênio ou grupos halogenados, tal como, por exemplo, trifluormetila (transalogenação, por exemplo: cloro por bromo ou iodo; bromo por iodo ou flúor; iodo por flúor ou trifluormetila). Por isso, um outro processo de síntese alternativo consiste em substituir o átomo de halogênio (por exemplo, $X=Cl$) na posição 6 do radical pirid-5-ila (por exemplo, em A-8 com $X, Y=Cl$; ácido 5,6-dicloro-nicotínico: Setliff, F. L.; Lane, J. E. J. Chem. Engineering Data (1976), 21, 246-247) por um outro átomo de halogênio, por exemplo, iodo ou flúor (por exemplo: A-8 com $X=I$; ácido 5-bromo-6-iodo-nicotínico e A-8 com $X=F$; ácido 5-bromo-6-flúor-nicotínico: Setliff, F. L.; Price, D. W. J. Chem. Engineering Data (1973), 18, 449-450). Eventualmente, contudo, essa trans-halogenação também pode ser efetuada inicialmente em compostos adequados da fórmula (I).

Em geral, é conveniente efetuar o processo de preparação 1 de acordo com a invenção, eventualmente na presença de diluentes e eventualmente na presença de agentes auxiliares de reação básicos.

De maneira vantajosa, os diluentes são usados em uma quantidade tal, que a mistura de reação continua bem agitável durante todo o processo. Como diluentes para efetuar o processo 1 de acordo com a invenção, tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes nas condi-

ções da reação.

Como exemplos são mencionados: hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos clorados, tais como tetracloroetileno, tetracloroetano, dicloropropano, cloreto de metileno, diclorobutano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetano, tricloroetileno, pentacloroetano, difluorbenzeno, 1,2-dicloroetano, clorobenzeno, bromobenzeno, diclorobenzeno, clorotolueno, triclorobenzeno; álcoois, tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol; éteres, tais como éter etilpropílico, éter metil-terc-butílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter clorohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenoglicoldimetílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico e poliéter do óxido de etileno e/ou óxido de propileno; aminas, tais como trimetil-, trietil-, tripropil-, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina e tetrametilenodiamina; hidrocarbonetos nitrogenados, tais como nitrometano, nitroetano, nitropropano, nitrobenzeno, cloronitrobenzeno, o-nitrotolueno; nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila, isobutironitrila, benzonitrila, m-clorobenzonitrila, bem como compostos, tais como dióxido de tetrahidrotiofeno e dimetilsulfóxido, tetrametilenossulfóxido, dipropilsulfóxido, benzilmetilsulfóxido, diisobutilsulfóxido, dibutilsulfóxido, diisoamilsulfóxido; sulfonas, tais como dimetil-, dietil-, dipropil-, dibutil-, difenil-, dihexil-, metiletil-, etilpropil-, etilisobutil- e pentametilenossulfona; hidrocarbonetos alifáticos, cicloalifáticos ou aromáticos, tais como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarbonetos técnicos; por exemplo, os chamados "white spirits" com componentes com pontos de ebulição na faixa de, por exemplo, 40°C até 250°C, cimol, frações de benzina dentro de um intervalo de ebulição de 70°C até 190°C, ciclohexano, metilciclohexano, éter de petróleo, ligroína, octano, benzeno, tolueno, clorobenzeno, bromobenzeno, nitrobenzeno, xileno; ésteres, tais como acetato de metila, etila, butila, isobutila, bem como dimetil-, dibutil-, etilenocarbonato; amidas, tais como triamina de ácido hexametilenofosfórico, formamida, N-metil-formamida, N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida, N-metil-pirrolidina, N-metil-caprolactama, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidina, octilpirrolidona,

octilcaprolactama, 1,3-dimetil-2-imidazolinodiona, N-formil-piperidina, N,N'-1,4-diformil-piperazina; cetonas, tais como acetona, acetofenona, metiletilcetona, metilbutilcetona.

5 Naturalmente, no processo de acordo com a invenção, também podem ser usadas misturas dos solventes e diluentes mencionados.

Diluentes preferidos para efetuar o processo de preparação de acordo com a invenção, contudo, são éteres, tais como éter etilpropílico, éter metil-*terc*-butílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter dimetílico, éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, 10 éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenoglicoldimetílico, tetrahidrofuran, dioxano, éter diclorodietílico e poliéter do óxido de etileno e/ou óxido de propileno, são preferidos o tetrahidrofurano e dioxano, bem como hidrocarbonetos cicloalifáticos ou aromáticos, tais como pentano, hexano, heptano, octano, nonano e hidrocarbonetos técnicos; por exemplo, os "white spirits" 15 com componentes com pontos de ebulição na faixa, por exemplo, de 40°C a 250°C, são preferidos o pentano e hexano.

Como agentes auxiliares de reação básicos para efetuar o processo de preparação de acordo com a invenção 1, podem ser usados todos os agentes ligadores de ácidos adequados, tais como aminas, especialmente 20 aminas terciárias, bem como compostos de metal alcalino e alcalino-terroso.

Para isso, mencionam-se, por exemplo, os hidróxidos, hidretos, óxidos e carbonatos do lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio e bário, além disso, outros compostos básicos, tais como bases de amida ou bases de 25 guanidina, tais como 7-metil-1,5,7-triaza-biciclo(4,4,0)dec-5-eno (MTBD); diaza-biciclo(4,3,0)noneno (DBN), diazabiciclo(2,2,2)octano (DABCO), 1,8-diazabibiciclo(5,4,0)undeceno (DBU), ciclohexiltetrabutyl-guanidina (CyTBG), ciclohexiltetrametilguanidina (CyTMG), N,N,N,N-tetrametil-1,8-naftalenodiamina, pentametilpiperidina, aminas terciárias, tais como trietilamina, trimetilamina, 30 tribenzilamina, triisopropilamina, tributilamina, triclohexilamina, triamila-mina, trihexilamina, N,N-dimetilanilina, N,N-dimetil-toluidina, N,N-dimetil-p-aminopiridina, N-metil-pirrolidina, N-metil-piperidina, N-metil-imidazol, N-metil

-pirazol, *N*-metil-morfolina, *N*-metil-hexametilenodiamina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, 4-dimetil-amino-piridina, quinolina, α -picolina, β -picolina, isoquinolina, pirimidina, acridina, *N,N,N',N'*-tetrametilenodiamina, *N,N,N',N'*-tetraetilenodiamina, quinoxalina, *N*-propil-diisopropilamina, *N*-etil-diisopropilamina,
 5 *N,N'*-dimetil-ciclohexilamina, 2,6-lutidina, 2,4-lutidina ou trietildiamina.

Preferivelmente, utiliza-se diisopropilamida de lítio (LDA).

A reação de compostos da fórmula geral (II) de acordo com o processo de preparação 1 é efetuada, em que os compostos da fórmula geral (II):

10 rota A: são reagidos na presença de um agente auxiliar de reação básico, por exemplo, *n*-butillítio em um dos diluentes mencionados e halogenados a -78°C, preferivelmente com bromo.

rota B: são reagidos na presença de um agente auxiliar de reação básico, por exemplo, diisopropilamida de lítio (LDA) em um dos diluentes
 15 mencionados.

O tempo de reação importa em 5 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -100°C e +200°C, preferivelmente entre -90°C e 150°C, de modo particularmente preferido, entre -80°C e 100°C.

Fundamentalmente, é possível trabalhar a pressão normal. Preferivelmente, trabalha-se a pressão normal ou a pressões de até 1,5 MPa (15 bar) e eventualmente sob atmosfera de gás protetor (nitrogênio, hélio ou argônio).
 20

Para efetuar o processo de preparação 1 de acordo com a invenção, utiliza-se por mol de composto da fórmula (II), em geral, 0,5 a 4,0
 25 mol, preferivelmente 0,7 a 3,0 mol, de modo particularmente preferido, 1,0 a 2,0 mol de agente auxiliar de reação básico (rotas A e B) e halogênio, especialmente bromo (rota B).

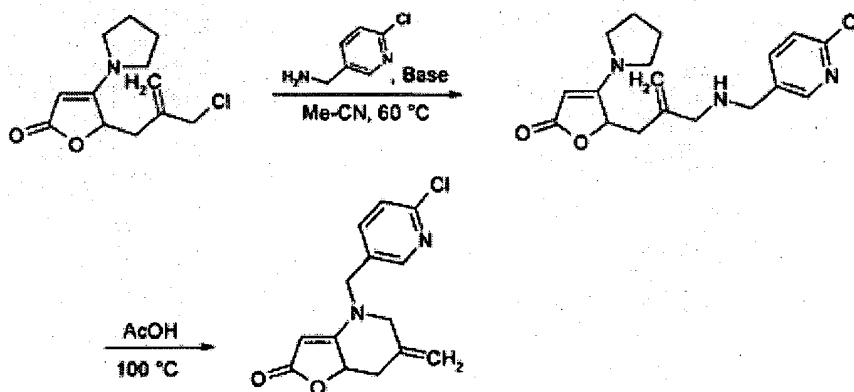
Após a conclusão da reação, concentra-se toda a preparação de reação. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados
 30 de maneira convencional através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

Racematos ou misturas de diastereômeros podem ser separa-

dos por meio de cromatografia de coluna, eventualmente em uma fase quiral adequada, nos enantiômeros correspondentes ou diastereômeros individuais. A determinação da configuração absoluta após a cristalização da substância é possível com auxílio da análise estrutural de raios X (compare também os exemplos de preparação).

Se no processo de preparação 2 de acordo com a invenção, para a preparação dos novos compostos da fórmula (I), são utilizados como composto da fórmula (III), por exemplo, 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona e como composto da fórmula geral (IV) 3-aminometil-6-cloro-piridina, então em um primeiro estágio de reação esses podem reagir para 5-[2-({[6-cloropiridin-3-il]metil}amino)metil]prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-il-furan-2(5H)-ona como composto da fórmula geral (V), que depois, no segundo estágio de reação, são intramolecularmente ciclizados (esquema de reação VI):

Esquema VI



Os compostos necessários como materiais de partida para a preparação do processo de preparação 2 de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (III) e (IV).

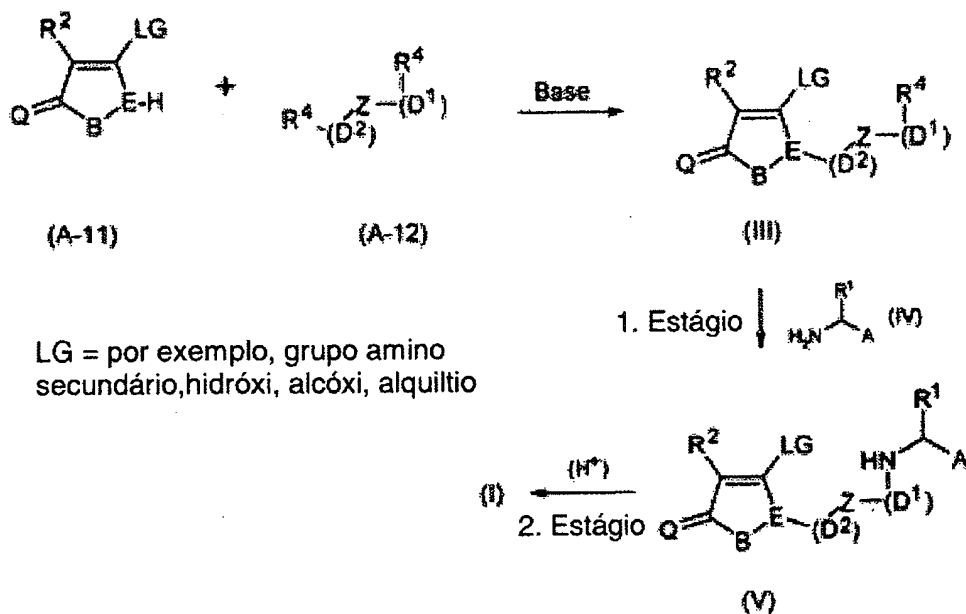
Nessas fórmulas (III) e (IV), A, B, E, Z, LG, R¹, R², R⁴, D¹, D², n, m, Q representam preferivelmente aqueles radicais, que já foram mencionados no contexto com a descrição das substâncias da fórmula geral (I) de acordo com a invenção, como sendo substituintes preferidos.

Os compostos a serem usados como materiais de partida especialmente para efetuar o segundo estágio de reação do processo de prepa-

ração 2, são definidos de modo geral pela fórmula (V).

Os compostos da fórmula geral (V) podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura, por exemplo, de acordo com o processo de preparação mostrado no esquema de reação VII.

5 Esquema VII



Compostos de partida (A-11) adequados para a preparação dos compostos da fórmula geral (III) são, por exemplo, 4-amino-furan-2(5H)-onas (B, Q = oxigênio, E-R³ = CH₂, LG = N-pirrolidinila, metóxi; compare Shandala, M. Y. e outros J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 1753-1754; Momose T. e outros Heterocycles (1988), 27, 1907-1923).

Em geral, é vantajoso efetuar a reação dos compostos (A-11) e (A-12) para compostos da fórmula geral (III) eventualmente na presença de diluentes e eventualmente na presença de agentes auxiliares de reação básicos.

De maneira vantajosa, os diluentes são usados em uma quantidade tal, que a mistura de reação continua bem agitável durante todo o processo. Como diluentes para efetuar o processo 2 de acordo com a invenção, tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes nas condições de reação.

Diluentes preferidos para efetuar o primeiro estágio de reação do

processo de preparação de acordo com a invenção, são éteres, tais como éter etilpropílico, éter metil-terc-butílico, éter n-butílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter di-n-butílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenoglicoldimetílico, tetrahydrofurano, dioxano, preferivelmente tetrahydrofurano e dioxano, bem como hidrocarbonetos alifáticos, tais como pentano, hexano ou heptano.

Como agentes auxiliares de reação básicos preferidos para a preparação dos compostos da fórmula geral (III), utiliza-se terc-butillítio.

O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -100°C e +140°C, preferivelmente entre -90°C e 120°C, de modo particularmente preferido entre -80°C e 100°C. Fundamentalmente, é possível trabalhar a pressão normal. Preferivelmente, trabalha-se a pressão normal ou a pressões de até 1,5 MPa (15 bar) e eventualmente sob atmosfera de gás protetor (nitrogênio, hélio ou argônio).

Em geral, é vantajoso, efetuar o primeiro estágio de reação do processo de preparação 2 de acordo com a invenção, eventualmente na presença de diluentes e eventualmente na presença de agentes auxiliares de reação básicos.

Diluentes preferidos para efetuar o primeiro estágio de reação do processo de preparação de acordo com a invenção, são nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila, isobutironitrila, benzonitrila, m-clorobenzonitrila, de modo particularmente preferido, acetonitrila.

Naturalmente, misturas dos solventes e diluentes mencionadas também podem ser usadas para o primeiro estágio de reação do processo de preparação 2 de acordo com a invenção.

Como agente auxiliar de reação básico preferido para efetuar o primeiro estágio de reação do processo de preparação 2 de acordo com a invenção, são usadas aminas terciárias, tais como trietilamina, trimetilamina, tribenzilamina, triisopropilamina, tributilamina, triciclohexilamina, triamilamina, trihexilamina, N-metil-pirrolidona ou N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, especialmente N-etil-N-isopropilpropan-2-amina.

O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação

é efetuada a temperaturas entre -100°C e $+140^{\circ}\text{C}$, preferivelmente entre -90°C e 120°C , de modo particularmente preferido, entre -80°C e 100°C . Fundamentalmente, é possível trabalhar a pressão normal. Preferivelmente, trabalha-se a pressão normal ou a pressões de até 1,5 MPa (15 bar) e eventualmente sob atmosfera de gás protetor (nitrogênio, hélio ou argônio).

Para efetuar o segundo estágio de reação do processo de preparação 2 de acordo com a invenção, o composto é intramolecularmente ciclizado na presença de um agente auxiliar de reação ácido, eventualmente na presença de um diluente.

Como agentes auxiliares de reação ácidos tomam-se em consideração, nesse caso, praticamente todos os ácidos minerais, ácidos orgânicos ou ácidos de Lewis. Nos ácidos minerais incluem-se, preferivelmente, ácidos halogenídricos, tais como ácido fluorídrico, ácido clorídrico, ácido bromídrico ou ácido iodídrico, bem como ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido nítrico e nos ácidos de Lewis incluem-se, preferivelmente, cloreto de alumínio(III), trifluoreto de boro ou seu eterato, cloreto de titânio(V), cloreto de estanho(V). Nos ácidos orgânicos incluem-se ácido fórmico, ácido acético, ácido propiônico, ácido malônico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido esteárico, ácido tartárico, ácido oleico, ácido metanossulfônico, ácido benzóico, ácido benzenossulfônico ou ácido para-toluenossulfônico.

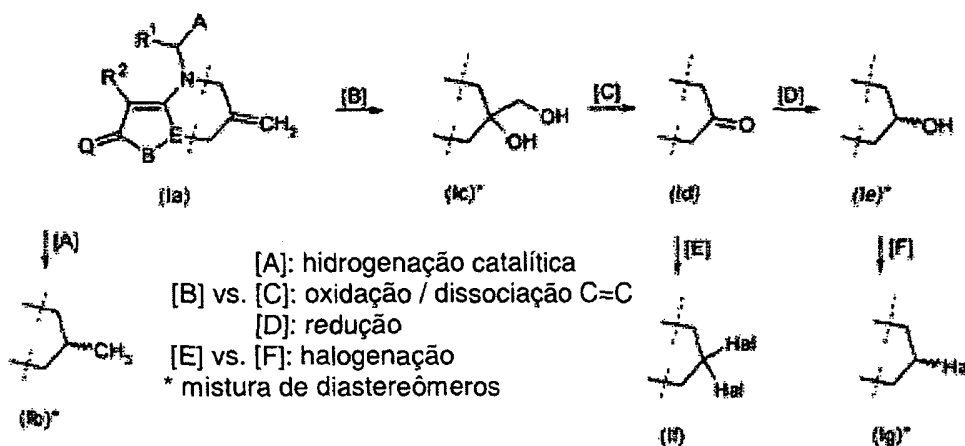
Preferivelmente, a ciclização intramolecular é efetuada na presença de um ácido carboxílico orgânico, por exemplo, ácido acético.

Após a conclusão da reação, toda a preparação de reação é concentrada. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados de maneira usual através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

Os compostos da fórmula geral (Ia), na qual $\text{D}^1\text{-Z-D}^2$ como grupo, representa $-\text{CH}_2\text{-C(=CH}_2\text{)-CH}_2-$ (compare, por exemplo, o processo de preparação 2, esquema VI), podem ser convertidos, por exemplo, por métodos conhecidos da literatura (compare os estágios de reação [A]-[F]) para compostos das fórmulas gerais (Ib) a (Ig), nas quais $\text{D}^1\text{-Z-D}^2$ como grupo,

representam $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ (Ib), $-\text{CH}_2-\text{COH}(\text{CH}_2-\text{OH})-\text{CH}_2-$ (Ic), $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ (Id), $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ (Ie), $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{Hal})_2-\text{CH}_2-$ (If) e $-\text{CH}_2-(\text{Hal})-\text{CH}_2-$ (Ig) (esquema de reação IX).

Esquema IX



- 5 No estágio de reação [A], os compostos insaturados da fórmula geral (Ia), na qual $\text{D}^1-\text{Z}-\text{D}^2$ como grupo, representa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{=CH}_2)-\text{CH}_2-$, podem ser convertidos nos compostos saturados da fórmula (Ib) ($\text{D}^1-\text{Z}-\text{D}^2 = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$) na presença de catalisadores de hidrogenação adequados.
- 10 Como catalisadores adequados para efetuar a hidrogenação catalítica, tomam-se em consideração todos os catalisadores de hidrogenação usuais, tais como, por exemplo, catalisadores de platina (placa de platina, esponja de platina, preto de platina, platina coloidal, óxido de platina, arame de platina e outros), catalisadores de paládio (por exemplo, esponja de paládio, preto de paládio, óxido de paládio, carvão de paládio, paládio coloidal, sulfato de paládio-bário, carbonato de paládio-bário, hidróxido de paládio e outros), catalisadores de níquel, por exemplo, níquel reduzido, óxido de níquel, níquel de Raney e outros), catalisadores de rutênio, catalisadores de cobalto (por exemplo, cobalto reduzido, cobalto de Raney e outros), catalisadores de cobre (por exemplo, cobre reduzido, cobre de Raney, cobre de Ullmann e outros). Preferivelmente, contudo, são usados catalisadores de metais nobres, tais como, por exemplo, catalisadores de platina e paládio ou rutênio, eventualmente em um carreador adequado, tal como, por exemplo,
- 15
- 20

sobre carbono ou silício, catalisadores de ródio, tal como, por exemplo, cloreto de tris(trifenilfosfin)ródio(I) na presença de trifenilfosfina.

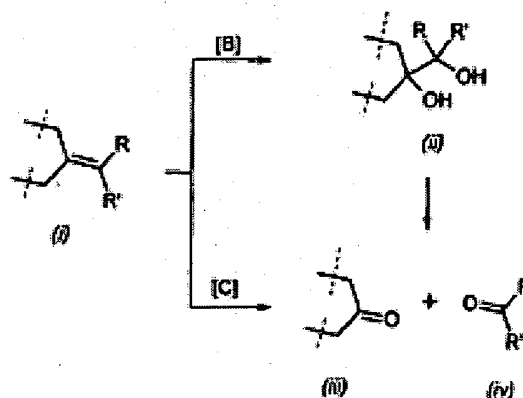
Naturalmente, através do uso de um "catalisador de hidrogenação quiral", por exemplo, com ligantes de difosfina quirais, por exemplo, (2S,3S)-(-)-2,3-bis(difenilfosfino)-butano [(S,S)-quiralfos] (N. K. Roberts em "Catalytic Aspects of Metal Phosphine Complexes", ACS Washington, página 337 (1982)) ou (R)-(+)-2,2'- ou (S)-(-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno [R(+)-BINAP ou S(-)-BINAP] (compare A. Miyashita e outros Tetrahedron 40, 1245 (1984)), a fração de um isômero na mistura de isômeros também pode ser nitidamente elevada ou a formação de um outro isômero pode ser mesmo inteiramente suprimida.

Para o estágio de reação [A] utilizam-se como catalisadores de hidrogenação preferivelmente catalisadores de ródio, especialmente uma mistura de cloreto de tris(trifenilfosfin)ródio(I) e trifenilfosfina.

Como diluentes orgânicos inertes podem ser usados benzeno ou tolueno.

Com auxílio dos estágios de reação [B] e [C], os compostos da fórmula geral (Ia), na qual D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CH_2-C(=CH_2)-CH_2-$, são convertidos na presença de agentes de oxidação adequados para os compostos da fórmula (Id) ($D^1-Z-D^2 = -CH_2-CO-CH_2-$). Neste caso, os compostos da fórmula (Ic) ($D^1-Z-D^2 = -CH_2-COH(CH_2-OH)-CH_2-$) podem ser isolados como produtos intermediários.

Para a oxidação/dissociação de um grupamento metileno (compare dissociação de (i) com formação de (iii) e (iv), de acordo com os estágios de reação [B] e [C] no esquema de reação X, são conhecidos um sem-número de diferentes agentes de oxidação (compare, por exemplo, reagentes de oxidação em: Comprehensive Organic Transformations; R. C. Larock, Wiley-VCH, 1999; a literatura citada nas páginas 1213-1215; Methods for the Oxidation of Organic Compounds; A. H. Haines; Academic Press 1985; capítulo 3.4, página 117; Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie, Vol VII/2b Ketone Teil II, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1976, página 1287).

Esquema X

Em seguida, é possível efetuar uma dissociação oxidativa (isto é, dissociação de (i) com formação de (iii) e (iv), por exemplo, na presença de ozônio (compare March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanism, and Structure, (Eds. M. B. Smith, J. March), 5th Edition, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc. 2001, página 1522 e página 1525) e com misturas de reação nas quais é usado ozônio, tais como, por exemplo, em ozônio/hidrogênio com carvão de paládio, ozônio/zinco ou ozônio/iodeto e ácido acético, ozônio/dimetilsulfeto, ozônio/tiouréia, ozônio/tri(n-

5 butil)fosfina [n-Bu₃P], ozônio/trifenilfosfina, ozônio/trimetilfosfita [(MeO)₃P], ozônio/piridina, na presença de permanganatos, tais como permanganato de potássio, permanganato de potássio e sílica-gel, uma mistura de permanganato de potássio/alumínio/água, na presença de periodatos, tais como periodato de sódio e uma quantidade catalítica de permanganato de potássio,

10 periodato de sódio e uma quantidade catalítica de hidrato de cloreto de rutênio(III), periodato de sódio e uma quantidade catalítica de dióxido de rutênio, periodato de sódio e uma quantidade catalítica de óxido de ósmio(VIII) ou periodato de sódio e uma quantidade catalítica de óxido de ósmio(VIII)/N-

15 metilmorfolina.

20 A oxidação/dissociação de um grupamento metileno também pode decorrer através de uma estrutura 1,2-diol (Ic; compare ii) (compare dissociação de (ii) com formação de (iii) e (iv) no esquema de reação X). Para isso, são conhecidos inúmeros agentes de oxidação diferentes (compare, por exemplo, March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mecha-

nisms, and Structure, (Eds. M. B. Smith, J. March), 5th Edition, Wiley-Interscience Publication, John Wiley & Sons, Inc. 2001, página 1519; Houben-Weyl Methoden der Organischen Chemie, volume VI/1a Alkohole Teil I, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4ª edição, 1979, página 592; Methods for the
 5 Oxidation of Organic Compounds; A. H. Haines, Academic Press 1985; capítulo 3.2, página 73). Uma dissociação da estrutura 1,2-diol já pode ser efetuada, por exemplo, com condições de reação moderadas na presença de acetatos de metais, tal como, por exemplo, tetraacetato de chumbo o ácido periódico. Além disso, são conhecidos dicromatos ácidos (compare Chromium Oxidations in Organic Chemistry; Cainelli, Cardillo, Springer Verlag: Nova
 10 York, 1984; Reagents for Organic Synthesis; Fieser, Vol. 1, Wiley: Nova York, 1967, página 142-147, 1059-1064 e outros volumes dessa série) ou permanganatos, tal como permanganato de potássio ou periodatos, tal como, por exemplo, periodato de sódio. Mas os reagentes de oxidação tam-
 15 bém pode estar presentes ligados ao polímero (compare Review: McKillop, Young Synthesis 401-422 (1979)). Tanto os ácidos crômicos, como também os permanganatos foram usados dessa maneira como agentes de oxidação. Do mesmo modo, são conhecidas inúmeras reações de transferência de fase com permanganatos, ácidos crômicos (Tetrahedron Lett. 4167 (1977),
 20 Landini e outros 134 (1979)) e tetróxido de rutênio (Morris, Kiely J. Org. Chem. 52, 1149 (1987)). Mesmo reações de oxidação induzidas por ultrassom são concebíveis – dessa maneira, é citado o uso de permanganato de potássio (Yamawaki e outros 379 (1983)).

Com agente de oxidação para o estágio de reação [B] utiliza-se
 25 preferivelmente uma mistura de óxido de ósmio (VIII) em *tert*-butanol e *N*-óxido de *N*-metilmorfolina.

Como diluente orgânico inerte são usados éteres, tais como, por exemplo, éter metil-*tert*-butilico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano ou dioxano, de modo especial, é usado tetrahidrofurano.

30 Como agente de oxidação para o estágio de reação [C] utiliza-se preferivelmente periodato de sódio.

Como diluente orgânico inerte é usada uma mistura de hidrocar-

bonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos clorados, tal como cloreto de metileno e água na proporção de (2:1).

No estágio de reação [D], os compostos da fórmula geral (Id), na qual D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CH_2-CO-CH_2-$, são convertidos na presença de agentes de redução adequados para compostos carbonila para os compostos da fórmula (Ie) ($D^1-Z-D^2 = -CH_2-CH(OH)-CH_2-$).

Como agentes de redução adequados para a redução de um grupo carbonila, tomam-se em consideração os mais diferentes reagentes de hidrogenação, tais como, por exemplo, hidretos de metais alcalinos, especialmente borohidreto de sódio ($NaBH_4$), hidreto de lítioalumínio ($LiAlH_4$), borohidreto de lítio-trietila ($Li[Et_3BH]$), tri-sec-borohidreto de lítio ($Li[sec-Bu_3BH]$), hidreto de sódio-bis(2-metoxietoxi)alumínio, hidretos de alquilalumínio, especialmente hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) ou triacetoxiborohidreto de tetrametilamônio e outros (compare H. de Koning, W.N. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volume E 21, Georg Thieme Verlag Stuttgart, página 1953, bem como literatura ali citada). Naturalmente, também pode ser usada uma "resina de hidreto de boro", por exemplo, "Borohydride on Amberlite® IRA-406", para a hidrogenação (compare A. R. Sande e outros Tetrahedron Lett. 25, 3501 (1984)).

Para o estágio de reação [D] utilizam-se como agentes de redução, preferivelmente, hidretos de metais alcalinos, de modo especial, utiliza-se borohidreto de sódio.

Como diluentes orgânicos inertes utilizam-se preferivelmente álcoois, tal como metanol ou etanol.

Com auxílio dos estágios de reação [E] e [F], os compostos da fórmula geral (Id) e (Ie), nas quais D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CH_2-CO-CH_2-$ e $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$, são convertidos na presença de agentes de halogenação adequados para os compostos da fórmula (If) ($D^1-Z-D^2 = -CH_2-C(Hal)_2-CH_2-$) e para os compostos da fórmula (Ig) ($D^1-Z-D^2 = -CH_2-CH(Hal)-CH_2-$).

Como agentes de halogenação adequados para a transformação (desoxigenação) de um grupo carbonila ou seu 1,3-benzodioxol (é formado

através da reação do composto carbonila com 1,2-dihidróxi-benzeno) para um grupo metileno *gem*-halogenado, tomam-se em consideração inúmeros reagentes de halogenação, por exemplo, tetrafluoreto de enxofre (SF_4) / 20 % de HF (compare D. G. Martin, F. Kagan J. Org. Chem. 27, 3164 (1962)), fluoreto de carbonila (COF_2) (F. S. Fawcett e outros, J. Am. Chem. Soc. 84, 4275 (1962)), hexafluoreto de molibdênio (MoF_6) (F. Mathey, J. Bensoam Tetrahedron 27, 3965 (1971)) ou trifluoreto de *N,N*-dietilaminoenxofre (Et_2NSF_3 , DAST) (K. A. Jolliffe Aust. J. Chem. 54, 75 (2001)) [para *gem*-difluormetileno]; hexacloreto de wolfrâmio (WCl_6) (M. F. Jung, J. I. Wasserman Tetrahedron Lett. 44, 7273 (2003)) [para *gem*-diclorometileno]; 1,2-dihidroxibenzeno / tribrometo de boro (através de dissociação do 1,3-benzodioxol) E. Napolitano e outros Synthesis 2, 122 (1986) [para *gem*-dibromometileno]; 1,2-dihidroxibenzeno / iodeto de sódio-cloreto de acetila (através de dissociação do 1,3-benzodioxol) L. Corda e outros J. Het. Chem. 25, 311 (1988) [para *gem*-diiodometileno].

Como agentes de halogenação adequados para a transformação de um grupo hidróxi para um grupo halogênio, tomam-se em consideração todos os agentes de halogenação adequados para este fim, por exemplo, ácido fluorídrico (HF), tetrafluoreto de enxofre / ácido fluorídrico (HF) (J. Kolonitsch e outros, J. Org. Chem. 44, 771 (1979)), *N*-(2-cloro-1,1,2-trifluoretil) dietilamina (compare o WO 2006103985 A1) trifluoreto de *N,N*-dietilaminoenxofre (Et_2NSF_3 , DAST) (K. A. Jolliffe Aust. J. Chem. 54, 75 (2001)), poli(hidrogenofluoreto) de piridínio (30 % de piridina-70 % de HF) (G. A. Olah e outros J. Org. Chem. 44, 3872 (1979)) [para *mono*fluormetileno]; fosgênio (COCl_2), cloreto de tionila, cloreto de fosforóxi, cloreto de fósforo(III), cloreto de fósforo(V), uma mistura de tetraclorometano (CCl_4) (compare, por exemplo, Y. Berger e outros, J. Med. Chem. 48, 483 (2005)) e trifenilfosfina [para *mono*-clorometileno]; brometo de tionila, brometo de fósforo(III), brometo de fósforo(III) ligado ao polímero (PBr_3 em Amberlite IRA 93) (G. Cainelli e outros Synthesis 4, 306 (1983)), uma mistura de *N*-bromossuccinimida e trifenilfosfina (A. K. Bose, B. Lal Tetrahedron 40, 3937 (1973)), uma mistura de tetrabromometano (CBr_4) e trifenilfosfina (compare, por exemplo, S. Hanes-

sian e outros Can. J. Chem. 65, 1859 (1987)) [para *monobromometileno*]; tetraiodeto de difósforo (P_2I_4) (M. Lauwers e outros Tetrahedron Lett. 20, 1801 (1979)), uma mistura de clorotrimetilsilano e iodeto de sódio (T. Morita e outros Synthesis 5, 379 (1979)), uma mistura de hexadimetilsilano e iodo (G. A. Olah e outros Angew. Chem. 91, 648 (1979)) [para *monoiodometileno*].

Como agente de halogenação para o estágio de reação [E] utiliza-se especialmente, trifluoreto de *N,N*-dietilaminoenxofre (DAST) (halogênio:flúor).

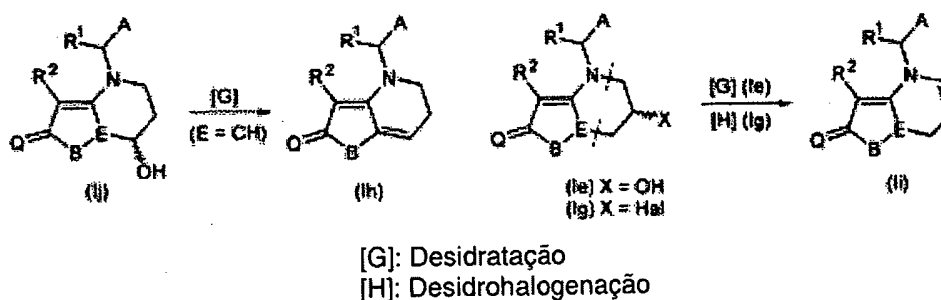
Como diluentes orgânicos inertes utilizam-se hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos clorados, tal como cloreto de metileno.

Como agentes de halogenação para o estágio de reação [F] utilizam-se preferivelmente misturas de tetrahalogenometano (halogênio: bromo, cloro) e trifenilfosfina ou DAST (halogênio: flúor).

Como diluente orgânico inerte utilizam-se nitrilas, tais como, por exemplo, acetonitrila ou hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos clorados, tal como cloreto de metileno (reação com DAST).

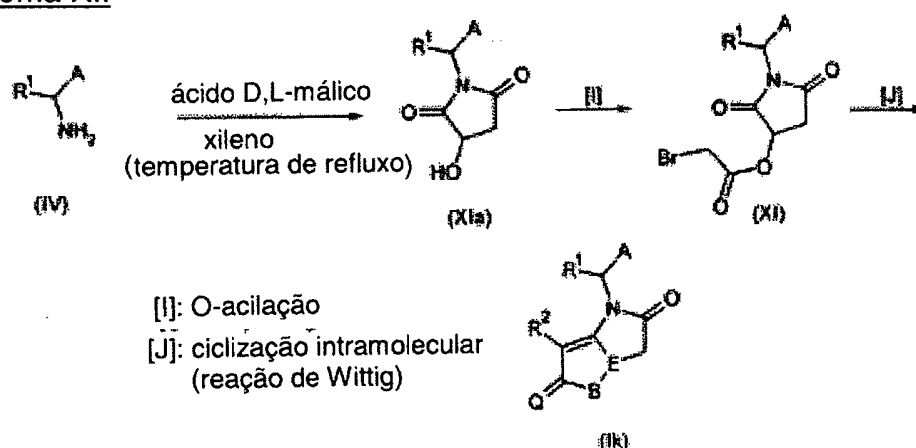
Os compostos das fórmulas gerais (Ib), (Ic), (Ie) e (Ig) estão presentes como misturas de diastereômeros, a partir das quais os diastereômeros podem ser obtidos por meio de cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

Os compostos da fórmula geral (Ih) e (Ii), nas quais D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CH_2-CH_2-CH=$ ou $-CH=CH-CH_2-$, podem ser formados, por exemplo, de maneira simples a partir de compostos das fórmulas gerais (Ij; na qual $E = CH$) ou (Ie) vs. (Ig), nas quais D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CH_2-CH_2-CH(OH)-$ (Ij), $-CH_2-C(OH)-CH_2-$ (Ie) ou $-CH_2-CH(Hal)-CH_2-$ (Ig; Hal, por exemplo, cloro) e conseqüentemente, ocorrem também como produtos secundários (compare o esquema de reação XI e exemplos de preparação).

Esquema XI

A formação dos compostos da fórmula geral (lh) e (li) a partir de compostos da fórmula geral (lj) e (le) é possível, por exemplo, por meio de desidratação [esquema de reação G: agente auxiliar de reação ácido (por exemplo, ácido trifluoracético)] ou a partir de compostos da fórmula geral (lg) por meio de desidrohalogenação [esquema de reação H: trifenilfosfina, mas também na presença de agentes auxiliares de reação básicos].

Os compostos da fórmula geral (lk, na qual, por exemplo, $R^2 = H$, $B, Q = O$, $E = CH$), na qual D^1-Z-D^2 como grupo, representa $-CO-CH_2-$, são acessíveis, por exemplo, a partir de compostos das fórmulas gerais (Xla) e (XI) (compare o esquema de reação XII e exemplos de preparação).

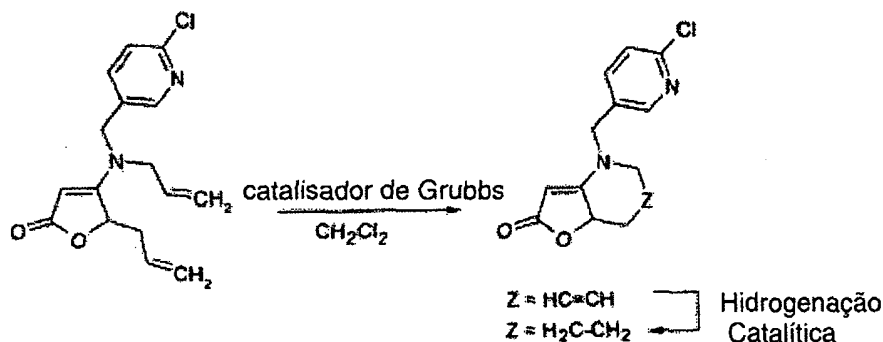
Esquema XII

A preparação dos compostos da fórmula geral (Xla) pode ser efetuada, por exemplo, a partir de compostos da fórmula geral (IV) e ácido D,L-málico. A O-acilação [estágio de reação I: agente auxiliar de reação básico (por exemplo, piridina), brometo de bromoacetila, diluente (por exemplo, diclorometano); compare Lee Y. S. e outros Tetrahedron (1999), 55, 4631-4636] com formação de compostos da fórmula geral (XI), bem como sua ci-

clização intramolecular para sistemas 6,6a-dihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-2,5 (4H)-diona 4-substituídos da fórmula geral (Ik), é possível com base em métodos conhecidos da literatura [reação de Wittig intramolecular, estágio J: agente auxiliar de reação básico (por exemplo, trietilamina), trifenilfosfina. diluente (por exemplo, acetonitrila); $R^1, R^2 = H, B, Q = O$; $E = CH$ e $A = CO-OEt$: compare Niwa H e outros J. Org. Chem. (1987) 52, 2941-2943; de maneira análoga para $A = -CH_2CH_2-CH=CH_2$; compare Lee Y. S. e outros Tetrahedron (1999), 55, 4631-4636; para $A = 6$ -cloro-pirid-3-ila: compare também os exemplos de preparação].

Se no processo de preparação 3 de acordo com a invenção, para a preparação dos novos compostos da fórmula geral (I), em um primeiro estágio, utilizam-se como compostos da fórmula (VI), por exemplo, 4-{alil[6-cloropiridin-3-il]metil]amino}furan-2(5H)-ona, então o processo de preparação 3 pode ser representado pelo seguinte esquema de reação XIII:

Esquema XIII

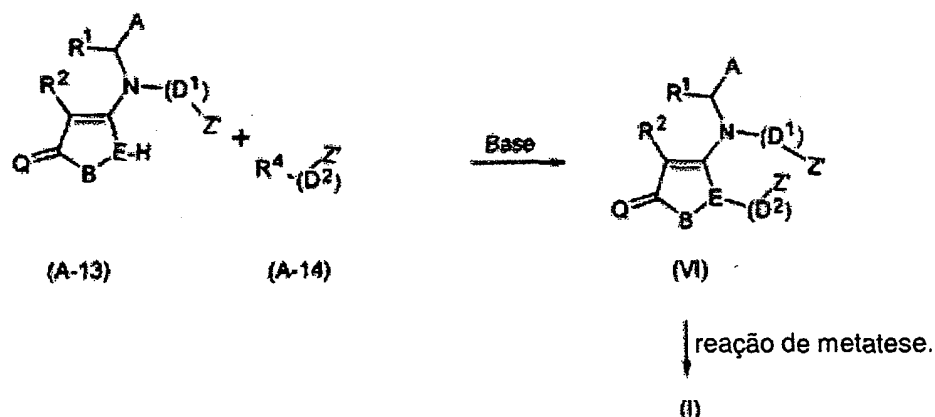


Os compostos a serem especialmente usados como materiais de partida para efetuar o processo de preparação 3 de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (VI).

Na fórmula (VI), A, B, E, Z', $R^1, R^2, D^1, D^2, n, m, Q$ têm o significado mencionado mais acima para a fórmula (I).

Os compostos da fórmula geral (VI) podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura, por exemplo, de acordo com o processo de preparação mostrado no esquema de reação XIV.

Esquema XIV



Compostos de partida adequados para a preparação dos compostos (A-13) são os compostos (A-1) mencionados mais acima no esquema II. Outros compostos de partida adequados para a preparação dos compostos (A-13) são aminas secundárias (R¹-CH(A)-NH-(D¹)-Z'; D¹ = carbono eventualmente substituído), nas quais Z' representa uma ligação dupla C=C ou uma ligação tripla C≡C.

A reação dos compostos (A-13) com compostos insaturados (A-14) é efetuada de acordo com o processo de preparação mencionado mais acima no esquema de reação VII com formação dos pré-estágios (VI) adequados para a próxima reação de metatese.

A reação de metatese é conhecida da literatura e pode ser efetuada com o uso de catalisadores conhecidos de maneira correspondente às condições de reação conhecidas para esse fim (compare, por exemplo: Van de Weghe P. e outros, *Current Topics Med. Chem.* (2005), 5, 1461-72. Deiters, A. e outros, *Chem. Rev.* (Washington, DC, Estados Unidos da América) (2004), 104, 2199-2238. Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Chem. Rev.* (Washington, DC, Estados Unidos da América) (2004), 104, 2127-2198).

Para isso, utilizam-se, por exemplo e preferivelmente, catalisadores de rutênio, que também são obtidos como catalisadores de Grubbs da primeira e segunda geração (por exemplo, Schmidt, B. *Angew. Chem, Intern. Edition* (2003), 42, 4996-4999).

Geralmente é vantajoso, efetuar o processo de preparação 3 de acordo com a invenção, na presença de diluentes. De maneira vantajosa, os

diluentes são usados em uma quantidade tal, que a mistura de reação continua bem agitada durante todo o processo. Como diluentes para efetuar o processo 3 de acordo com a invenção, tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes com as condições de reação.

5 Diluentes preferidos para efetuar o processo 3 de acordo com a invenção, correspondentemente ao processo 1 mencionado mais acima, são hidrocarbonetos halogenados, especialmente hidrocarbonetos clorados, tais como tetraetilenos, tetracloreto de carbono, dicloropropano, cloreto de metileno, diclorobutano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, tricloroetano, tricloroetileno ou
10 pentacloroetano, preferivelmente é usado o cloreto de metileno.

A reação de compostos da fórmula geral (IV) de acordo com o processo de preparação 3 é efetuada, em que os compostos da fórmula geral (IV) são reagidos na presença de catalisadores adequados, por exemplo, catalisadores de Grubbs da segunda geração.

15 O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -10°C e $+200^{\circ}\text{C}$, preferivelmente entre $+10^{\circ}\text{C}$ e 180°C , de modo particularmente preferido entre 20°C e 140°C . De modo muito particularmente preferido, trabalha-se à temperatura ambiente.

Após a conclusão da reação, toda a preparação de reação é
20 concentrada. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados de maneira usual através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

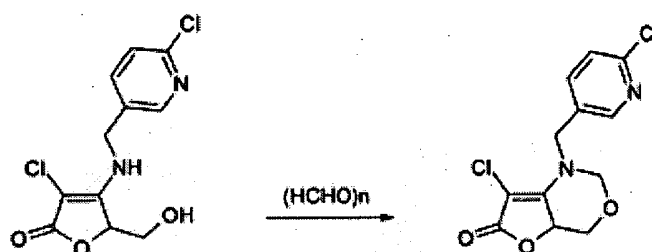
Em um estágio de reação subsequente, os compostos insaturados da fórmula geral (I) ($\text{D}^1\text{-Z-D}^2 = \text{H}_2\text{C-}\underline{\text{HC=CH}}\text{-CH}_2$) podem ser transformados na presença de catalisadores de hidrogenação para compostos saturados da fórmula (I) ($\text{Z} = \text{H}_2\text{C-}\underline{\text{CH}_2\text{CH}_2}\text{-CH}_2$) (compare o esquema XII).

Para a hidrogenação de compostos da fórmula geral (I) utilizam-se como catalisadores de hidrogenação, preferivelmente catalisadores de ródio, especialmente uma mistura de cloreto de tris(trifenilfosfin)ródio(I) e
30 trifenilfosfina.

Como diluentes orgânicos inertes utilizam-se os diluentes mencionados no processo 1, tal como, por exemplo, benzeno ou tolueno.

Utilizando-se no processo 4 de acordo com a invenção, para a preparação dos novos compostos da fórmula geral (I), em um primeiro estágio de reação, como compostos da fórmula (VII), por exemplo, a 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona e como compostos da fórmula (VIII) ou (IX), formaldeído ou paraformaldeído, então o processo de preparação 4 pode ser representado pelo seguinte esquema de reação XV:

Esquema XV



Os compostos a serem usados como materiais de partida especialmente para efetuar o processo de preparação 4 de acordo com a invenção, são definidos de modo geral pela fórmula (VII).

Na fórmula (VII), A, B, E, Z, R¹, R², D², Q têm o significado mencionado mais acima para a fórmula (I).

Os compostos da fórmula geral (VII) podem ser obtidos por métodos conhecidos da literatura (por exemplo, EP 0539588 A1) ou de acordo com o processo 1 mencionado mais acima. O composto de partida 4-hidróxi-furan-2(5H)-ona usado no processo 4 pode ser obtido, por exemplo, a partir da 5-benziloximetil-4-hidróxi-furan-2(5H)-ona conhecida da literatura (Aragon, D. T. e outros, J. Org. Chem. 68, 3363-3365, 2003) por meio de debenzilação. Reação subsequente com 3-aminometil-6-cloro-piridina e halogenação por um dos métodos mencionados abaixo, por exemplo, com N-cloro-succinimida, leva, depois, à 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (compare também os exemplos de preparação).

Na fórmula (VIII) ou (IX), R'A tem o significado mencionado mais acima para a fórmula (I).

Os compostos da fórmula (VIII) ou (IX) são conhecidos de modo geral e podem ser obtidos comercialmente.

Em geral, é vantajoso efetuar o processo de preparação 4 de acordo com a invenção, na presença de diluentes e na presença de um agente auxiliar de reação ácido.

5 Como diluentes para efetuar o processo de preparação 4 de acordo com a invenção, tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes com as condições de reação, que são mencionados mais acima sob o processo 1.

Diluentes preferidos para efetuar o processo de preparação 4 de acordo com a invenção são, correspondentemente ao processo de preparação 10
15
15 mencionados mais acima, hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno, clorobenzeno, bromobenzeno, nitrobenzeno ou xileno, mas especialmente benzeno e tolueno. Para melhorar a solubilidade, é possível acrescentar eventualmente, também, quantidades insignificantes de amidas, tais como N,N-dimetil-formamida, N,N-dipropil-formamida, N,N-dibutil-formamida ou N-metil-pirrolidina, especialmente N,N-dimetilformamida.

Agentes auxiliares de reação ácidos preferidos são ácidos orgânicos, tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico o ácido para-toluenossulfônico, especialmente ácido para-toluenossulfônico.

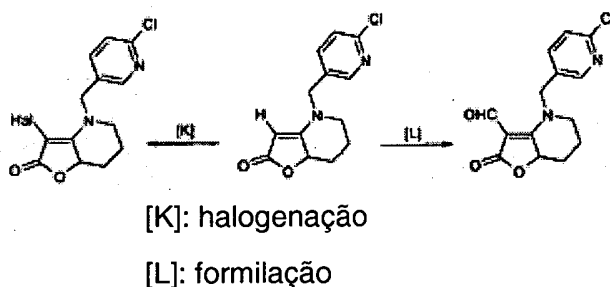
20 A reação de compostos da fórmula geral (VII) de acordo com o processo de preparação 4 é efetuada, em que os compostos da fórmula geral (VII) são reagidos com compostos da fórmula geral (VIII) ou (IX) na presença de um agente auxiliar de reação ácido em um dos diluentes indicados.

O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -10°C e $+200^{\circ}\text{C}$, preferivelmente entre 25
25 $+10^{\circ}\text{C}$ e 180°C , de modo particularmente preferido, entre 60°C e 140°C . Preferivelmente, trabalha-se com as condições de reação, que possibilitam a separação ou remoção de água, por exemplo, com auxílio de um separador de água.

30 Após a conclusão da reação, toda a preparação de reação é concentrada. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados de maneira usual através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

Para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), na qual R^2 representa halogênio, alternativamente e de acordo com a invenção, também é possível reagir compostos da fórmula geral (I), na qual R^2 representa halogênio, com agentes de halogenação na presença de agentes auxiliares de reação básicos, de acordo com o estágio de reação [K] no esquema de reação (XVI).

Esquema XVI:



Nos compostos da fórmula (I) necessários como materiais de partida para uma halogenação, A, B, E, Z, Q, D^1 , D^2 , R^1 e R^2 têm o significado mencionado mais acima, o substituinte R^2 tem o significado de hidrogênio.

Os compostos da fórmula geral (I) podem ser obtidos de acordo com os processos de preparação 1 a 4 mencionados acima.

Em geral, é vantajoso efetuar a halogenação na presença de diluentes. De maneira vantajosa, os diluentes são aplicados em uma quantidade tal, que a mistura de reação continua bem agitável durante todo o processo. Como diluentes para efetuar a halogenação tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes com as condições da reação.

Como agentes de halogenação para efetuar o processo de acordo com a invenção, podem ser aplicados todos os agentes de halogenação adequados, tais como compostos *N*-halogênio.

Para esse fim, mencionam-se, por exemplo, as *N*-halogeno-aminas, tais como 1-clorometil-4-fluordiazoniabicyclo-[2,2,2]octan-bis-(tetrafluorborato) (Selectfluor®), *N,N*-dihalogeno-aminas, amidas de ácido *N*-halogeno-carboxílico, éster de ácido *N*-halogeno-carbâmico, *N*-halogeno-uréia, *N*-halogeno-sulfonilamidas, *N*-halogeno-dissulfonilamidas, *N*-halogeno-sulfonilimidias, como *N*-fluorbis[(trifluormetil)sulfonil]imida e diamidas de ácido *N*-halogeno-carbo-

xílico, como *N*-cloro-ftalimida, *N*-bromo-ftalimida, *N*-iodo-ftalimida, *N*-cloro-succinimida (NCS), *N*-bromo-succinimida (NBS), *N*-bromo-sacarina ou *N*-iodo-succinimida.

5 Agentes de halogenação preferidos para efetuar a halogenação são as diamidas de ácido *N*-halogeno-carboxílico (Hal = bromo, cloro ou iodo ou 1-clorometil-4-fluordiazoniabicyclo[2,2,2]octan-bis-(tetrafluorborato) (Select-fluor®; compare também P. T. Nyffeler e outros Angew. Chem. (2004), 116, 2-23) (Hal = flúor).

10 Diluentes preferidos para efetuar a halogenação são, correspondentemente ao processo 2 mencionado mais acima, nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila, butironitrila, isobutironitrila, benzonitrila, *m*-clorobenzo-nitrila.

Naturalmente, também é possível usar misturas dos solventes e diluentes mencionados no processo de acordo com a invenção.

15 Contudo, diluentes preferidos para efetuar o processo de preparação de acordo com a invenção, são nitrilas, tais como acetonitrila, propionitrila ou butironitrila.

20 A halogenação de compostos da fórmula geral (I) é efetuada, em que esses são reagidos com agentes de halogenação adequados na presença de agentes auxiliares de reação básicos.

O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -10°C e +100°C, preferivelmente entre 0°C e 60°C, de modo particularmente preferido, entre 10°C e a temperatura ambiente.

25 Após a conclusão da reação, toda a preparação de reação é concentrada. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados de maneira usual através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

30 Para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), na qual R² representa formila, alternativamente e de acordo com a invenção, também compostos da fórmula geral (I), na qual R² representa hidrogênio, podem ser reagidos com métodos adequados, que de acordo com o estágio de

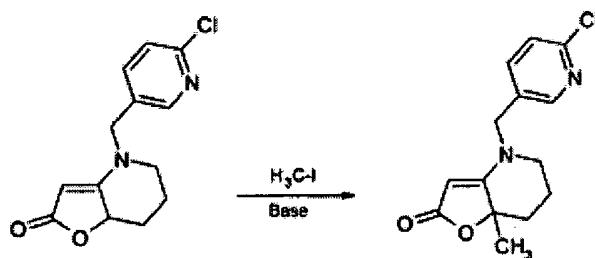
reação [L], permitem a introdução do grupo formila (compare o esquema de reação XVI e exemplos de preparação).

Um método adequado para a introdução do grupo formila é, por exemplo, a reação de Vilsmeier (compare Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, volume VII/1, Georg Thieme Verlag Stuttgart, página 30; 5 L. N. Ferguson Chem. Rev. (1946), 38, 230). Nesse caso, é possível usar *N*-metil-formanilida, *N*-metil- ou *N,N*-dimetil-formamida e cloreto de fosforila ou alternativamente *N,N*-dimetiltioformamida e anidrido de ácido ftálico.

Para o estágio de reação [L], para introduzir o grupo formila na 10 ausência de um diluente orgânico inerte, utiliza-se preferivelmente uma mistura de *N,N*-dimetil-formamida e cloreto de fosforila (compare também os exemplos de preparação).

Para a preparação dos compostos da fórmula geral (I), na qual E representa CH-alquila, alternativamente e de acordo com a invenção, os 15 compostos da fórmula geral (I), na qual E representa CH, podem ser reagidos com agentes de alquilação adequados na presença de agentes auxiliares básicos de acordo com o esquema de reação (XVII).

Esquema XVII:



20 Nos compostos da fórmula (I) necessários como materiais de partida para a preparação da C-alquilação, A, B, E, Z, Q, D¹, D², R¹ e R² têm o significado mencionado mais acima, o substituinte R² tem o significado de hidrogênio.

Os compostos da fórmula geral (I) podem ser obtidos pelos pro- 25 cessos de preparação 1 a 4 mencionados acima.

Em geral, é vantajoso efetuar a C-alquilação na presença de diluentes. De maneira vantajosa, os diluentes são usados em uma quantidade tal, que a mistura de reação continua bem agitável durante todo o processo.

Como diluentes para efetuar a C-alquilação tomam-se em consideração todos os solventes orgânicos inertes com as condições da reação.

Diluentes preferidos para efetuar a C-alquilação são éteres, tais como éter metil-*terc*-butílico, éter n-butílico, anisol, fenetol, éter ciclohexilmetílico, éter diisopropílico, éter diisobutílico, éter diisoamílico, éter etilenoglicoldimetílico, tetrahidrofurano, dioxano, éter diclorodietílico e poliéteres do óxido de etileno e/ou óxido de propileno.

Naturalmente, misturas dos solventes e diluentes mencionados também podem ser usados no processo de acordo com a invenção.

Contudo, diluentes preferidos para efetuar o processo de acordo com a invenção, são éteres, tais como éter metil-*terc*-butílico ou éteres cíclicos, tais como tetrahidrofurano e dioxano.

A C-alquilação de compostos da fórmula (I) é efetuada através da reação com agentes de alquilação adequados na presença de agentes auxiliares de reação básicos.

O tempo de reação importa em 10 minutos a 48 horas. A reação é efetuada a temperaturas entre -100°C e +20°C, preferivelmente entre -90°C e 10°C, de modo particularmente preferido entre -80°C e 0°C.

Após a conclusão da reação toda a preparação da reação é concentrada. Os produtos obtidos após o processamento podem ser purificados de maneira usual através de recristalização, destilação a vácuo ou cromatografia de coluna (compare também os exemplos de preparação).

Os compostos da fórmula (I) podem estar eventualmente presentes em diversas formas polimorfas ou como mistura de diversas formas polimorfas. Tanto os polimorfos puros, quanto também as misturas de polimorfos são objeto da invenção e podem ser usados de acordo com a invenção.

As substâncias ativas de acordo com a invenção, com boa tolerância pelas plantas, toxicidade favorável para animais de sangue quente e boa tolerância pelo meio ambiente, são adequadas para proteger plantas e órgãos de plantas, para aumentar o rendimento da colheita, melhorar a qualidade do material colhido e para combater parasitas animais, especialmente

insetos, aracnídeos, helmintos, nematódios e moluscos, que ocorrem na agricultura, na horticultura, na pecuária, em florestas, em jardins e instalações de lazer, na proteção de alimentos armazenados e material, bem como no setor higiênico. Preferivelmente, elas podem ser usadas como preparados para proteger plantas. Elas são eficazes contra espécies normalmente sensíveis e resistentes, bem como contra todos ou alguns estágios de desenvolvimento. Nos parasitas mencionados acima incluem-se:

Da ordem dos Anoplura (Phthiraptera), por exemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.

Da classe dos Arachnida, por exemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptruta oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*.

Da classe dos Bivalva, por exemplo, *Dreissena* spp.

Da ordem dos Chilopoda, por exemplo, *Geophilus* spp., *Scutigera* spp.

Da ordem dos Coleoptera, por exemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplophora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psyllioides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa*

- decemlineata, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaeophilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*,
5 *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Symphyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.
- 10 Da ordem dos Collembola, por exemplo, *Onychiurus armatus*.
Da ordem dos Dermaptera, por exemplo, *Forficula auricularia*.
Da ordem dos Diplopoda, por exemplo, *Blaniulus guttulatus*.
Da ordem dos Diptera, por exemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp.,
15 *Gastrophilus* spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Hypoderma* spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp., *Nezara* spp., *Oestrus* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyoscyami*, *Phorbia* spp., *Stomoxys* spp., *Tabanus* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.
- 20 Da classe dos Gastropoda, por exemplo, *Arion* spp., *Biomphalaria* spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.
- Da classe dos helmintos, por exemplo, *Ancylostoma duodenale*,
25 *Ancylostoma ceylanicum*, *Ancylostoma braziliensis*, *Ancylostoma* spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp., *Clonorchis* spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp., *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllbothrium latum*, *Dracunculus medinensis*, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp.,
30 *Haemonchus* spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis nana*, *Hyostrongylus* spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp., *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus*, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosoma*

men spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*, *Strongyloides* spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Trichinella spiralis*, *Trichinella nativa*, *Trichinella britovi*, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongylus* spp., *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

5 Além disso, é possível combater protozoários, tal como *Eimeria*.

Da ordem dos Heteroptera, por exemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campylomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phyllopus*,
10 *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacysta persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.

15 Da ordem dos Homoptera, por exemplo, *Acyrtosipon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui*, *Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri*, *Aphis* spp., *Arboridia apicalis*, *Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani*, *Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysi*,
20 *Brachycolus* spp., *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneoccephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes* spp., *Chaetosiphon fragaefolii*, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*, *Chromaphis juglandicola*, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccoxymylus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina*
25 spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*,
30 *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*,

Parabemisia myricae, Paratrioza spp., Parlatoria spp., Pemphigus spp., Peregrinus maidis, Phenacoccus spp., Phloeomyzus passerinii, Phorodon humuli, Phylloxera spp., Pinnaspis aspidistrae, Planococcus spp., Protopulvinaria pyriformis, Pseudaulacaspis pentagona, Pseudococcus spp., Psylla spp.,
 5 Pteromalus spp., Pyrilla spp., Quadraspidiotus spp., Quesada gigas, Rastrococcus spp., Rhopalosiphum spp., Saissetia spp., Scaphoides titanus, Schizaphis graminum, Selenaspidus articulatus, Sogata spp., Sogatella furcifera, Sogatodes spp., Stictocephala festina, Tenalaphara malayensis, Tinocallis caryaefoliae, Tomaspis spp., Toxoptera spp., Trialeurodes vaporariorum, Trioza
 10 spp., Typhlocyba spp., Unaspis spp., Viteus vitifolii.

Da ordem dos Hymenoptera, por exemplo, Diprion spp., Hoplocampa spp., Lasius spp., Monomorium pharaonis, Vespa spp.

Da ordem dos Isopoda, por exemplo, Armadillidium vulgare, Oniscus asellus, Porcellio scaber.

15 Da ordem dos Isoptera, por exemplo, Reticulitermes spp., Odontotermes spp.

Da ordem dos Lepidoptera, por exemplo, Acronicta major, Aedia leucomelas, Agrotis spp., Alabama argillacea, Anticarsia spp., Barathra brassicae, Bucculatrix thurberiella, Bupalus piniarius, Cacoecia podana, Capua
 20 reticulana, Carpocapsa pomonella, Cheimatomia brumata, Chilo spp., Choristoneura fumiferana, Clysia ambiguella, Cnaphalocerus spp., Earias insulana, Ephestia kuehniella, Euproctis chrysorrhoea, Euxoa spp., Feltia spp., Galleria mellonella, Helicoverpa spp., Heliothis spp., Hofmannophila pseudospretella, Homona magnanima, Hyponomeuta padella, Laphygma spp., Lithocolletis
 25 blancardella, Lithophane antennata, Loxagrotis albicosta, Lymantria spp., Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Mocis repanda, Mythimna separata, Oria spp., Oulema oryzae, Panolis flammea, Pectinophora gossypiella, Phyllocnistis citrella, Pieris spp., Plutella xylostella, Prodenia spp., Pseudaletia spp., Pseudoplusia includens, Pyrausta nubilalis, Spodoptera spp., Ther-
 30 mesia gemmatalis, Tinea pellionella, Tineola bisselliella, Tortrix viridana, Trichoplusia spp.

Da ordem dos Orthoptera, por exemplo, Acheta domesticus,

Blatta orientalis, *Blattella germanica*, *Gryllotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.

Da ordem dos Siphonaptera, por exemplo, *Ceratophyllus* spp.,
5 *Xenopsylla cheopis*.

Da ordem dos Symphyla, por exemplo, *Scutigerella immaculata*.

Da ordem dos Thysanoptera, por exemplo, *Baliothrips biformis*,
Enneothrips flavens, *Frankliniella* spp., *Heliethrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiphorothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniot-*
10 *hrips cardamoni*, *Thrips* spp.

Da ordem dos Thysanura, por exemplo, *Lepisma saccharina*.

Os nematódios fitoparasitários incluem, por exemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp., *Bursaphelenchus* spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp., *Heliocotylenchus* spp., *Heterodera* spp.,
15 *Longidorus* spp., *Meloidogyne* spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*, *Rotylenchus* spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp., *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Os compostos de acordo com a invenção, podem ser usados, eventualmente em certas concentrações ou quantidades de aplicação, também como herbicidas, protetores, reguladores do crescimento ou agentes para melhorar as propriedades próprias das plantas ou como microbicidas, por exemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (inclusive agentes contra viróides) ou como agentes contra MLO ("mycoplasma-like-organism") e RLO ("Rickettsia-like-organism"). Eventualmente, eles podem
25 ser aplicados, também, como produtos intermediários ou pré-produtos para a síntese de outras substâncias ativas.

As substâncias ativas podem ser convertidas para as formulações usuais, tais como soluções, emulsões, pós de pulverização, suspensões à base de água e óleo, pós, pós de espalhamento, pastas, pós solúveis,
30 granulados solúveis, granulados de espalhamento, concentrados de suspensão-emulsão, substâncias naturais impregnadas de substância ativa, substâncias sintéticas impregnadas de substância ativa, adubos, bem como

encapsulamentos finíssimos em substâncias polímeras.

Essas formulações são preparadas de maneira conhecida, por exemplo, misturando as substâncias ativas com diluentes, isto é, solventes líquidos e/ou veículos sólidos, eventualmente com o uso de agentes tensoativos, isto é, emulsificantes e/ou agentes de dispersão e/ou agentes produtores de espuma. A preparação das formulações é efetuada ou em instalações adequadas ou também antes ou durante a aplicação.

Como coadjuvantes podem ser usadas aquelas substâncias, que são adequadas, para conferir propriedades particulares à própria combinação e/ou às preparações derivadas da mesmas (por exemplo, caldos de pulverização, desinfecção de semente), tais como determinadas propriedades técnicas e/ou também propriedades biológicas particulares. Como coadjuvantes típicos tomam-se em consideração: diluentes, solventes e veículos.

Como diluentes prestam-se, por exemplo, água, líquidos químicos orgânicos polares e apolares, por exemplo, das classes dos hidrocarbonetos aromáticos e não aromáticos (tais como parafinas, alquilbenzenos, alquilnaftalenos, clorobenzenos), dos álcoois e polióis (que também podem ser eventualmente substituídos, eterificados e/ou esterificados), das cetonas (tais como acetona, ciclohexanona), ésteres (também lipídios e óleos) e (poli-)éteres, das aminas simples e substituídas, amidas, lactamas (tais como N-alquilpirrolidonas) e lactonas, das sulfonas e sulfóxidos (tal como dimetilsulfóxido).

No caso de usar água como diluente, por exemplo, solventes orgânicos também podem ser usados como solventes auxiliares. Como solventes líquidos tomam-se essencialmente em consideração: compostos aromáticos, tais como xileno, tolueno ou alquilnaftalenos, compostos aromáticos clorados e hidrocarbonetos alifáticos clorados, tais como clorobenzenos, cloroetilenos ou cloreto de metileno, hidrocarbonetos alifáticos, tais como ciclohexano ou parafinas, por exemplo, frações de petróleo, óleos minerais e vegetais, álcoois, tais como butanol ou glicol, bem como seus éteres e ésteres, cetonas, tais como acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona ou ciclohexanona, solventes fortemente polares, tal como dimetilsulfóxido, bem co-

mo água.

Como veículos sólidos tomam-se em consideração:

por exemplo, sais de amônio e pós de pedras naturais, tais como caulim, aluminas, talco, giz, quartzo, atapulgita, montmorilonita ou terra de infusórios e pós de pedras sintéticas, tais como ácido silícico altamente disperso, óxido de alumínio e silicatos, como veículos sólidos para granulados tomam-se em consideração: por exemplo, pós de pedras naturais quebradas e fracionadas, tais como calcita, mármore, pedra-pomes, sepiolita, dolomita, bem como granulados sintéticos de farinhas inorgânicas e orgânicas, bem como granulados de material orgânico, tal como papel, serragem, cascas de coco, espigas de milho e caules de tabaco; como emulsificantes e/ou agentes produtores de espuma, tomam-se em consideração: por exemplo, emulsificantes não ionogêneos e aniônicos, tais como éster de ácido polioxietileno-graxo, éter de álcool polioxietileno-graxo, por exemplo, éter alquilaril-poliglicólico, sulfonatos de alquila, sulfatos de alquila, sulfonatos de arila, bem como hidrolisados de albumina; como agentes de dispersão tomam-se em consideração substâncias não-iônicas e/ou iônicas, por exemplo, das classes dos éteres de álcool-POE e/ou POP, ésteres de ácido e/ou ésteres de POP-POE, éteres alquil-arílicos e/ou POP-POE, produtos de adição de lipídios e/ou POP-POE, derivados POE- e/ou POP-poliol, produtos de adição de POE- e/ou POP-sorbitano ou açúcar, sulfatos de alquila ou arila, sulfonatos e fosfatos ou os produtos de adição de PO-éteres correspondentes. Oligopolímeros ou polímeros adequados são, além disso, por exemplo, partindo de monômeros vinílicos, de ácido acrílico, de EO e/ou PO individuais ou em combinação com, por exemplo, (poli-) álcoois ou (poli-)aminas. Além disso, podem se usados a lignina e seus derivados de ácido sulfônico, celuloses simples e modificadas, ácidos sulfônicos aromáticos e/ou alifáticos, bem como seus produtos de adição com formaldeído.

Nas formulações podem ser usados adesivos, tais como carboximetilcelulose, polímeros naturais e sintéticos, pulverizados, granulados ou em forma de látex, tais como goma arábica, álcool polivinílico, acetato de polivinila, bem como fosfolipídios naturais, tais como cefalinas e lecitinas e

fosfolipídios sintéticos.

É possível usar corantes, tais como pigmentos inorgânicos, por exemplo, óxido de ferro, óxido de titânio, azul de ferrociano e corantes orgânicos, tais como corantes de alizarina, azocorantes e corantes de ftalocianina de metal e traços de substâncias nutritivas, tais como sais de ferro, manganês, boro, cobre, cobalto, molibdênio e zinco.

Outros aditivos podem ser perfumes, óleos minerais ou vegetais eventualmente modificados, ceras e nutrientes (também oligonutrientes), tais como sais de ferro, manganês, boro, cobre, cobalto, molibdênio e zinco.

Além disso, podem estar contidos estabilizadores, tais como estabilizadores de baixa temperatura, conservantes, agentes de proteção contra oxidação, agentes de proteção solar ou outros agentes químicos e/ou físicos aperfeiçoadores de estabilidade.

Em geral, as formulações contêm entre 0,01 e 98 % em peso, de substância ativa, preferivelmente entre 0,5 e 90 %.

A substância ativa de acordo com a invenção, pode estar presente em suas formulações disponíveis comercialmente bem como nas formas de aplicação preparadas a partir dessas formulações em mistura com outras substâncias ativas, tais como inseticidas, engodos, esterilizantes, bactericidas, acaricidas, nematocidas, fungicidas, substâncias reguladoras do crescimento, herbicidas, protetores, adubos ou semioquímicos.

Participantes de mistura particularmente favoráveis são, por exemplo, os seguintes:

Fungicidas:

25 inibidores da síntese do ácido nucléico

benalaxila, benalaxil-M, bupirimat, quiralaxila, clozilacon, dimetirimol, etirimol, furalaxila, himexazol, metalaxila, metalaxil-M, ofurace, oxadixil, ácido oxolínico,

Inibidores da mitose e divisão celular

30 benomila, carbendazim, dietofencarb, fuberidazol, pencicluron, tiabendazol, tiofanato-metila, zoxamida

Inibidores do complexo da cadeia respiratória I

diflumentorim

Inibidores do complexo da cadeia respiratória II

- boscalid, carboxin, fenfuram, flutolanil, furametpir, mepronil, oxicarboxin,
5 pentiopirad, tifuluzamid

Inibidores do complexo da cadeia respiratória III

azoxistrobin, ciazofamid, dimoxistrobin, enestrobin, famoxadon, fenamidon,
fluoxastrobin, kresoxim-metila, metominostrobin, orisastrobin, piraclostrobin,
picoxistrobin, trifloxistrobin

10 Desacopladores

dinocap, fluazinam

Inibidores da produção de ATP

acetato de fentina, cloreto de fentina, hidróxido de fentina, siltiofam

Inibidores da biossíntese de aminoácidos e proteína

- 15 andoprim, blasticidin-S, ciprodinil, kasugamicina, hidrato de cloridrato de ka-
sugamicina, mepanipirim, pirimetanil

Inibidores da transdução de sinais

fenpiclonil, fludioxonil, quinoxifen

Inibidores da síntese lipídica e membrana

- 20 clozolinato, iprodiona, procimidona, vinclozolin
ampropilfos, potássio-ampropilfos, edifenfos, iprobenfos (IBP), isoprotiolan,
pirazofos
tolclofos-metila, bifenila
iodocarb, propamocarb, cloridrato de propamocarb

25 Inibidores da biossíntese do ergosterol

fenexamida,

- azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, diclobutrazol, difenoco-
nazol, diniconazol, diniconazol-M, epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol,
fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furconazol, furconazol-cis, hexaconazol,
30 imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanil, paclobutrazol, pencona-
zol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol,
triadimefon, triadimenol, triticonazol, uniconazol, voriconazol, imazalil, sulfato

de imazalila, oxpoconazol, fenarimol, flurprimidol, nuarimol, pirifenox, triforin, pefurazoato, procloraz, triflumizol, viniconazol, aldimorf, dodemorf, acetato de dodemorf, fenpropimorf, tridemorf, fenpropidin, spiroxamina,

- 5 naftifin, piributicarb, terbinafin.

Inibidores da síntese da parede celular

bentiavalicarb, bialafos, dimetomorf, flumorf, iprovalicarb, polioxins, polioxorim, validamicina A

Inibidores da biossíntese de melanina

- 10 capropamida, diclocimet, fenoxanil, ftalid, piroquilon, tricloclazol

Indução de resistência

acibenzolar-S-metila, probenazol, tiadinil

Multisite

- captafol, captan, clorotalonil, sais de cobre, tais como: hidróxido de cobre,
 15 naftenato de cobre, oxicleto de cobre, sulfato de cobre, óxido de cobre, oxin-cobre e mistura de Bordeaux, diclofluanid, ditianon, dodin, base livre de dodin, ferbam, folpet, fluorofolpet, guazatina, acetato de guazatina, iminoctadin, iminoctadinalbesilato, triacetato de iminoctadin, mancozeb, mancozeb, maneb, metiram, metiram zinco, propineb, enxofre e preparações de enxofre
 20 contendo polissulfeto de cálcio, tiram, tolilfluanid, zineb, ziram.

Mecanismo desconhecido

- amibromdol, bentiazol, betoxazin, capsimicina, carvon, quinometionato, cloropicrin, cufraneb, ciulfenamid, cimoxanil, dazomet, debacarb, diclomezina, diclorofeno, dicloran, difenzoquat, metilsulfato de difenzoquat, difenilamina,
 25 etaboxam, ferimzona, flumetover, flussulfamida, fluopicolida, fluoroimida, hexaclorobenzeno, sulfato de 8-hidroxiquinolina, irumamicina, metassulfocarb, metrafenona, isotiocianato de metila, mildiomicina, natamicina, dimetilditiocarbamato de níquel, nitrotal-isopropila, octilinon, oxamocarb, oxifentiina, pentaclorofenol e sais, 2-fenilfenol e sais, piperalina, propanosin-sódio, proquinazida, pirrolnitrina, quintozeno, tecloftalam, tecnazen, triazóxido, triclamida, zarilamida e 2,3,5,6-tetracloro-4-(metilsulfonil)-piridina, N-(4-cloro-2-nitrofenil)-N-etil-4-metil-benzenossulfonamida, 2-amino-4-metil-N-fenil-5-tia-
- 30

zolcarboxamida, 2-cloro-N-(2,3-dihidro-1,1,3-trimetil-1H-inden-4-il)-3-piridino-
 carboxamida, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetilisoxazolidin-3-il]piridina, cis-1-(4-
 clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, 2,4-dihidro-5-metóxi-2-metil-
 4-[[[1-[3-(trifluormetil)-fenil]-etiliden]-amino]-óxi]-metil]-fenil]-3H-1,2,3-triazol-
 5 3-ona (185336-79-2), 1-(2,3-dihidro-2,2-dimetil-1H-inden-1-il)-1H-imidazol-5-
 carboxilato de metila, 3,4,5-tricloro-2,6-piridinodicarbonitrila, 2-[[[ciclopropil
 [(4-metoxifenil)-imino]metil]tio]metil]-alfa-(metoximetilen)-benzacetato de me-
 tila, 4-cloro-alfa-propinilóxi-N-[2-[3-metóxi-4-(2-propinilóxi)fenil]etil]-benzace-
 tamida, (2S)-N-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propinil]óxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-
 10 2-[(metilsulfonil)amino]-butanamida, 5-cloro-7-(4-metilpiperidin-1-il)-6-(2,4,6-
 trifluorfenil)[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorfenil)-N-[(1R)-
 -1,2,2-trimetilpropil][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina, 5-cloro-N-[(1R)-
 1,2-dimetilpropil]-6-(2,4,6-trifluorfenil) [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-7-amina,
 N-[1-(5-bromo-3-cloropiridin-2-il)etil]-2,4-dicloronicotinamida, N-(5-bromo-3-
 15 cloropiridin-2-il)metil-2,4-dicloronicotinamida, 2-butoxi-6-iodo-3-propil-benzo-
 piranon-4-ona, N-[(Z)-[(ciclopropilmetóxi)-imino][6-(difluormetóxi)-2,3-difluor-
 fenil]metil]-2-benzacetamida, N-(3-etil-3,5,5-trimetil-ciclohexil)-3-formilamino-
 2-hidróxi-benzamida, 2-[[[1-[3(1-flúor-2-feniletil)óxi] fenil] etiliden]amino]óxi]
 metil]-alfa-(metoximino)-N-metil-alfaE-benzacetamida, N-{2-[3-cloro-5-(triflu-
 20 ormetil)piridin-2-il]etil}-2-(trifluormetil)benzamida, N-(3',4'-dicloro-5-fluorbife-
 nil-2-il)-3-(difluormetil)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxamida, N-(6-metóxi-3-piri-
 dinil)-ciclopropan carboxamida, ácido 1-[(4-metoxifenóxi)metil]-2,2-dimetilpro-
 pil-1H-imidazol-1-carboxílico, ácido O-[1-[(4-metoxifenóxi)metil]-2,2-dimetil-
 propil]-1H-imidazol-1-carbotióico, 2-(2-[[6-(3-cloro-2-metilfenoxi)-5-fluorpiri-
 25 midin-4-il]óxi]fenil)-2-(metoximino)-N-metilacetamida.

Bactericidas:

bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugami-
 cina, octilnon, ácido furanocarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estrepto-
 micina, tecloftalam, sulfato de cobre e outras preparações de cobre.

30 Inseticidas / acaricidas / nematicidas:

Inibidores de acetilcolinesterase (AChE)

carbamatos,

por exemplo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, alixicarb, aminocarb, bendiocarb, benfuracarb, bufencarb, butacarb, butocarboxim, butoxicarboxim, carbarila, carbofuran, carbosulfan, cloetocarb, dimetilan, etiofencarb, fenobucarb, fenotiocarb, formetanato, furatiocarb, isoprocarb, metam-sódio, metiocarb, metomila, metolcarb, oxamila, pirimicarb, promecarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimetacarb, XMC, xililcarb, triazamate

Organofosfatos,

por exemplo, acefato, azametifos, azinfos (-metila, -etila), bromofos-etila, bromofenvinfos (-metila), butatiofos, cadusafos, carbofenotion, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos (-metila/-etila), coumafos, cianofenfos, cianofos, clorfenvinfos, demeton-S-metila, demeton-S-metilsulfona, dialifos, diazinon, diclofention, diclorvos/DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, dioxabenzofos, dissulfoton, EPN, etion, etoprofos, etrimfos, famfur, fenamifos, fenitrothion, fensulfotion, fention, flupirazofos, fonofos, formotion, fosmetilan, fostiazato, heptenofos, iodofenfos, iprobenfos, isazofos, isofenfos, O-salicilato de isopropila, isoxation, malation, mecarbam, metacrifos, metamidofos, metidation, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metila, paration (-metila/-etila), fentoato, forato, fosalon, fosmet, fosfamidon, fosfocarb, foxim, pirimifos (-metila/-etila), profenofos, propafos, propetamfos, protiofos, protoato, piraclofos, piridafention, piridation, quinalfos, sebufos, sulfotep, sulprofos, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometon, triazofos, triclorfon, vamidotion.

Moduladores do canal de sódio / bloqueadores do canal de sódio dependentes de tensão

25 Piretróides,

por exemplo, acrinatrin, aletrin (d-cis-trans, d-trans), beta-ciflutrin, bifentrin, bioaletrin, isômero de bioaletrin-S-ciclopentila, bioetanometrin, biopermetrin, bioresmetrin, clovaportrin, cis-cipermetrin, cis-resmetrin, cis-permetrin, cloditrin, cicloprotrin, ciflutrin, cihalotrin, cipermetrin (alfa, beta, teta, zeta), cifenotrin, deltametrin, empentrin (isômero 1R), esfenvalerato, etofenprox, fenflutrin, fenpropatrin, fenpiritrin, fenvalerato, flubrocitrinato, flucitrinato, flufenprox, flumetrin, fluvalinato, fubfenprox, gama-cihalotrin, imiprotrin, kadetrin,

lambda-cihalotrin, metoflutrín, permetrin (cis-, trans-), fenotrin (isômero 1R-trans), praletrin, proflutrín, protrifenbuto, piresmetrin, resmetrin, RU 15525, silafluofen, tau-fluvalinato, teflutrín, teraletrin, tetrametrín (isômero 1R), tralometrin, transflutrín, ZXI 8901, piretrins (piretrum)

5 DDT

Oxadiazinas,
por exemplo, indoxacarb,
Semicarbazona,
por exemplo, metaflumizona (BAS 3201)

10 Agonistas/antagonistas do receptor acetilcolina

cloronicotinilas,
por exemplo, acetamiprid, clotianidín, dinotefuran, imidacloprid, nitenpiram, nitiazina, tiacloprid, imidacloprid, AKD-1022, tiametoxam.
Nicotina, bensultap, cartap

15 Moduladores do receptor acetilcolina

spinosina,
por exemplo, spinosad, spinetoram (XDE-175)

Antagonistas do canal de cloreto regulado por GABA
organoclorinas,

20 por exemplo, camfeclor, clordano, endossulfan, gama-HCH, HCH, heptaclo-ro, lindano, metoxiclor

Fipróis

por exemplo, acetoprol, etiprol, fipronil, pirafluprol, piriprol, vaniliprol

Ativadores do canal de cloreto

25 mectinas,

por exemplo, abamectina, emamectina, benzoatos de emamectina, ivermectina, lepimectina, milbemicina.

Miméticos do hormônio juvenil,

por exemplo, diofenolan, epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno,

30 metopreno, piriproxifen, tripreno.

Agonistas/disruptores de ecdison

diacil-hidrazinas,

por exemplo, cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida

Inibidores da biossíntese de quitina

benzoiluréias,

por exemplo, bistrifluron, clofluazuron, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron,

- 5 flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron, triflumuron

buprofezina

ciromazina

Inibidores da fosforilação oxidativa, disruptores de ATP

- 10 diafentiuron

Compostos organoestanho,

por exemplo, azociclotina, cihexatina, óxido de fenbutatina

Desacopladores da fosforilação oxidativa mediante interrupção do gradiente do próton H

- 15 pirróis,

por exemplo, clorfenapir

Dinitrofenóis,

por exemplo, binapacril, dinobuton, dinocap, DNOC

Inibidores do transporte de elétrons do lado I

- 20 METI'S,

por exemplo, fenazaquin, fenpiroximato, pirimidifen, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad

Hidrametilnon

Dicofol

- 25 Inibidores do transporte de elétrons do lado II

rotenona

Inibidores do transporte de elétrons do lado III

acequinocil, fluacripirim

Disruptores microbianos da membrana intestinal de insetos

- 30 *cepas de Bacillus thuringiensis*

Inibidores da síntese de lipídios

ácidos tetrônicos,

- por exemplo, spirodiclofen, spiromesifen
- Ácidos tetrâmicos,
por exemplo, spirotetramato
- Carboxamidas,
5 por exemplo, flonicamid
- Agonistas octopaminérgicos,
por exemplo, amitraz
- Inibidores da ATPase estimulada pelo magnésio,
propargite
- 10 Análogos de nereistoxina
por exemplo, hidrogeno oxalato de tiociclam, tiossultap-sódio
- Agonistas do receptor rianodina,
dicarboxamidas de ácido benzóico,
por exemplo, flubendiamida
- 15 antranilamidas,
por exemplo, rinaxapir (3-bromo-*N*-{4-cloro-2-metil-6-[(metilamino) carbonil]
fenil}-1-(3-cloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida)
- Biológicos, hormônios ou feromônios
azadiractin, *Bacillus spec.*, *Beauveria spec.*, *Codlemone*, *Metarrhizium spec.*,
20 *Paecilomyces spec.*, *Thuringiensin*, *Verticillium spec.*
- Substâncias ativas com mecanismos de ação desconhecidos ou não específicos
- Agentes de gaseificação,
por exemplo, fosfetos de alumínio, brometos de metila, fluoretos de sulfurila
- 25 Inibidores de devoração,
por exemplo, criolita, flonicamid, pimetrozina
- Inibidores do crescimento de ácaros,
por exemplo, clofentezina, etoxazol, hexitiazox
- amidoflumet, benclotiaz, benzoximato, bifenazato, bromopropilato, buprofe-
30 zin, quinometionato, clordimeform, clorobenzilato, cloropicrin, clotiazoben,
ciclopreno, cifluometofen, diciclanil, fenoxacrim, fentripanil, flubenzimina, flu-
fenerim, flutenzin, Gossylplure, hidrametilnona, japonilure, metoxadiazinona,

petróleo, butóxido de piperonila, oleato de potássio, piridilil, sulfluramida, tetradifon, tetrasul, triaratene, verbutin.

Também é possível uma mistura com outras substâncias ativas conhecidas, tais como herbicidas, adubos, reguladores do crescimento, protetores, produtos semi-químicos ou também com agentes para melhorar as características próprias das plantas.

Quando usadas como inseticidas, as substâncias ativas de acordo com a invenção, podem estar presentes, além disso, em suas formulações disponíveis no comércio, bem como nas formas de aplicação preparadas a partir dessas formulações em mistura com sinergistas. Sinergistas são compostos, através dos quais o efeito das substâncias ativas aumenta, sem que o próprio sinergista acrescentado precise ser ativamente eficaz.

Quando usadas como inseticidas, as substâncias ativas de acordo com a invenção, podem estar presentes, além disso, em suas formulações disponíveis no comércio, bem como nas formas de aplicação preparadas a partir dessas formulações em mistura com substâncias inibidoras, que reduzem uma degradação da substância ativa após a aplicação nos arredores da planta, na superfície de partes da planta ou em tecidos vegetais.

O teor da substância ativa das formas de aplicação preparadas a partir das formulações disponíveis no comércio pode variar em amplos limites. A concentração da substância ativa das formas de aplicação pode encontrar-se de 0,00000001 até 95 % em peso, de substância ativa, preferivelmente entre 0,00001 e 1 % em peso.

A aplicação ocorre de maneira usual adaptada a uma das formas de aplicação.

De acordo com a invenção, todas as plantas e partes das plantas podem ser tratadas. Neste caso, entendem-se por plantas, todas as plantas e populações de plantas, como plantas selvagens ou plantas cultivadas desejáveis e indesejáveis (inclusive plantas cultivadas de origem natural). Plantas cultivadas podem ser plantas, obtidas por métodos de cultivo e otimização convencionais ou por métodos biotecnológicos e genéticos ou combinações destes métodos, inclusive das plantas transgênicas e inclusive das

espécies de plantas protegíveis ou não-protegíveis por leis de proteção de espécie. Por partes de plantas devem ser entendidas todas as partes aéreas e subterrâneas e órgãos das plantas, tais como broto, folha, flor e raiz, sendo enumerados por exemplo, folhas, espinhos, caules, troncos, flores, corpo do fruto, frutos e sementes, bem como raízes, tubérculos e rizomas. Nas partes das plantas incluem-se também material de colheita bem como material de crescimento vegetativo e generativo, por exemplo, estacas, tubérculos, rizomas, tanchões e sementes.

O tratamento das plantas e partes das plantas com as substâncias ativas de acordo com a invenção, é efetuado diretamente ou pela ação sobre seu meio, espaço vital ou depósito conforme os métodos de tratamento usuais, por exemplo, por imersão, pulverização, evaporação, nebulização, espalhamento, revestimento, injeção e no caso do material de crescimento, especialmente no caso da semente, além disso, através do revestimento de uma ou mais camadas.

O tratamento das plantas e partes das plantas com as combinações de substâncias ativas de acordo com a invenção, é efetuado diretamente ou pela ação sobre seu meio, espaço vital ou depósito conforme os métodos de tratamento usuais, por exemplo, por imersão, pulverização, evaporação, nebulização, espalhamento, revestimento e no caso do material de crescimento, especialmente no caso da semente, além disso, através do revestimento de uma ou mais camadas.

As misturas de acordo com a invenção, são especialmente adequadas para o tratamento de semente. Nesse caso, mencionam-se preferivelmente as combinações de acordo com a invenção, mencionadas acima como preferidas ou particularmente preferidas. Dessa maneira, uma grande parte do dano causado pelos parasitas nas plantas cultivadas já se forma através da infestação da semente durante o armazenamento e após a introdução da semente no solo, bem como durante e imediatamente após a germinação das plantas. Essa fase é particularmente crítica, pois as raízes e rebentos da planta em crescimento são particularmente sensíveis e já um pequeno dano pode levar à morte de toda a planta. Por isso, há um interes-

se especialmente grande em proteger a semente e a planta em germinação através do uso de composições adequadas.

O combate de parasitas através do tratamento da semente de plantas é conhecido há muito tempo e é objeto de constantes aperfeiçoamentos. Contudo, no tratamento da semente há uma série de problemas, 5 que nem sempre podem ser satisfatoriamente resolvidos. Dessa maneira, é desejável desenvolver processos para proteger a semente e a planta em germinação, que tornem a aplicação adicional de preparados para proteger plantas supérflua após a semeadura ou após a emergência das plantas. Além 10 disso, é desejável otimizar a quantidade da substância ativa usada de maneira tal, que a semente e planta em germinação seja protegida o melhor possível contra a infestação por parasitas, sem, contudo, danificar a própria planta através da substância ativa usada. Especialmente os processos para o tratamento da semente deveriam incluir também as propriedades inseti- 15 das intrínsecas de plantas transgênicas, para obter uma ótima proteção da semente e também da planta em germinação com um consumo mínimo de preparados para proteger plantas.

Por conseguinte, a presente invenção refere-se especialmente também a um processo para proteger semente e plantas em germinação 20 contra a infestação de parasitas, em que a semente é tratada com uma composição de acordo com a invenção. Do mesmo modo, a invenção refere-se ao uso das composições de acordo com a invenção, para o tratamento de semente para proteger a semente e as plantas originadas das mesmas contra parasitas. Além disso, a invenção refere-se à semente, a qual foi tratada 25 com uma composição de acordo com a invenção, para a proteção contra parasitas.

Uma das vantagens da presente invenção, é que com base nas propriedades sistêmicas particulares das composições de acordo com a invenção, o tratamento da semente com essas composições não protege so- 30 mente a própria semente contra parasitas, mas sim, também as plantas originadas das mesmas após a emergência. Dessa maneira, o tratamento direto da cultura pode ser desnecessário no momento da semeadura ou pouco

depois.

Uma outra vantagem consiste no aumento sinérgico da eficácia inseticida das composições de acordo com a invenção, em relação à substância ativa inseticida individual, que excede a eficácia a ser esperada das substâncias ativas aplicadas individualmente. É vantajoso, também, o aumento sinérgico da eficácia fungicida das composições de acordo com a invenção, em relação à substância ativa fungicida individual, que excede a eficácia a ser esperada da substância ativa aplicada individualmente. Com isso, possibilita-se uma otimização da quantidade de substâncias ativas aplicadas.

Do mesmo modo, considera-se como vantajoso, que as misturas de acordo com a invenção, podem ser usadas especialmente também na semente transgênica, sendo que as plantas originadas dessa semente são capazes para a expressão de uma proteína voltada contra os parasitas. Através do tratamento dessa semente com as composições de acordo com a invenção, certos parasitas já podem ser controlados através da expressão, por exemplo, da proteína inseticida e adicionalmente ser protegidas contra danos pelas composições de acordo com a invenção.

As composições de acordo com a invenção, são adequadas para proteger semente de qualquer espécie de planta, tal como já foi mencionado acima, que é usada na agricultura, na estufa, em florestas ou na horticultura. Nesse caso, trata-se especialmente de semente de milho, amendoim, canola, colza, papoula, soja, algodão, nabo (por exemplo, beterraba sacarina e beterraba), arroz, painço, trigo, cevada, aveia, centeio, girassol, tabaco, batatas ou hortaliças (por exemplo, tomates, plantas de couve). Do mesmo modo, as composições de acordo com a invenção, são adequadas para o tratamento da semente de plantas frutíferas e hortaliças, tal como já citado acima. O tratamento da semente de milho, soja, algodão, trigo e canola ou colza assume um significado particular.

Tal como já citado acima, o tratamento de semente transgênica com uma composição de acordo com a invenção, também assume um significado particular. Nesse caso, trata-se da semente de plantas, que geralmen-

te contém pelo menos um gene heterólogo, que regula a expressão de um polipeptídeo com propriedades especialmente inseticidas. Os genes heterólogos na semente transgênica podem ser provenientes, nesse caso, de microorganismos, tais como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* ou *Gliocladium*. A presente invenção é particularmente adequada para o tratamento de semente transgênica, que contém pelo menos um gene heterólogo, que se origina de *Bacillus sp.* e cujo produto genético mostra eficácia contra *Ostrinia nubilalis* e/ou broca de raízes de milho. Nesse caso, trata-se de modo particularmente preferido, de um gene heterólogo, que se origina de *Bacillus thuringiensis*.

No âmbito da presente invenção, a composição de acordo com a invenção, é aplicada na semente sozinha ou em uma formulação adequada. Preferivelmente, a semente é tratada em um estado, no qual é tão estável, que não ocorrem danos no tratamento. Em geral, o tratamento da semente pode ser efetuado em qualquer momento entre a colheita e a semeadura. Normalmente, utiliza-se semente, que foi separada da planta e libertada de tubérculos, cascas, caules, invólucros, lã ou polpa de frutos.

Em geral, deve-se observar no tratamento da semente, para que a quantidade da composição de acordo com a invenção e/ou outras substâncias aditivas aplicada na semente seja selecionada de maneira tal, que a germinação da semente não seja prejudicada ou a planta nascida da mesma não seja danificada. Isso deve ser observado principalmente em substâncias ativas, que podem mostrar efeitos fitotóxicos em determinadas quantidades de aplicação.

Tal como já foi citado acima, de acordo com a invenção, é possível tratar todas as plantas e suas partes. Em uma forma de concretização preferida, tipos de plantas e espécies de plantas selvagens ou aquelas obtidas por métodos de cultivo biológicos convencionais, tais como cruzamento ou fusão de protoplastos, bem como suas partes, são tratados. Em uma outra forma de concretização preferida, plantas transgênicas e espécies de plantas, que foram obtidas por métodos de engenharia genética, eventualmente em combinação com métodos convencionais (Genetically Modified

Organisms) e suas partes, são tratadas. Os termos "partes" ou "partes de plantas" ou "partes das plantas" foram explicados acima.

De modo particularmente preferido, plantas das espécies de plantas em cada caso disponíveis no comércio ou que estão em uso são tratadas de acordo com a invenção. Por espécies de plantas entendem-se plantas com novas propriedades ("traits"), que foram cultivadas tanto através de cultivo convencional, através de metagênese ou por técnicas de DNA re-combinantes. Essas podem ser espécies, biótipos e genótipos.

Dependendo dos tipos de plantas ou das espécies de plantas, seu local e condições de crescimento (solos, clima, período de vegetação, nutrição) podem ocorrer também efeitos superaditivos ("sinérgicos") através do tratamento de acordo com a invenção. Dessa maneira, por exemplo, são possíveis quantidades de aplicação reduzidas e/ou aumentos do espectro de ação e/ou um reforço do efeito das substâncias e composições aplicáveis de acordo com a invenção, melhor crescimento das plantas, alta tolerância contra altas ou baixas temperaturas, alta tolerância contra seca ou contra teor de sal na água ou no solo, alto poder de florescência, colheita facilitada, aceleração do amadurecimento, maior rendimento da colheita, maior qualidade e/ou maior valor nutritivo dos produtos colhidos, maior capacidade de armazenagem e/ou capacidade de beneficiamento dos produtos colhidos, que excedem os efeitos a serem propriamente esperados.

As plantas ou espécies de plantas transgênicas (obtidas através de engenharia genética) que devem ser preferivelmente tratadas de acordo com a invenção, incluem todas as plantas, que em virtude da modificação genética, receberam material genético, que confere propriedades ("traits") valiosas particularmente vantajosas a essas plantas. Exemplos de tais propriedades são melhor crescimento da planta, alta tolerância contra altas ou baixas temperaturas, alta tolerância contra seca ou contra teor de sal na água ou solo, alto poder de florescência, colheita facilitada, aceleração do amadurecimento, maior rendimentos da colheita, maior qualidade e/ou maior valor nutritivo dos produtos colhidos, maior capacidade de armazenagem e/ou capacidade de beneficiamento dos produtos colhidos. Outros exemplos

e particularmente destacados de tais propriedades são uma alta defesa das plantas contra parasitas animais e microbianos, tais como contra insetos, ácaros, fungos fitopatogênicos, bactérias e/ou vírus, bem como uma alta tolerância das plantas contra determinadas substâncias ativas herbicidas. Como exemplos de plantas transgênicas mencionam-se as plantas cultivadas importantes, tais como cereais (trigo, arroz), milho, soja, batata, beterrabas, sacarinas, tomates, ervilhas e outras espécies de hortaliças, algodão, tabaco, colza, bem como plantas frutíferas (com os frutos maçã, pêra, frutos cítricos e uvas), destacando-se particularmente o milho, soja, batata, algodão, tabaco e colza. Como propriedades ("traits") destacam-se particularmente a alta defesa das plantas contra insetos, aracnídeos, nematódios e caracóis devido as toxinas formadas nas plantas, especialmente aquelas, que são produzidas nas plantas pelo material genético de *Bacillus Thuringiensis* (por exemplo, pelos genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb and CryIF, bem como suas combinações) (a seguir, "plantas BT"). Como propriedades ("traits") destacam-se também particularmente a alta defesa das plantas contra fungos, bactérias e vírus através da resistência sistêmica adquirida (SAR), sistemina, fitoalexina, elicitores, bem com genes de resistência e proteínas e toxinas expressadas de maneira correspondente. Como propriedades ("traits") destacam-se, além disso, particularmente a alta tolerância das plantas contra determinadas substâncias ativas herbicidas, por exemplo, imidazolinonas, sulfoniluréias, glifosato ou fosfinotricina (por exemplo, gene "PAT"). Os genes que conferem as propriedades desejadas em questão, também podem ocorrer em combinações uns com os outros nas plantas transgênicas. Como exemplos de "plantas Bt", sejam mencionadas espécies de milho, espécies de algodão, espécies de soja e espécies de batata, que são vendidas sob os nomes comerciais YIELD GARD® (por exemplo, milho, algodão, soja), KnockOut® (por exemplo, milho), StarLink® (por exemplo, milho), Bollgard® (algodão), Nucoton® (algodão) e NewLeaf® (batata). Como exemplos de plantas tolerantes aos herbicidas mencionam-se espécies de milho, espécies de algodão e espécies de soja, que são vendidas sob os nomes comerciais Roundup Ready® (tole-

rância contra glifosato, por exemplo, milho, algodão, soja), Liberty Link® (tolerância contra fosfinotricina, por exemplo, colza), IMI® (tolerância contra imidazolinonas) e STS® (tolerância contra sulfoniluréias, por exemplo, milho). Como plantas resistentes aos herbicidas (cultivadas convencionalmente para tolerância aos herbicidas) sejam mencionadas também as espécies vendidas sob o nome Clearfield® (por exemplo, milho). Naturalmente, estas informações valem também para as espécies de plantas a serem desenvolvidas no futuro ou que chegarão futuramente no mercado com estas propriedades genéticas ou a serem futuramente desenvolvidas ("traits").

As plantas listadas podem ser tratadas de maneira particularmente vantajosa de acordo com a invenção, com os compostos da fórmula geral I ou com as misturas de substâncias ativas de acordo com a invenção. As escalas preferidas indicadas acima para as substâncias ativas ou misturas, valem também para o tratamento dessas plantas. Destaque particular é dado ao tratamento de plantas com os compostos ou misturas especialmente listados no presente texto.

As substâncias ativas de acordo com a invenção, não agem somente contra parasitas de plantas, higiene e alimentos armazenados, mas sim, também no setor de medicina veterinária contra parasitas animais (ecto e endoparasitas), tais como carrapatos de couro, carrapatos do couro, sarnas, ácaros corredores, moscas (picadoras e lambedoras), larvas de moscas parasitárias, piolhos, lêndeas, lêndeas de penas e pulgas. Nesses parasitas incluem-se:

Da ordem dos Anoplurida, por exemplo, *Haematopinus spp.*, *Linnognathus spp.*, *Pediculus spp.*, *Phtirus spp.*, *Solenopotes spp.*

Da ordem dos Mallophagida e das subordens Amblycerina bem como Ischnocerina, por exemplo, *Trimenopon spp.*, *Menopon spp.*, *Trinoton spp.*, *Bovicola spp.*, *Werneckiella spp.*, *Lepikentron spp.*, *Damalina spp.*, *Trichodectes spp.*, *Felicola spp.*

Da ordem dos Diptera e das subordens Nematocerina bem como Brachycerina, por exemplo, *Aedes spp.*, *Anopheles spp.*, *Culex spp.*, *Simulium spp.*, *Eusimulium spp.*, *Phlebotomus spp.*, *Lutzomyia spp.*, *Culicoides*

spp., *Chrysops spp.*, *Hybomitra spp.*, *Atylotus spp.*, *Tabanus spp.*, *Haematopota spp.*, *Philipomyia spp.*, *Braula spp.*, *Musca spp.*, *Hydrotaea spp.*, *Stomoxys spp.*, *Haematobia spp.*, *Morellia spp.*, *Fannia spp.*, *Glossina spp.*, *Calliphora spp.*, *Lucilia spp.*, *Chrysomyia spp.*, *Wohlfahrtia spp.*, *Sarcophaga*
 5 *spp.*, *Oestrus spp.*, *Hypoderma spp.*, *Gasterophilus spp.*, *Hippobosca spp.*, *Lipoptena spp.*, *Melophagus spp.*.

Da ordem dos *Siphonapterida*, por exemplo, *Pulex spp.*, *Ctenocephalides spp.*, *Xenopsylla spp.*, *Ceratophyllus spp.*.

Da ordem dos *Heteropterida*, por exemplo, *Cimex spp.*, *Triatoma*
 10 *spp.*, *Rhodnius spp.*, *Panstrongylus spp.*.

Da ordem dos *Blattarida*, por exemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, *Supella spp.*.

Da subclasse dos *Acari (Acarina)* e das ordens dos *Meta-* bem como *Mesostigmata*, por exemplo, *Argas spp.*, *Ornithodoros spp.*, *Otobius*
 15 *spp.*, *Ixodes spp.*, *Amblyomma spp.*, *Boophilus spp.*, *Dermacentor spp.*, *Haemophysalis spp.*, *Hyalomma spp.*, *Rhipicephalus spp.*, *Dermanyssus spp.*, *Raillietia spp.*, *Pneumonyssus spp.*, *Sternostoma spp.*, *Varroa spp.*.

Da ordem dos *Actinedida (Prostigmata)* e *Acaridida (Astigmata)* por exemplo, *Acarapis spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Ornithocheyletia spp.*, *Myobia*
 20 *spp.*, *Psorergates spp.*, *Demodex spp.*, *Trombicula spp.*, *Listrophorus spp.*, *Acarus spp.*, *Tyrophagus spp.*, *Caloglyphus spp.*, *Hypodectes spp.*, *Pterolichus spp.*, *Psoroptes spp.*, *Chorioptes spp.*, *Otodectes spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Notoedres spp.*, *Knemidocoptes spp.*, *Cytodites spp.*, *Laminosioptes spp.*.

As substâncias ativas da fórmula (I) de acordo com a invenção,
 25 também são adequadas para o combate de artrópodes, que atacam animais domésticos agrícolas, tais como, por exemplo, bovinos, carneiros, cabras, cavalos, porcos, burros, camelos, búfalos, coelhos, galinhas, perus, patos, gansos, abelhas, outros animais domésticos, tais como, por exemplo, cães, gatos, pássaros de gaiolas, peixes de aquários, bem como as chamadas
 30 cobaias, tais como, por exemplo, hamster, porquinhos-da-Índia, ratos e camundongos. Através do combate destes artrópodes devem ser diminuídos óbitos e reduções de rendimento (no caso da carne, leite, lã, peles, ovos,

mel e outros), de maneira que através do emprego das substâncias ativas de acordo com a invenção, seja possível uma pecuária mais econômica e mais simples.

A aplicação das substâncias ativas de acordo com a invenção, no setor veterinário e na pecuária é efetuada de maneira conhecida através de administração entérica na forma, por exemplo, de comprimidos, cápsulas, bebidas, drenos, granulados, pastas, bolos, do processo "feed-through", de supositórios, através de administração parenteral, tal como, por exemplo, por injeções (intramuscular, subcutânea, intravenosa, intraperitonal e outros), implantes, através da aplicação nasal, através da aplicação dérmica na forma, por exemplo, da imersão ou banho (mergulho), pulverização (spray), infusão ("pour-on e spot-on"), da lavagem, do polvilhamento bem como com auxílio de artigos moldados contendo substância ativa, tais como coleira, marcas nas orelhas, marcas nas caudas, faixas articulares, cabrestos, dispositivos de marcação e outros.

Para a aplicação no gado, aves, animais domésticos e outros, as substâncias ativas da fórmula (I) podem ser empregadas como formulações (por exemplo, pós, emulsões, agentes escoáveis), que contêm as substâncias ativas em uma quantidade de 1 até 80 %, em peso, diretamente ou após diluição de 100 até 10.000 vezes ou elas podem ser aplicadas como banho químico.

Além disso, foi verificado que os compostos de acordo com a invenção, mostram um alto efeito contra insetos, que destroem materiais técnicos.

Por exemplo e preferivelmente – sem contudo, limitar – sejam mencionados os insetos abaixo:

besouros tais como

Hylotrupes bajulus, *Chlorophorus pilosis*, *Anobium punctatum*, *Xestobium rufovillosum*, *Ptilinus pecticornis*, *Dendrobium pertinex*, *Ernobius mollis*, *Priobium carpini*, *Lyctus brunneus*, *Lyctus africanus*, *Lyctus planicollis*, *Lyctus linearis*, *Lyctus pubescens*, *Trogoxylon aequale*, *Minthes rugicollis*, *Xyleborus spec.*, *Tryptodendron spec.*, *Apate monachus*, *Bostrychus capucins*, *He-*

terobostrychus brunneus, *Sinoxylon spec.*, *Dinoderus minutus*.

Himenópteros, tais como

Sirex juvencus, *Urocerus gigas*, *Urocerus gigas taignus*, *Urocerus augur*.

Térmites tais como

- 5 *Kaloterms flavicollis*, *Cryptotermes brevis*, *Heterotermes indicola*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes lucifugus*, *Mastotermes darwiniensis*, *Zootermopsis nevadensis*, *Coptotermes formosanus*.

Traças tal como *Lepisma saccharina*.

- 10 Por materiais técnicos no presente contexto, entendem-se os materiais não-viventes, tais como preferivelmente, materiais plásticos, adesivos, colas, papéis e papelões, couro, madeira, produtos de beneficiamento da madeira e produtos para pintura.

Os agentes prontos para o uso podem conter eventualmente ainda outros inseticidas e eventualmente ainda um ou mais fungicidas.

- 15 Com respeito aos possíveis participantes de mistura adicionais, seja feita referência aos inseticidas e fungicidas mencionados acima.

- Ao mesmo tempo, os compostos de acordo com a invenção, podem ser usados para a proteção contra incrustações de objetos, especialmente de corpos de navios, peneiras, redes, edifícios, ancoradouros e sinaleiras, os quais entram em contato com água do mar ou água salobre.
- 20

Além disso, os compostos de acordo com a invenção, podem ser usados sozinhos ou em combinações com outras substâncias ativas como agentes "antifouling".

- 25 As substâncias ativas também são adequadas para combater parasitas animais na proteção doméstica, higiênica e de alimentos armazenados, especialmente de insetos, aracnídeos e ácaros, que ocorrem em ambientes fechados, tais como, por exemplo, residências, pátios de fábricas, escritórios, cabinas de automóveis e outros. Elas podem ser usadas individualmente ou em combinação com outras substâncias ativas e coadjuvantes
- 30 em produtos inseticidas domésticos para combater esses parasitas. Elas são eficazes contra espécies sensíveis e resistentes, bem como contra todos os estágios de desenvolvimento. Nesses parasitas incluem-se:

Da ordem dos *Scorpionidea*, por exemplo, *Buthus occitans*.

Da ordem dos *Acarina*, por exemplo, *Argas persicus*, *Argas reflexus*, *Bryobia spp.*, *Dermanyssus gallinae*, *Glyciphagus domesticus*, *Ornithodoros moubat*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Trombicula alfreddugesi*, *Neutrombicula autumnalis*, *Dermatophagoides pteronissimus*, *Dermatophagoides forinae*.

Da ordem dos *Araneae*, por exemplo, *Aviculariidae*, *Araneidae*.

Da ordem dos *Opiliones*, por exemplo, *Pseudoscorpiones chelifer*, *Pseudoscorpiones cheiridium*, *Opiliones phalangium*.

Da ordem dos *Isopoda*, por exemplo, *Oniscus asellus*, *Porcellio scaber*.

Da ordem dos *Diplopoda*, por exemplo, *Blaniulus guttulatus*, *Polydesmus spp.*

Da ordem dos *Chilopoda*, por exemplo, *Geophilus spp.*

Da ordem dos *Zygentoma*, por exemplo, *Ctenolepisma spp.*, *Lepisma saccharina*, *Lepismodes inquilinus*.

Da ordem dos *Blattaria*, por exemplo, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Blattella asahinai*, *Leucophaea maderae*, *Panchlora spp.*, *Parcoblatta spp.*, *Periplaneta australasiae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuliginosa*, *Supella longipalpa*.

Da ordem dos *Saltatoria*, por exemplo, *Acheta domesticus*.

Da ordem dos *Dermaptera*, por exemplo, *Forficula auricularia*.

Da ordem dos *Isoptera*, por exemplo, *Kaloterms spp.*, *Reticulitermes spp.*

Da ordem dos *Psocoptera*, por exemplo, *Lepinatus spp.*, *Liposcelis spp.*

Da ordem dos *Coleoptera*, por exemplo, *Anthrenus spp.*, *Attagenus spp.*, *Dermestes spp.*, *Latheticus oryzae*, *Necrobia spp.*, *Ptinus spp.*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus granarius*, *Sitophilus oryzae*, *Sitophilus zeamais*, *Stegobium paniceum*.

Da ordem dos *Diptera*, por exemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles spp.*, *Calliphora erythrocephala*,

Chrysozona pluvialis, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Drosophila* spp., *Fannia canicularis*, *Musca domestica*, *Phlebotomus* spp., *Sarcophaga carnaria*, *Simulium* spp., *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*.

Da ordem dos Lepidoptera, por exemplo, *Achroia grisella*, *Galleria mellonella*, *Plodia interpunctella*, *Tinea cloacella*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*.

Da ordem dos Siphonaptera, por exemplo, *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, *Xenopsylla cheopis*.

Da ordem dos Hymenoptera, por exemplo, *Camponotus herculeanus*, *Lasius fuliginosus*, *Lasius niger*, *Lasius umbratus*, *Monomorium pharaonis*, *Paravespula* spp., *Tetramorium caespitum*.

Da ordem dos Anoplura, por exemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phthirus pubis*.

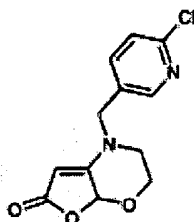
Da ordem dos Heteroptera, por exemplo, *Cimex hemipterus*, *Cimex lectularius*, *Rhodnius prolixus*, *Triatoma infestans*.

A aplicação no âmbito dos inseticidas domésticos é efetuada isoladamente ou em combinação com outras substâncias ativas adequadas, tais como ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, piretróides, neonicotinóides, reguladores do crescimento ou substâncias ativas de outras classes de inseticidas conhecidos.

A aplicação é efetuada em aerossóis, agentes de atomização sem pressão, por exemplo, sprays bombeadores e pulverizadores, nebulizadores automáticos, nebulizadores, espumas, géis, produtos evaporadores com plaquetas evaporadoras de celulose ou material plástico, evaporadores líquidos, evaporadores de géis e de membranas, evaporadores acionados com hélices, sistemas de evaporação sem energia ou passivos, papéis para traças, saquinhos para traças e géis para traças, como granulados ou pós, em engodos de espalhar ou estações de engodo.

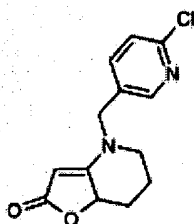
Exemplos de preparação:Método 1

Exemplo I-1 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[2,3-b][1,4] oxazin-6(4aH)-ona



- 5 Uma mistura de 0,6 ml (1,50 mmol) de uma solução de *n*-butillítio 2,5 M em hexano e 3 ml de tetrahidrofurano é adicionada a -78°C a uma solução também resfriada a -78°C de 202 mg (0,75 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil][(2-hidroxietil)amino]furan-2(5H)-ona (II-1) em 7 ml de tetrahidrofurano. Após agitar por 20 minutos a -78°C, acrescentam-se 30 µl (0,75 mmol)
- 10 de bromo em porções e agita-se por mais 30 minutos a -78°C. Após adicionar solução de cloreto de amônio aquosa saturada, aquece-se à temperatura ambiente e extrai-se com éster etílico de ácido acético. A fase orgânica combinada é secada sobre sulfato de magnésio e concentrada no vácuo. Após a purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre sílica-gel
- 15 (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura da fase móvel diclorometano : metanol (95:5), obtêm-se 67 mg (32 % da teoria) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[2,3-b][1,4]oxazin-6(4aH)-ona. RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 3,16 (m, 1 H), 3,26 (m, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 4,19 (d, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,61 (dd, 1
- 20 H), 8,35 (d, 1 H).

Exemplo I-2 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona

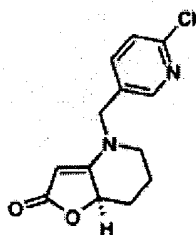


31,55 g (80,36 mmols) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-(3-iodopropil)amino]furan-2(5H)-ona (II-3) são dissolvidos em 900 ml de tetrahidrofurano, resfriados a -78°C e adicionados a 42,19 ml (84,38 mmols) de uma solução de diisopropilamida de lítio 2,0 M em tetrahidrofurano. Após agitar por 10 minutos a -78°C , aquece-se à temperatura ambiente e agita-se por mais 30 minutos à temperatura ambiente. Após adicionar 20 ml de metanol, concentra-se no vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (sílica-gel 60 – Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,63 mm) com a mistura da fase móvel éster etílico de ácido acético, fornecem 18,05 g (85 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN- ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 1,48 (m, 1 H), 1,85-2,00 (m, 2 H), 2,32 (m, 1 H), 3,08 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 4,25 (d, 1 H), 4,40 (d, 1 H), 4,64 (s, 1 H), 4,76 (dd, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

15 Separação enantiomérica de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (exemplo I-2) por HPLC preparatória em uma fase quiral.

Exemplo I-3 Determinação da estrutura de raios X



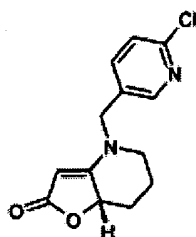
Cristais adequados para a determinação da estrutura de raios X foram obtidos através de cristalização da acetona. A determinação das constantes de grade e a compreensão das intensidades de reflexo foram efetuadas com um difractômetro Siemens P4. A solução estrutural foi efetuada com auxílio de métodos diretos (sistema de programa SHELXTL versão 5.10). O refino da estrutura foi efetuado com o programa SHELXTL versão 6.10 contra F^2 .

Dados do cristal e refino da estrutura:

fórmula empírica

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$

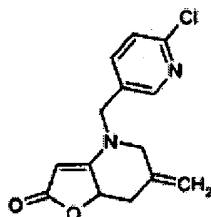
	massa molar	264,70
	temperatura	153 K
	comprimento de onda	0,71073 Å
	sistema do cristal	monoclínico
5	grupo espacial	$P2_1$
	dimensões celulares	$a = 5,4002(2)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 8,9237(3)$ Å $\beta = 96,8250(10)^\circ$ $c = 13,0576(5)$ Å $\gamma = 90^\circ$.
	volume celular	624,78(4) Å ³
10	unidades de fórmula por célula Z	2
	densidade (calculada)	1,407 Mg/m ³
	coeficiente de absorção	0,301 mm ⁻¹
	F(000)	276
	medidas do cristal	0,04 x 0,20 x 0,25 mm ³
15	escala teta para coleção de dados	1,57 a 31,49°
	escala de índice	-7 ≤ h ≤ 7, -13 ≤ k ≤ 13, -19 ≤ l ≤ 19
	reflexos medidos	9509
	reflexos independentes	3964 [R(int) = 0,0363]
	totalidade para teta = 31,49°	96,6 %
20	correção de absorção	SADABS (Bruker-AXS)
	método de refino	matriz plena dos menores quadrados de F ²
	dados / limitações / parâmetros	3964 / 1 / 173
	goodness-of-fit de F2	1,003
25	índices R definitivos [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0443, wR2 = 0,1084
	valores R (todos os dados)	R1 = 0,0478, wR2 = 0,1106
	maior máximo e mínimo	0,256 e -0,387 e.Å ⁻³

Exemplo I-4

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 1,59 (m, 1 H), 1,85-2,05 (m, 2 H), 2,44 (m, 1 H), 3,02 (m, 1 H), 3,23 (m, 1 H), 4,16 (d, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 4,74 (dd, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

5 Método 2

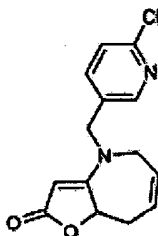
Exemplo I-5 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



- 540 mg (1,55 mmol) de 5-[2-({[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}metil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (III-1) em 20 ml de ácido acético são agitados por 2 horas a 100°C. Após concentrar a mistura de reação no vácuo, retoma-se com diclorometano e lava-se com água. A fase aquosa é extraída duas vezes com diclorometano. A fase orgânica combinada é lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa 1 N e a fase aquosa (solução de hidróxido de sódio) é novamente extraída duas vezes com diclorometano. A fase orgânica combinada é secada sobre sulfato de sódio e concentrada no vácuo. Após a purificação do resíduo por recristalização de éster etílico de ácido acético, obtêm-se 407 mg (94 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.
- RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,26 (td, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 3,77 (d, 1 H), 3,99 (d, 1 H), 4,35 (d, 1 H), 4,45 (d, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,81 (dd, 1 H), 5,03 (m, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Método 3

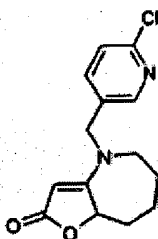
Exemplo 1-6 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona



40 mg (0,13 mmol) de 5-alil-4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino} furan-2(5H)-ona (VI-1) são dissolvidos em 4 ml de diclorometano, adicionados a 11 mg (0,013 mmol) de catalisador de Grubbs de segunda geração e agitados por 2 horas à temperatura ambiente. Concentração no vácuo e purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético, fornecem 29 mg (80 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,38 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 3,38 (dd, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,49 (d, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 5,31 (dd, 1 H), 5,67 (m, 1 H), 5,80 (m, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Exemplo 1-7 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,6,7,8,8a-hexahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona



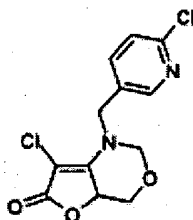
10 mg (0,036 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,8,8a-tetrahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona são dissolvidos em 10 ml de tolueno, adicionados a 5 mg (0,005 mmol) de cloreto de tris(trifenilfosfin)-ródio(I) e 4 mg (0,015 mmol) de trifenilfosfina e hidrogenados sob 3 bar de hidrogênio a 110-120°C por 24 horas. A mistura é filtrada e o filtrado é concentrado no vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-

gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura da fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (2:1 a 4:1), fornecem 8 mg (79 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-4,5,6,7,8,8a-hexahidro-2H-furo[3,2-b]azepin-2-ona.

- 5 RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 1,40 (m, 1 H), 1,51-1,70 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 2,05 (m, 1 H), 2,40 (m, 1 H), 3,24 (dd, 1 H), 3,40 (dd, 1 H), 4,40 (m, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,95 (dd, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Método 4

- Exemplo I-8 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-dihidro-1H-furo[4,5-d][1,3]oxazin-
10 5(3aH)-ona



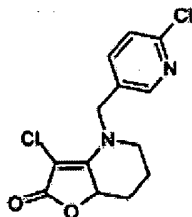
- 139,0 mg (0,48 mmol) de 2-cloro-5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (VII-1) são previamente introduzidos em uma mistura de 34,75 ml de tolueno e 5 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e adicionados a 173,2 mg (5,76 mmols) de paraformaldeído e 20,8 mg (0,11
15 mmol) de monohidrato de ácido *para*-toluenossulfônico. Em seguida, a mistura de reação é aquecida por cerca de 18 horas sob agitação à temperatura de refluxo no separador de água. Após concentrar a fase orgânica no vácuo, o resíduo remanescente é purificado por meio de HPLC preparatória (neutra). São obtidos 54 mg (33 % da teoria) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,3-
20 dihidro-1H-furo[4,5-d][1,3]oxazin-5(3aH)-ona.

LC-MS (*m/z*): 301 (M⁺) C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₃ (301.1)

- RMN-¹³C com desacoplamento de RMN-¹H (DMF-d₇, 400 MHz): δ [ppm] = 48,2 (CH₂-N); 66,3 (CH₂-O); 70,8 (O-CH), 78,9 (N-CH₂-O-); 85,0 (=C-Cl); 133,6 (C-Py); 125,1, 139,3, 149,6 (CH-Py); 150,7 (C-Cl-Py); 158,9 (=C-);
25 169,5 (CO-O).

Halogenação (R² = halogênio)

Exemplo I-9 3-cloro-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona

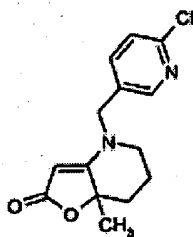


524 mg (1,98 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetra-
hidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2) são dissolvidos em 20 ml de acetonitrila e
adicionados a 414 μ l (2,97 mmols) de trietilamina e 317 mg (2,37 mmols) de
N-clorossuccinimida à temperatura ambiente. Depois de agitar por uma hora,
5 são acrescentados mais 159 mg (1,19 mmol) de *N*-clorossuccinimida. De-
pois de agitar por mais uma hora, toda a preparação de reação é concentra-
da no vácuo. O resíduo é retomado com diclorometano, lavado sucessiva-
mente duas vezes com ácido clorídrico aquoso 1 N, duas vezes com solução
de hidróxido de sódio aquosa 1 N e com solução de cloreto de sódio satura-
da e secado sobre sulfato de sódio. Após a concentração da fase orgânica
10 no vácuo e purificação do resíduo por cromatografia de coluna sobre sílica-
gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura
da fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (2:1), obtêm-se 430
mg (72 % da teoria) de 3-cloro-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahi-
drofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN- ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 1,53 (m, 1 H), 1,83 (m, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 3,13
(m, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 4,79 (d, 1 H), 4,83 (dd, 1 H), 4,96 (d, 1 H), 7,43 (d, 1
H), 7,71 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).

C-alkilação ($\text{R}^3 = \text{alquila}$)

20 Exemplo I-10 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7a-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro
[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



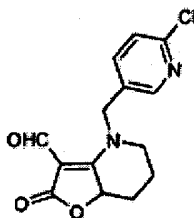
43 mg (0,16 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetra-
hidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2) são dissolvidos em 2,5 ml de tetrahi-

drofurano, resfriados a -78°C e adicionados a 96 μl (0,16 mmol) de uma solução de *tert*-butillítio 1,7 M em pentano. Após agitar por 30 minutos a -78°C , acrescentam-se 15 μl (0,24 mmol) de iodeto de metila, agita-se por mais 30 minutos a -78°C , aquece-se à temperatura ambiente e agita-se por mais 3 horas à temperatura ambiente. Concentração no vácuo e purificação do resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,63 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético, fornecem 16 mg (35 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7a-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

10 RMN- ^1H (CDCl_3): δ [ppm] = 1,57 (s, 3 H), 1,81 (m, 1 H), 1,95 (m, 2 H), 2,18 (m, 1 H), 2,92 (m, 1 H), 3,28 (m, 1 H), 4,05 (d, 1 H), 4,32 (d, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Formilação ($\text{R}^2 = \text{CHO}$)

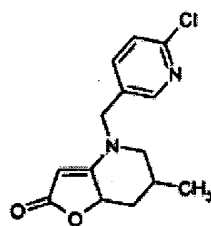
15 Exemplo I-11 3-formil-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



1,89 ml (24,56 mmols) de *N,N*-dimetilformamida e 0,28 ml (3,02 mmols) de cloreto de fosforila são previamente introduzidos e após uma hora, adicionados a 500 mg (1,89 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-2). Depois, agita-se por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, alcaliniza-se a mistura de reação com carbonato de sódio, filtra-se o sólido precipitado e lava-se este com água. Obtém-se 0,33 g (56 % da teoria) de 3-formil-4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

25 RMN- ^1H (CD_3CN): δ [ppm] = 1,45 (m, 1 H), 1,71 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 3,32 (m, 2 H), 4,78 (dd, 1 H), 5,45 (m, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 9,51 (s, 1 H).

Exemplo I-12 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



150,0 mg (0,54 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (I-5) são dissolvidos em 75 ml de tolueno, adicionados a 40 mg (0,043 mmol) de cloreto de tris(trifenilfosfin)ródio(I) e 15 mg (0,057 mmol) de trifenilfosfina e hidrogenados sob 3 bar de hidrogênio a 110-120°C por 10 horas. Filtra-se e concentra-se o filtrado no vácuo. Purificação do resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (2:1 a 4:1) fornece os dois possíveis diastereômeros de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 85 mg (56 % da teoria) de diastereômero A e (b) após HPLC preparatória, 18 mg (12 % da teoria) de diastereômero B.

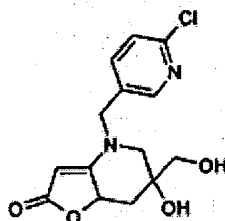
Exemplo I-12a (diastereômero A)

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 0,96 (d, 3 H), 2,13 (m), 2,31 (m, 1 H), 2,68 (dd, 1 H), 3,28 (dd, 1 H), 4,19 (d, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,77 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

Exemplo I-12b (diastereômero B)

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 0,97 (d, 3 H), 1,85-2,20 (m), 2,31 (m, 1 H), 2,99 (dd, 1 H), 3,17 (dd, 1 H), 4,39 (d, 1 H), 4,46 (d, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,88 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

20 Exemplo I-13 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



1,86 g (6,72 mmols) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-metilen-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (compare I-5) são dissolvidos

em 20 ml de tetrahidrofurano e a 0°C, adicionados sucessivamente a 5,06 ml (0,40 mmol) de uma solução a 2,5 % de tetróxido de ósmio em *tert*-butanol e 1,28 g (10,08 mmols) de N-óxido de N-metilmorfolina. Após agitar por 3 horas à temperatura ambiente, concentra-se amplamente no vácuo, retoma-se o resíduo em água e extrai-se várias vezes com éster etílico de ácido acético. Concentração da fase orgânica no vácuo fornece 1,8 g de produto bruto (mistura de diastereômero). 200 mg do produto bruto (foi considerado na determinação do rendimento) são purificados por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel diclorometano : metanol (95:5 a 90:10). Obtém-se os dois possíveis diastereômeros de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 41 mg (18 % % da teoria) de diastereômero A e (b) (47 % da teoria) de diastereômero B.

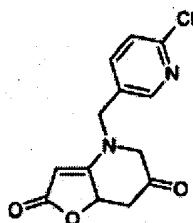
Exemplo I-13a (diastereômero A)

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,45 (t, 1 H), 2,27 (dd, 1 H), 3,09-3,29 (m), 4,30 (d, 1 H), 4,44 (d, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 5,06 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

Exemplo I-13b (diastereômero B)

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,37 (dd, 1 H), 2,53 (dd, 1 H), 3,09-3,38 (m), 4,42 (d, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 4,77 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).

Exemplo I-14 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



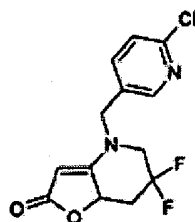
80 mg (0,26 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (compare I-13) são dissolvidos em 2 ml de uma mistura de diclorometano : água (2:1) e adicionados a 275 mg de periodato de sódio a 0°C. Agita-se por 2 horas a 0°C, dilui-se com água e extrai-se quatro vezes com diclorometano. As fases orgâni-

cas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas no vácuo. A purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético, fornecem 65 mg (72 % da teoria) de

5 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-6-hidroximetil-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,50 (dd, 1 H), 3,07 (dd, 1 H), 3,67 (d, 1 H), 3,98 (d, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 4,54 (d, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 5,21 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,68 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

10 Exemplo I-15 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6-difluór-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



13 mg (0,047 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (compare I-14) são dissolvidos em 1 ml de diclorometano e adicionados em duas porções, dentro de 30 minutos,

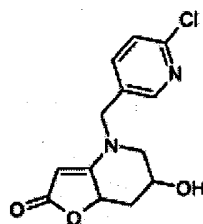
15 a 31 µl (0,23 mmol) de trifluoreto de dietilaminoenxofre. Agita-se por uma hora à temperatura ambiente, adiciona-se solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada e extrai-se a fase aquosa com diclorometano. As fases orgânicas combinadas são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas no vácuo. A purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através

20 de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético, fornece 8 mg (55 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6-difluór-5,6,7,7a-tetrafuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,13 (dd, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,38 (m, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 4,36 (d, 1 H), 4,47 (d, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 4,98 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,57 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H).

25

Exemplo I-16 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



560 mg (1,61 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-oxo-5,6,7,7a-tetrafuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (exemplo I-14) são dissolvidos em 14 ml de metanol e adicionados a 45 mg (1,20 mmol) de borohidreto de sódio a 0°C. A mistura de reação é agitada por uma hora a 0°C. Após adicionar 7,2 ml de ácido clorídrico a 5 % é extraído com éster etílico de ácido acético. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio e concentrada no vácuo. A purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura da fase móvel diclorometano : metanol (95:5), fornece os dois possíveis diastereômeros de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-5,6,7,7a-tetrafuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 152 mg (34 % da teoria) de diastereômero A e (b) 63 mg (11 % da teoria) de diastereômero B.

Exemplo I-16a (diastereômero A)

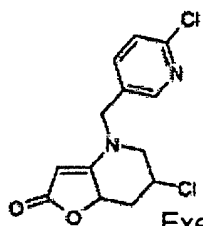
RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,73 (m, 1 H), 2,32 (m, 1 H), 3,18 (dd, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 4,18 (m, 1 H), 4,29 (d, 1 H), 4,42 (d, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 5,06 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H).

Exemplo I-16b (diastereômero B)

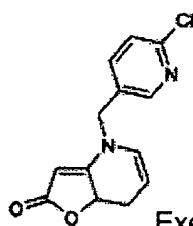
RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,33 (m, 1 H), 2,75 (m, 1 H), 3,08 (dd, 1 H), 3,18 (d, 1 H), 3,38 (dd, 1 H), 4,10 (m, 1 H), 4,37 (d, 1 H), 4,50 (d, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,74 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,34 (d, 1 H).

Exemplo I-17 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-cloro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona e

Exemplo I-18 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7,7a-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



Exemplo I-17



Exemplo I-18

146,0 mg (0,52 mmol) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-hidróxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona (compare I-16) e 274,2 mg (1,05 mmol) de trifenilfosfina são agitados em uma mistura de 2,5 ml de acetonitrila e 2,5 ml de tetraclorometano a 70°C por 30 minutos. Após resfriar à temperatura ambiente, dilui-se com diclorometano e lava-se sucessivamente com solução de hidróxido de amônio aquosa diluída e solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica é secada sobre sulfato de sódio e concentrada no vácuo. A purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético e HPLC preparatória seguinte, fornece os dois possíveis diastereômeros de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6-cloro-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona: (a) 4 mg de diastereômero A (3 % da teoria) e (b) 15 mg de diastereômero B (9 % da teoria). Além disso, obtêm-se (c) 10 mg (7 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7,7a-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

Exemplo I-17a (diastereômero A)

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,10 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 3,45 (dd, 1 H), 3,57 (dd, 1 H), 4,30 (d, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,54 (m, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 5,17 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Exemplo I-17b (diastereômero B)

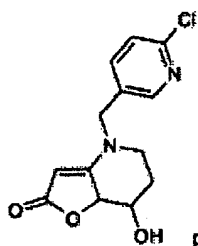
RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,78 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 3,32 (dd, 1 H), 3,69 (dd, 1 H), 4,40 (d, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,54 (d, 1 H), 4,76 (s, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,73 (dd, 1H), 8,35 (d, 1H).

Exemplo I-18

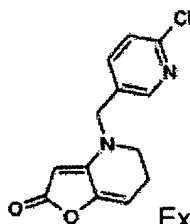
RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,21 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H), 4,55 (d, 1 H), 4,63 (d, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,97 (dd, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 6,16 (dd, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Exemplo I-19 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-hidróxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona e

Exemplo I-20 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona



Exemplo I-19



Exemplo I-20

- 5 176 mg (0,35 mmol) de *terc*-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidróxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]carbamato (compare V-2) são agitados por uma hora em uma mistura de 7 ml de diclorometano e 3,5 ml de ácido trifluoracético à temperatura ambiente. Após a concentração no vácuo, acrescentam-se 10,5 ml de ácido acético ao resíduo e agita-se a
- 10 100°C por 2 horas. Após a concentração no vácuo, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel diclorometano : metanol (99:1 a 80:20). Obtêm-se (a) 6 mg (6 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-7-hidróxi-5,6,7,7a-tetrahidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona co-
- 15 mo mistura de diastereômeros e (b) 30 mg (32 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-5,6-dihidrofuro[3,2-b]piridin-2(4H)-ona.

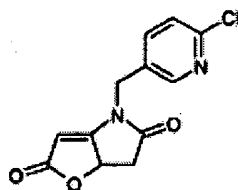
Exemplo I-19 (mistura de diastereômeros)

LC-MS: $m/z = 281,0 = M+H]^+$ (100 %).

Exemplo I-20

- 20 RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,48 (m, 2 H), 3,27 (t, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 5,63 (m, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,35 (d, 1 H).

Exemplo I-21 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6a-dihidro-2*H*-furo[3,2-b]pirrol-2,5(4*H*)-diona

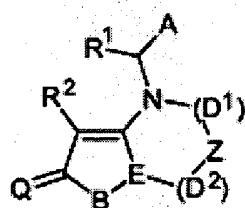


712 mg (1,97 mmol) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il-bromoacetato (XI-1) em 40 ml de acetonitrila são adicionados a 569 mg (2,17 mmols) de trifenilfosfina e agitados por 3 horas a 50°C. São acrescentados 0,29 ml (2,08 mmols) de trietilamina e agitados por cerca de 16 horas a 50°C. Após a concentração de toda a preparação de reação no vácuo, o resíduo remanescente é retomado em pouco éster etílico de ácido acético, o sólido insolúvel é filtrado e o filtrado é purificado por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético. Ob-
têm-se 305 mg (59 % da teoria) de 4-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-6,6a-dihidro-2H-furo[3,2-b]pirrol-2,5(4H)-diona.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,74 (dd, 1 H), 3,16 (dd, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,90 (d, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,60 (dd, 1 H), 8,37 (d, 1 H).

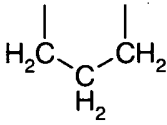
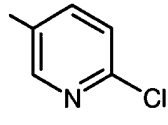
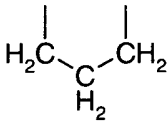
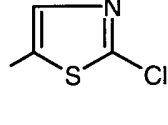
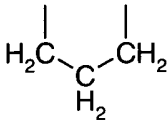
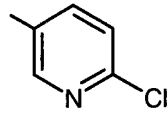
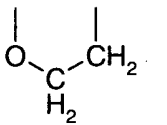
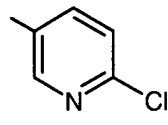
Os compostos (I-22) a (I-27b) listados na tabela 1 abaixo também foram preparados de maneira análoga a este processo.

Tabela 1



Q = O / R¹ = H

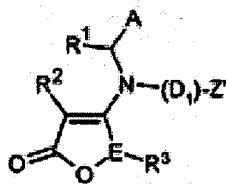
exemplo n°	B	R ²	(D ²)-Z-(D ¹)	A	dados físicos: RMN- ¹ H, δ [ppm]
I-22	CH ₂	H			CDCl ₃ , δ = 1,40 (m, 1H), 1,80-2,50 (m, 3H), 2,18 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,14 (m,

exemplo n°	B	R ²	(D ²)-Z-(D ¹)	A	dados físicos: RMN- ¹ H, δ [ppm]
I-23	O	F			1H), 3,36 (m, 1H), 4,28 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H) CDCl ₃ , δ = 1,54 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 4,32 (d, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,65 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H)
I-24	O	H			CDCl ₃ , δ = 1,54 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,83 (s, 1H), 7,46 (s, 1H)
I-25	O	Br			CDCl ₃ , δ = 1,60 (m, 1H), 1,87 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 4,78 (dd, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H)
I-26	O	Br			CDCl ₃ , δ = 3,19 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 5,79

exemplo	B	R ²	(D ²)-Z-(D ¹)	A	dados físicos: RMN- ¹ H, δ [ppm]
					(s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H).
I-27a	O	H			CD ₃ CN, δ = 1,60 (dm, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 4,44 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,78 (dd, 1H), 5,04 (dm, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H)
I-27b	O	H			CD ₃ CN, δ = 1,82 (ddd, 1H), 2,66 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,76 (s, 1H), 5,02 (dd, 1H), 5,14 (dm, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H)

Preparação dos compostos de partida

Compostos da fórmula geral (II)



Exemplo II-1 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-hidroxietil)amino]furan-2(5H)-ona
(R¹ = H, -(D¹)-Z' = CH₂CH₂-OH; R² = H; E-R³ = CH₂, A = 6-cloro-pirid-3-ila)

- 5 3,00 g (16,07 mmols) de 2-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]etanol
(compare a WO 2005055715 A2) em 150 ml de tolueno são adicionados a
2,41 g (24,11 mmols) de ácido tetrônico e 28 mg (0,16 mmol) de ácido 4-
toluenossulfônico e aquecidos ao refluxo no separador de água por 3 horas.
Após resfriar a mistura de reação, a fase líquida é decantada e o resíduo
10 sólido é purificado por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel

(sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel diclorometano : metanol (95:5). Obtêm-se 722 mg (16 % da teoria) de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](2-hidroxietil)amino]furan-2(5H)-ona.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 2,88 (t, 1 H), 3,28 (t, 2 H), 3,66 (q, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,58 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 7,37 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

Exemplo II-2 4-[(3-cloropropil)[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona (R¹ = H, -(D¹)-Z' = CH₂CH₂CH₂-Cl; R² = H; E-R³ = CH₂, A = 6-cloropirid-3-ila)

16,30 g (74,4 mmols) de 3-cloro-*N*-[(6-cloropiridin-3-il)metil]propan-1-amina (IVa-1, compare também B. Latli e outros J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234) em 300 ml de benzeno são adicionados a 4,26 ml (74,4 mmols) de ácido acético e agitados à temperatura ambiente por 30 minutos. Em seguida, acrescentam-se 9,68 g (96,7 mmols) de ácido tetrônico e 128 mg de ácido 4-toluenossulfônico e aquece-se ao refluxo no separador de água por 2 horas. Após a concentração da mistura de reação no vácuo, re- toma-se com a mistura de solventes diclorometano : metanol (95:5), lava-se sucessivamente com ácido clorídrico aquoso 1 N, solução de hidróxido de sódio aquosa 1 N e solução de cloreto de sódio saturada e seca-se sobre sulfato de sódio. Após a concentração da fase orgânica no vácuo e purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético, obtêm-se 9,15 g (33 % da teoria) de 4-[(3-cloropropil)[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,07 (m, 2 H), 3,38 (t, 3 H), 3,58 (t, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,52 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

Exemplo II-3 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-iodopropil)amino]furan-2(5H)-ona (R¹ = H, -(D¹)-Z' = CH₂CH₂CH₂-I; R² = H; E-R³ = CH₂, A = 6-cloro-pirid-3-ila)

27,50 g (91,3 mmols) de 4-[(3-cloropropil)[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona (I-2) e 51,60 g (344,2 mmols) de iodeto de sódio são aquecidos em 1,2 litros de acetonitrila à temperatura de refluxo por 4 horas. Após a concentração da fase orgânica no vácuo e purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel

60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético, obtêm-se 31,5 g de 4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-iodopropil)amino]furan-2(5H)-ona.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,10 (m, 2 H), 3,18 (t, 3 H), 3,31 (t, 2 H), 4,41 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 7,38 (d, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H).

Compostos da fórmula geral HN(R')-CH₂-A (IV-a)

Exemplo IVa-1 3-cloro-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]propan-1-amina

(R' = CH₂CH₂CH₂-Cl, A = 6-cloro-pirid-3-ila)

(compare B. Latli e outros J. Med. Chem. 1999, 42, 2227-2234)

10 16,20 g (100 mmols) de 2-cloro-5-(clorometil)piridina, 16,90 g (130 mmols) de cloridrato de 3-cloropropan-1-amina e 36,24 ml (260 mmols) de trietilamina são agitados em 200 ml de acetonitrila a 60°C por 20 horas. Após adicionar 30,67 g (230 mmols) de solução de hidróxido de sódio aquosa a 30 %, a mistura de reação é concentrada no vácuo e o resíduo é extraído com

15 clorofórmio. A concentração do extrato no vácuo fornece 19,03 g (87 % da teoria) de 3-cloro-N-[(6-cloropiridin-3-il)metil]propan-1-amina, que sem outra purificação pode ser utilizado na reação seguinte (compare o exemplo II-2).

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,85-2,05 (m, 2 H), 2,69 (t, 2 H), 3,65 (t, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

20 Exemplo IVa-2 3-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]propan-1-ol

(R' = CH₂CH₂CH₂-OH, A = 6-cloro-pirid-3-ila)

(compare a EP 192060 A1)

14,16 g (100 mmols) de 6-cloronicotinaldeído e 8,41 ml (110 mmols) de 3-aminopropanol são agitados em 100 ml de etanol à temperatura ambiente por 30 minutos. Adicionam-se 3,78 g (100 mmols) de borohidreto de sódio aos poucos e agita-se à temperatura ambiente por cerca de 16 horas. Após concentrar no vácuo, acrescenta-se água e carbonato de potássio e extrai-se com metil éter -terc-butílico. A fase orgânica combinada é secada sobre sulfato de sódio e concentrada no vácuo. Cromatografia de coluna do

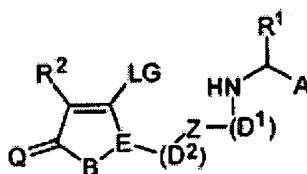
25 resíduo através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura da fase móvel diclorometano : metanol (95:5) fornece 3,86 g (19 % da teoria) de 3-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]propan-1-

30

ol.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,65 (m, 2 H), 2,68 (t, 2 H), 3,59 (t, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

Compostos da fórmula geral (V)



- 5 Exemplo V-1 5-[2-({[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}metil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (R¹, R² = H; B, Q = O; E-(D²)-Z-(D¹) = CHCH₂C(=CH₂)CH₂-; LG = N-pirrolidino; A = 6-cloro-pirid-3-ila).

600 mg (2,48 mmols) de 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (V-1a), 354 mg (2,48 mmols) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina e 0,43 ml (2,48 mmols) de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina são agitados em 10 ml de acetonitrila a 60°C por 21 horas. Concentração no vácuo e purificação do resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel diclorometano : metanol (98:2 a 90:10), fornecem 650 mg (73
10 % da teoria) de 5-[2-({[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}metil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona.

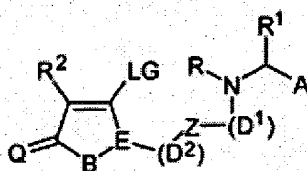
RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,85 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 2,26 (dd, 1 H), 2,80 (dd, 1 H), 3,15 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 3,24 (d, 1 H), 3,39 (m, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 5,09 (s, 1 H), 7,34 (d, 1
15 H), 7,72 (dd, 1 H), 8,30 (d, 1 H).

V-1a 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona

800 mg (5,22 mmols) de 4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (Shandala, M. Y. e outros J. Heterocycl. Chem. 1984, 21, 1753-1754) são dissolvidos em 80 ml de tetrahidrofurano, resfriados a -78°C e adicionados a 3,07 ml
25 (5,22 mmols) de uma solução 1,7 M de terc.-butillítio em pentano. Após agitar por 30 minutos a -78°C, acrescentam-se 1,21 ml (10,45 mmols) de 3-cloro-2-(clorometil)prop-1-eno, agita-se por mais 30 minutos a -78°C, dentro de aproximadamente 16 horas aquece-se à temperatura ambiente e agita-se

por mais 3 horas à temperatura ambiente. Após adicionar metanol e concentrar no vácuo, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a fase móvel éster etílico de ácido acético. Obtêm-se 735 mg (57 % da teoria) de 5-[2-(clorometil)prop-2-en-1-il]-4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona.

5 RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,85-2,05 (m, 4 H), 2,42 (dd, 1 H), 2,91 (dd, 1 H), 3,32 (m, 4 H), 4,15 (d, 1 H), 4,20 (d, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 5,05 (dd, 1 H), 5,14 (s, 1 H), 5,31 (s, 1 H).



Exemplo V-2 Terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidróxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]carbamato (R¹, R² = H; B, Q = O; E-(D²)-Z-(D¹)-NR = CHCH(OH)CH₂CH₂-N-(terc-butoxicarbonil)-(BOC); LG = N-pirrolidino; A = 6-cloro-pirid-3-ila)

1,23 g (0,86 mmol) de 4-pirrolidin-1-ilfuran-2(5H)-ona (Shandala, M. Y. e outros, J. Heterocycl. Chem. (1984), 21, 1753-1754) são dissolvidos em 30 ml de tetrahidrofurano, resfriados a -78°C e adicionados a 6,17 ml (10,48 mmols) de uma solução 1,7 M de terc.-butillítio em pentano. Após agitar por 30 minutos a -78°C, acrescenta-se uma solução de 2,65 g (8,87 mmols) de terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil)carbamato em 10 ml de tetrahidrofurano e agita-se por 1 hora a -78°C. Após adicionar metanol e concentrar no vácuo, o resíduo é purificado por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel diclorometano : metanol (95:5). Obtêm-se 2,67 g (57 % da teoria) de terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil][3-hidróxi-3-(5-oxo-3-pirrolidin-1-il-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]carbamato como mistura de diastereômeros, que pode ser usada sem outra purificação na reação seguinte (compare o exemplo I-19 e I-20).

LC-MS: m/z = 451,9 [M+H]⁺ (100 %).

V-2a Terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-hidroxipropil)carbamato

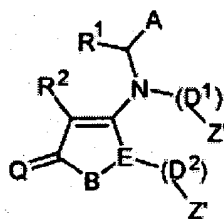
2,00 g (9,97 mmols) de 3-[[6-cloropiridin-3-il]metil]amino} pro-
pan-1-ol (compare EP 192060 A1 e exemplo IVa-2) são dissolvidos em 24 ml
de tetrahidrofurano e sucessivamente adicionados a 10,72 ml (10,72 mmols)
de solução de hidróxido de sódio aquosa 1 N e 2,18 g (9,97 mmols) de di-
5 terc-butildicarbonato. Agita-se por uma hora à temperatura ambiente e re-
move-se o tetrahidrofurano amplamente no vácuo. A fase aquosa remanes-
cente é acidificada com hidrogenossulfato de sódio (> pH 2) e extraída com
éster etílico de ácido acético. A fase orgânica combinada é secada sobre
sulfato de sódio e concentrada no vácuo. Obtêm-se 3,00 g de terc-butil-[(6-
10 cloropiridin-3-il)metil](3-hidroxiopropil)carbamato (100 % da teoria), que pode
ser usado sem outra purificação na reação seguinte.

V-2b Terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil)carbamato.

3,00 g (9,97 mmols) de terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-hidro-
xiopropil)carbamato são dissolvidos em 50 ml de diclorometano e adicionados
15 a 56,38 g (19,94 mmols) de uma solução a 15 % de Dess-Martin-periodinano
em diclorometano e agitados à temperatura ambiente por uma hora. A mistu-
ra de reação é lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa 1 N e a
fase aquosa é extraída com diclorometano. As fases orgânicas combinadas
são secadas sobre sulfato de sódio e concentradas no vácuo. Após a purifi-
20 cação do resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel
60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel
éster etílico de ácido acético : ciclohexano (1:1), obtêm-se 2,75 g (92 % da
teoria) de terc-butil-[(6-cloropiridin-3-il)metil](3-oxopropil)carbamato.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 1,41 (s, 9 H), 2,62 (t, 2 H), 3,50 (t, 2 H), 4,40 (s,
25 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,63 (dd, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,67 (s, 1 H).

Compostos da fórmula geral (VI)

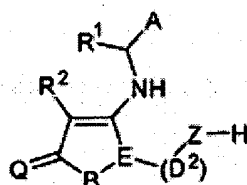


Exemplo VI-1 5-alil-4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona

($R^1 = H$, $-(D^1)-Z' = CH_2CH=CH_2$; $R^2 = H$; $E-(D^2)-Z' = CH-CH_2CH=CH_2$, $A = 6$ -cloro-pirid-3-ila)

- 500 mg (1,89 mmol) de 4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino} furan-2(5H)-ona (compare a WO 9200964 A1) são dissolvidos em 30 ml de tetrahydrofurano, resfriados a $-78^\circ C$ e adicionados a 1,11 ml (1,89 mmol) de uma solução 1,7 M de terc.-butillítio em pentano. Após agitar por 30 minutos a $-78^\circ C$, acrescentam-se 163 μl (1,89 mmol) de brometo de alila, agita-se por mais 30 minutos a $-78^\circ C$, aquece-se à temperatura ambiente e agita-se por mais 2 horas à temperatura ambiente. Após adicionar metanol, concentra-se no vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (5:1). Obtêm-se 336 mg (64 % da teoria) de 5-alil-4-{alil[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona.
- 15 RMN- 1H ($CDCl_3$): δ [ppm] = 2.42 (m, 1 H), 2.78 (m, 1 H), 3.80 (m, 2 H), 4.37 (d, 1 H); 4.43 (d, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 5.05 (dd, 1 H), 5.17-5.28 (m, 3 H), 5.34 (d, 1 H), 5.78 (m, 2 H), 7.35 (d, 1 H), 7.54 (dd, 1 H), 8.28 (d, 1 H).

Compostos da fórmula geral (VII)



- Exemplo VII-1 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona ($R^1 = H$, $R^2 = Cl$; $B, Q = O$; $E-(D^2)-Z-H = CHCH_2OH$, $A = 6$ -cloro-pirid-3-ila)
- 20

- 126,0 mg (0,49 mmol) de 5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino}furan-2(5H)-ona (VII-1b) são misturados a 7,5 ml de acetonitrila e adicionados sucessivamente a 0,10 ml de trietilamina e 118,9 ml (0,89 mmol) de N-cloro-succinimida à temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de reação é agitada à temperatura ambiente por 1 hora. Depois toda a preparação de reação é concentrada no vácuo para um volume de aproximadamente 2 ml e purificada por meio de HPLC preparatória (neutra). Ob-
- 25

têm-se 76,4 mg (38,4 % da teoria) de 3-cloro-5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona.

LC-MS (m/z): 289 (M^+) $C_{11}H_{10}Cl_2N_2O_3$ (289,1)

VII-1a 4-hidróxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona:

- 5 386,0 mg (1,75 mmol) de 5-benziloximetil-4-hidróxi-furan-2(5H)-ona (Aragon, D. T. e outros, J. Org. Chem. 68, 3363-3365, 2003) são previamente introduzidos em 19,3 ml de etanol e adicionados na presença de 38,6 mg (0,27 mmol) de $Pd(OH)_2/C$ (20 %) e hidrogenados à temperatura ambiente até o término da absorção de hidrogênio. Após filtrar o catalisador
- 10 e concentrar o solvente, obtêm-se 216 mg (94,7 % da teoria) de 4-hidróxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona, que pode ser usada sem outra purificação para a reação seguinte.

LC-MS (m/z): 131 ($M^+ + H$) CH_6O_4 (130.1)

VII-1b 5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona:

- 15 905,0 mg (6,95 mmols) de 4-hidróxi-5-hidroximetil-furan-2(5H)-ona (VII-1a) e 991,8 mg (6,95 mmols) de 3-aminometil-6-cloro-piridina são misturados e uma mistura de 100,5 ml de tolueno e 10 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) e adicionados a 10 mg de ácido para-toluenossulfônico, bem como 0,5 ml de ácido acético. Em seguida, toda a preparação de reação é aquecida sob agitação no separador de água à temperatura de refluxo.
- 20 Após concentrar no vácuo e purificar o resíduo por cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm; eluente: ciclohexano/acetona = 1:1), obtêm-se 394,2 mg (22,2 % da teoria) de 5-hidroximetil-4-[[[(6-cloropiridin-3-il)metil]amino]furan-2(5H)-ona.

- 25 LC-MS (m/z): 255 (M^+) $C_{11}H_{11}ClN_2O_3$ (254.6)

Compostos da fórmula geral G-CH₂-A (X)

X-1 (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (G = OH, A = 5,6-dicloro-pirid-3-ila)

(R. Graf e outros J. Prakt. Chem. 1932, 134, 177-87)

- 30 A 110 g (573 mmols) de ácido 5,6-dicloro-nicotínico em 250 ml de tetrahidrofurano, acrescentam-se por gotejamento, a 0°C, 859 ml (859 mmols) de uma solução 1 M de complexo de borano-tetrahidrofurano em tetrahidrofurano. Aquece-se à temperatura ambiente e agita-se nesta tempe-

ratura por 3 horas. Após resfriar a 0°C, alcaliniza-se a mistura de reação com solução de carbonato de potássio aquosa saturada, centrifuga-se amplamente o tetrahidrofurano e extrai-se o resíduo várias vezes com éster etílico de ácido acético. As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e solução de cloreto de sódio aquosa saturada e secadas sobre sulfato de sódio. Após concentrar a fase orgânica no vácuo e purificar o resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (1:2), obtêm-se 62 mg (61 % da teoria) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 3,31 (t, 1 H), 4,60 (d, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H).

O composto (X-5) da tabela 3 também foi preparado de maneira análoga ao procedimento para o composto (X-1).

X-2 3-bromometil-5,6-dicloropiridina (G = Br, A = 5,6-dicloro-pirid-3-ila) (compare a WO 2000046196 A1)

Uma solução de 10,60 g (59,55 mmols) de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (X-1) em 100 ml de diclorometano é adicionada a 16,40 g (62,52 mmols) de trifenilfosfina e 11,66 g (65,50 mmols) de N-bromossuccinimida a 0°C. Depois de 2 horas, a mistura de reação é amplamente concentrada e o resíduo é purificado por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (1:5). Obtêm-se 12,4 g (86 % da teoria) de 3-bromometil-5,6-dicloropiridina.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 4,53 (s, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H).

Os compostos (X-6) a (X-8) da (tabela 3) também foram preparados de maneira análoga ao procedimento para o composto (X-2).

X-3 3-bromometil-6-cloro-5-iodo-piridina (G = Br, A = 6-cloro-5-iodo-pirid-3-ila)

4,60 g (18,15 mmols) de 6-cloro-5-iodo-3-metilpiridina (Setliff e outros, J. Chem. Engineering Data (1976), 21(2), 246-7), 3,39 g (19,06 mmols) de N-bromossuccinimida e 0,30 g (1,82 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrila) em 500 ml de clorobenzeno são fervidos ao refluxo por aproxi-

madamente 16 horas. Depois de lavar a mistura de reação com solução de sulfito de sódio aquosa saturada e solução de bicarbonato de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se no vácuo. Cromatografia de coluna do resíduo através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (1:10), fornecem 3,86 g (38 % da teoria) de 3-bromometil-6-cloro-5-iodopiridina.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 4,48 (s, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H).

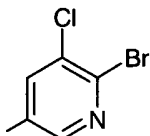
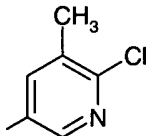
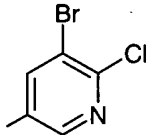
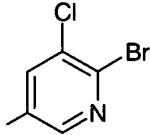
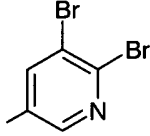
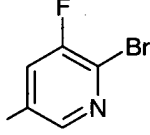
O composto (X-9) da (tabela 3) também foi preparado de maneira análoga ao procedimento para o composto (X-3).

X-4 6-cloro-3-clorometil-5-fluorpiridina (G = Cl, A = 6-cloro-5-flúor-pirid-3-ila)
1,00 g (6,87 mmols) de 6-cloro-5-flúor-3-metilpiridina (F. L. Setliff, Organic Preparations and Procedures International 1871, 3, 217-222), 1,01 g (7,56 mmols) de N-clorossuccinimida e 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrila) em 100 ml de clorobenzeno são fervidos ao refluxo por 2 dias. Com isso, após aproximadamente 16 e 32 horas, são acrescentados, em cada caso, mais 1,01 g (7,56 mmols) de N-clorossuccinimida e 0,11 g (0,69 mmol) de 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrila). Depois de lavar a mistura de reação com solução de sulfito de sódio aquosa saturada e solução de bicarbonato de sódio, seca-se sobre sulfato de sódio e concentra-se no vácuo. A cromatografia de coluna do resíduo através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel éster etílico de ácido acético : ciclohexano (1:20), fornece 0,65 g (53 % da teoria) de 6-cloro-3-clorometil-5-fluorpiridina.

RMN-¹H (CD₃CN): δ [ppm] = 4,68 (s, 2 H), 7,69 (d, 1 H), 8,27 (s, 1 H).

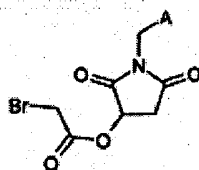
Outros compostos (X-5) a (X-10) da fórmula (X) são listados na tabela 3 abaixo.

Tabela 3

G-CH ₂ -A (X)			
exemplo n°	G	A	dados físicos ^{a)}
X-5	OH		3,30 (t, 1H), 4,59 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,26 (s, 1H)
X-6	Br		2,37 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H)
X-7	Br		4,52 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H)
X-8	Br		4,52 (d, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)
X-9	Br		4,50 (s, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H)
X-10	Br		4,55 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 8,27 (s, 1H)

^{a)} RMN-¹H (CD₃CN), δ [ppm]

Compostos da fórmula geral (XI)



- 5 Exemplo XI-1 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dioxopirrolidin-3-il-bromoacetato
(A = 6-cloro-pirid-3-ila)

1,34 g (5,56 mmols) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona (XI-1a) e 674 µl (8,34 mmols) de piridina são dissolvidos em 15 ml de diclorometano e adicionados a 1,12 g (5,56 mmols) de brometo de bromoacetila. Agita-se por 30 minutos à temperatura ambiente e em seguida, acrescenta-se água gelada. A fase orgânica é sucessivamente lavada

com solução de bicarbonato de sódio saturada e solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de magnésio e concentrada no vácuo. Após a purificação do resíduo por meio de cromatografia de coluna através de sílica-gel (sílica-gel 60, Merck, tamanho do grão: 0,04 a 0,063 mm) com a mistura de fase móvel diclorometano : metanol (97:3), obtêm-se 1,44 g (55 % da

teoria) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-2,5-dioxipirrolidin-3-il-bromoacetato.
RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,75 (dd, 1 H), 3,22 (dd, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 5,50 (dd, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,44 (d, 1 H).

XI-1a 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona:

4,53 g (33,79 mmols) de ácido D,L-málico e 5,30 g (37,17 mmols) de 1-(6-cloropiridin-3-il)metanamina em 40 ml de xileno são aquecidos ao refluxo por 2 horas. Depois de resfriar à temperatura ambiente, decanta-se e concentra-se o resíduo no vácuo. 8,30 g (100 % da teoria) de 1-[(6-cloropiridin-3-il)metil]-3-hidroxipirrolidin-2,5-diona, que pode ser usada sem outra purificação na reação seguinte, são obtidos como produto bruto.

RMN-¹H (CDCl₃): δ [ppm] = 2,71 (dd, 1 H), 2,92 (br, s., 1 H), 3,10 (dd, 1 H), 4,65 (m, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 7,30 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 8,44 (d, 1 H).

Exemplos biológicos

Exemplo n° 1

Teste com Myzus (MYZUPE tratamento por borrifação)

Solvente: 78 partes em peso, de acetona
1,5 partes em peso, de dimetilformamida

Emulsificante: 0,5 parte em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa, mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de solvente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo emulsificante para a concentração desejada.

Discos de couve da China (*Brassica pekinensis*), que estão infestados por todos os estágios do pulgão verde do pessegueiro (*Myzus persicae*), são borrifados com uma preparação de substância ativa da concentração desejada.

Após o tempo desejado, determina-se o efeito em %. Neste ca-

so, 100 % significam que todos os pulgões foram mortos; 0 % significa, que os pulgões não foram mortos.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em g/	grau de mortalidade em % após 5 dias
Exemplo I-1	500	100
Exemplo I-2	500	100
Exemplo I-3	500	100
Exemplo I-4	500	100
Exemplo I-6	500	100
Exemplo I-7	500	100
Exemplo I-8	500	100
Exemplo I-9	500	100
Exemplo I-10	500	100
Exemplo I-11	500	100
Exemplo I-12a	500	100
Exemplo I-12b	500	100
Exemplo I-14	500	100
Exemplo I-15	500	100
Exemplo I-17a	500	100
Exemplo I-17b	500	90
Exemplo I-18	500	100
Exemplo I-19	500	100
Exemplo I-20	500	100
Exemplo I-22	500	100
Exemplo I-23	500	100
Exemplo I-24	500	100
Exemplo I-25	500	100
Exemplo I-27a	500	100
Exemplo I-27b	500	100

Exemplo nº 2Teste com *Myzus*; oral (MYZUPE O)

Solvente: 80 partes em peso, de acetona

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa,
5 mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de sol-
vente indicadas e dilui-se o concentrado com água para a concentração de-
sejada.

Vasos são infestados são colonizados com todos os estágios do
pulgão verde do pêssego (*Myzus persicae*), o tratamento é por sucção na
10 preparação de substância ativa da concentração desejada.

Após o tempo desejado, o efeito é determinado em %. Neste
caso, 100 % significam, que todos os pulgões foram mortos; 0 % significa,
que nenhum pulgão foi morto.

Nesse teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exem-
15 plos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em ppm	grau de mortalidade em % após 5 dias
exemplo I-1	100	100
exemplo I-12a	100	100
exemplo I-12b	100	100
exemplo I-14	100	100

Exemplo nº 3Teste com *Spodoptera frugiperda* (SPODFR tratamento por borrifação)

Solvente: 78 partes em peso, de acetona

20 1,5 partes em peso, de dimetilformamida

Emulsificante: 0,5 parte em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa,
mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de sol-
vente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo
25 emulsificante para a concentração desejada.

Discos de folha de milho (*Zes mays*) são borrifados com uma

preparação de substância ativa da concentração desejada e após a secagem, infestados com lagartas do verme do trigo (*Spodoptera frugiperda*).

- Após o tempo desejado, o efeito é determinado em %. Neste caso, 100 % significam que todas as lagartas foram mortas; 0 % significa, que nenhuma lagarta foi morta.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em g/ha	grau de mortalidade em % após 7 dias
exemplo I-2	500	100
exemplo I-3	500	100

Exemplo nº 4

10 Teste com *Phaedon cochleariae* (PHAECO tratamento por borrifação)

Solvente: 78 partes em peso, de acetona
1,5 partes em peso, de dimetilformamida

Emulsificante: 0,5 parte em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

- Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa, mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de solvente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo emulsificante para a concentração desejada.

- Discos de folha de couve da China (*Brassica pekinensis*) são borrifados com uma preparação de substância ativa da concentração desejada e após a secagem, infestados com larvas do besouro da folha do rábano (*Phaedon cochleariae*).

Após o tempo desejado, o efeito é determinado em %. Neste caso, 100 % significam que todas as larvas de besouro foram mortas; 0 % significa, que nenhuma larva de besouro foi morta.

- Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo nº 5

Teste com *Tetranychus*, OP-resistente (TETRUR tratamento por borrifação)

Solvente: 78 partes em peso, de acetona
 1,5 parte em peso, de dimetilformamida
 Emulsificante: 0,5 parte em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa,
 5 mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de sol-
 vente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo
 emulsificante para a concentração desejada.

Discos de folhas de feijão (*Phaseolus vulgaris*), que estão infes-
 tados por todos os estágios do tetrânico (*Tetranychus urticae*), são borri-
 10 dos com uma preparação de substância ativa da concentração desejada.

Após o tempo desejado, o efeito é determinado em %. Neste
 caso, 100 % significam que todos os tetrânicos foram mortos; 0 % significa,
 que os tetrânicos não foram mortos.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos
 15 de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em g/ha	grau de mortalidade em % após 6 dias
exemplo I-12b	500	90

Exemplo nº 6

Teste com *Myzus persicae*, tratamento hidropônico (MYZUPE, sis.)

Solvente: 7 partes em peso, de dimetilformamida
 20 Emulsificante: 2 partes em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa,
 mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de sol-
 vente e emulsificante e dilui-se o concentrado com água para a concentra-
 25 ção desejada.

A preparação de substância ativa é misturada com água. A con-
 centração indicada refere-se à quantidade de substância ativa por unidade
 de volume de água (mg/l = ppm). A água tratada é envasada em vasos com
 uma planta de ervilha (*Pisum sativum*), em seguida, infesta-se com o pulgão
 verde do pêssego (*Myzus persicae*).

Após o tempo desejado, a mortalidade é determinada em %. Neste caso, 100 % significam que todos os pulgões foram mortos; 0 % significa, que os pulgões não foram mortos.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em ppm	grau de mortalidade em % após 6 dias
exemplo I-2	20	100
exemplo I-7	20	100
exemplo I-9	20	100

Exemplo nº 7

Teste com *Aphis gossypii* (APHIGO)

Solvente: 7 partes em peso, de dimetilformamida

Emulsificante: 2 partes em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa, mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de solvente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo emulsificante para a concentração desejada.

Folhas de algodão (*Gossypium hirsutum*), que estão fortemente infestadas pelo pulgão do algodão (*Aphis gossypii*), são tratadas por imersão na preparação da substância ativa da concentração desejada.

Após o tempo desejado, a mortalidade é determinada em %. Neste caso, 100 % significam que todos os pulgões foram mortos; 0 % significa, que os pulgões não foram mortos.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em ppm	grau de mortalidade em % após 6 dias
exemplo I-2	20	95
exemplo I-7	100	95
exemplo I-9	100	90

Exemplo nº 8Teste com *Lucilia cuprina* (LUCICU)

Solvente: dimetilsulfóxido

- 5 Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa, mistura-se 1 parte em peso, da substância ativa com a quantidade de água indicada e dilui-se o concentrado com água para a concentração desejada.

Vasos, que contêm carne de cavalo, que foi tratada com a preparação da substância ativa da concentração desejada, são infestados com larvas de *Lucilia cuprina*.

- 10 Após o tempo desejado, a mortalidade é determinada em %. Neste caso, 100 % significam, que todas as larvas foram mortas; 0 % significa, que as larvas não foram mortas.

- 15 Nesse teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram uma eficácia superior em relação ao estado da técnica: vide tabela.

Exemplo	concentração da substância ativa em ppm	grau de mortalidade em % após 2 dias
exemplo I-2	100	100
exemplo I-6	100	100
exemplo I-9	100	80

Exemplo nº 9Teste com *Aphis gossypii* (APHIGO)

Solvente: 7 partes em peso, de dimetilformamida

Emulsificante: 1 parte em peso, de éter alquilarilpoliglicólico

- 20 Para produzir uma preparação conveniente de substância ativa, mistura-se 1 parte em peso, de substância ativa com as quantidades de solvente e emulsificante indicadas e dilui-se o concentrado com água contendo emulsificante para a concentração desejada.

- 25 Folhas de algodão (*Gossypium hirsutum*), que estão fortemente infestadas pelo pulgão do algodão (*Aphis gossypii*), são tratadas por imersão na preparação da substância ativa da concentração desejada.

Após o tempo desejado, a mortalidade é determinada em %.

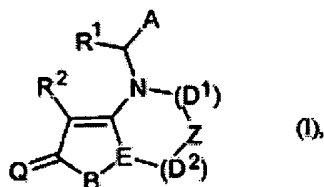
Neste caso, 100 % significam que todos os animais foram mortos; 0 % significa, que os animais não foram mortos.

Neste teste, por exemplo, os seguintes compostos dos exemplos de preparação mostram boa eficácia: vide tabela.

exemplo	concentração da substância ativa em ppm	grau de mortalidade em % após 6 dias
exemplo I-2	12	85

REIVINDICAÇÕES

1. Compostos da fórmula (I)



na qual

A representa um radical arila, heteroarila eventualmente substituído ou um radical hetarila da série piridila, pirimidinila, piridazinila, pirazinila, triazinila, pirazolila, tiofenila, oxazolila, isoxazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirrolila, furanila, tiazolila, triazolila, as quais são eventualmente substituídas por flúor, cloro, bromo, iodo, ciano, nitro, C₁-C₄-alquila (a qual é eventualmente substituída por flúor e/ou cloro), C₁-C₃-alquiltio (o qual é eventualmente substituído por flúor e/ou cloro) ou C₁-C₃-alquilsulfonila (a qual é eventualmente substituída por flúor e/ou cloro),

B representa em cada caso oxigênio, enxofre, nitrogênio eventualmente substituído ou metileno,

E representa CH, C-alquila ou nitrogênio,

D¹-Z-D² como grupo, forma junto com os átomos que os liga, um anel com cinco, seis ou sete membros, eventualmente interrompido por um ou mais heteroátomos e eventualmente substituído,

R¹ representa hidrogênio ou alquila,

R² representa em cada caso hidrogênio, alquila, cicloalquila, halogenoalquila, nitro, ciano, formila, carboxila, alcóxicarbonila, alquilcarbonila, halogenoalquilcarbonila, halogênio,

Q representa oxigênio ou enxofre.

2. Agente, caracterizada por um teor de pelo menos um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1 e diluentes e/ou substâncias tensoativas usuais.

3. Processo para combater parasitas, caracterizado pelo fato de se deixar agir um composto da fórmula (I) como definido na reivindicação 1 ou uma composição como definido na reivindicação 2 sobre os parasitas

e/ou seu habitat.

4. Uso de compostos da fórmula (I) como definidos na reivindicação 1 ou de composições como definidos na reivindicação 1 para combater parasitas.

RÉSUMO

Patente de Invenção: "**COMPOSTOS ENAMINO(TIO)CARBONILA BICÍCLICOS**".

O presente pedido refere-se a novos compostos de enamino(tio) carbonila bicíclicos, processos para a sua produção e seu uso para combater parasitas animais, principalmente artrópodes, especialmente insetos.