



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 89957 B**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 5)

C07D493/22 A A61K031/365 B
A23K001/17 B A01N043/90 B
C07D493/22 C C07D313:00 C

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1989.03.09

(30) *Prioridade:* 1988.03.11 CH 934/88

(43) *Data de publicação do pedido:*
 1989.11.10

(45) *Data e BPI da concessão:*
 11/93 1993.11.26

(73) *Titular(es):*

NOVARTIS AG
SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASILEIA SUIÇA
CH

(72) *Inventor(es):*

ANTHONY CORNELIUS O'SULLIVAN GB

(74) *Mandatário(s):*

JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ
RUA DE VITOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA
PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE MILBEMICINAS ÚTEIS COMO INSECTICIDAS E PARASITICIDAS

(57) *Resumo:*

89.957

MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

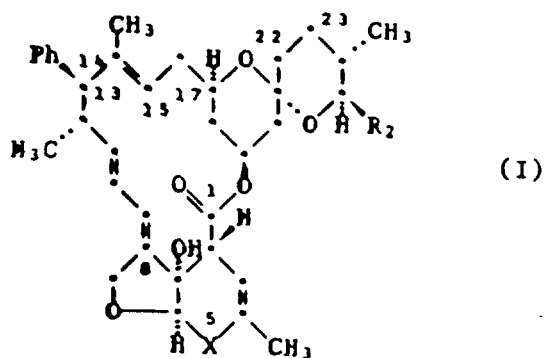
O presente invento relaciona-se com um processo para a preparação de novos derivados de fórmula (I) que podem ser derivados de milbemicinas, os quais são úteis no controlo de pragas, e também em pesticidas que contêm pelo menos um destes compostos, como ingrediente activo.

Os novos compostos têm a fórmula geral (I), em que

=====

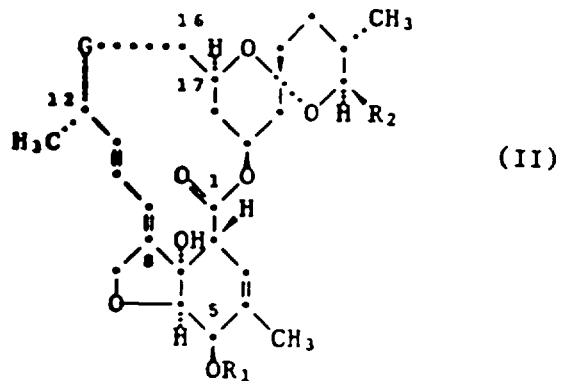
CIBA-GEIGY AG.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE MILBEMICINAS ÚTEIS COMO INSECTICIDAS E PARASITICIDAS"



X é um dos grupos $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR})-$; R_1 é hidrogénio ou um grupo protector de $-\text{OH}$; R é hidrogénio, um grupo protector de $-\text{OH}$, ou um grupo alquilo ou ciclo-alquilo; R_2 é metilo, etilo, isopropilo ou sec-butilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

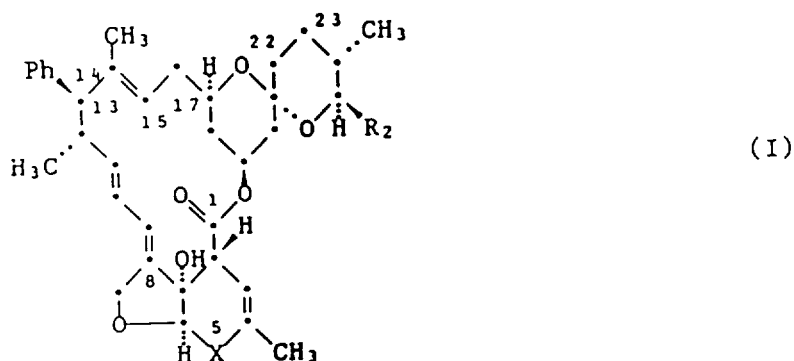
O processo para a preparação destes compostos consiste em se fazer reagir um composto de fórmula (II)



em que G é E-CHC(CH₃)=CH- ou -CH=C(CH₃)-CHCl, R₁, é hidrogénio ou um grupo protector de OH e E é cloro, bromo ou iodo, com Ph-Zn-Ph, na presença de um sal de metal de transição, se desejado, se remover o grupo protector, caso exista, por hidrólise.

O presente invento relaciona-se com novos derivados de fórmula (I) que podem ser derivados de milbemicinas, com a sua preparação e sua utilização para o controle de pragas, e também com pesticidas que contêm pelo menos um destes compostos, como ingredientes activos.

Os novos compostos têm a fórmula geral (I)



em que

X é um dos grupos $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR})-$;

R_1 é hidrogénio ou um grupo protector de $-\text{OH}$;

R é hidrogénio, um grupo protector de $-\text{OH}$, ou um grupo alquilo ou ciclo-alquilo;

R_2 é metilo, etilo, isopropilo ou sec-butilo;

e

Ph é um anel fenilo que é substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

O termo "alquilo" como um substituinte independente ou como um componente de um substituinte, é usado para significar, dependendo do número de átomos de carbono indicados, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo e decilo, e quaisquer dos seus isômeros adequados, como, por exemplo, isopropilo, isobutilo, terc.-butilo, e isopentilo. R como alquilo é preferencialmente alquilo, tendo desde 1 a 8, especialmente desde 1 a 4, átomos de carbono.

Ciclo-alquilo é preferencialmente ciclo-alquilo C_3-C_6 , que é dizer ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

Alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , é um radical alquilo tendo uma estrutura de carbono constituída por até 10 átomos de carbono e que está interrompida numa posição, por um átomo de oxigênio. Os grupos alcoxi-alquilo preferidos são aqueles que têm desde 1 até 6 átomos de carbono, como, por exemplo, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-O-C_2H_5$, $-CH_2-CH_2-O-C_2H_5$, $-CH_2CH_2-O-CH_3$, $-CH(CH_3)-O-CH_3$, $-CH_2-O-C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2-O-CH_3$ ou $-CH_2CH_2CH_2-O-nC_3H_7$.

Alcenilo C_2-C_{10} é um radical alifático, acíclico de cadeia linear ou ramificada, com uma ligação dupla. Especialmente merecedor de menção é o alcenilo C_2-C_4 , por exemplo vinilo e aliilo.

Dos grupos alcoxi C_1-C_{10} , aqueles que têm desde 1 a 6 átomos de carbono são os preferidos. Exemplos são propoxi, etoxi e, especialmente metoxi.

Alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} é um radical alcoxi tendo uma estrutura de carbono constituída por até 10 átomos de carbono e que está interrompida numa posição por um átomo de oxigênio. Os grupos alcoxi-alcoxi preferidos são aqueles com desde 2 a 6 átomos de carbono, como por exemplo,

$-O-CH_2CH_2-O-C_2H_5$, $-O-CH_2CH_2-O-CH_3$, $O-CH_2CH_2CH_2-O-nC_3H_7$,
 $-O-CH_2-C(CH_3)_2-O-CH_3$, $-O-CH_2-O-CH_3$ ou $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-CH_3$,
 ou também $-O-CH_2CH_2-O-CH_2-C(CH_3)_3$.

Os radicais fenoxi e fenilo substituídos preferidos R_a , R_b , R_c e R_d são aqueles que são substituídos por 1 a 3 substituintes do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 , e especialmente aqueles nos quais o número total de átomos de carbono de todos os substituintes de um anel, quando tomados em conjunto, não excedam o número 5. Os substituintes preferidos dos radicais fenilo ou fenoxi são metilo e metoxi.

Ph é especialmente fenilo, um radical fenilo substituído por desde um a três grupos metilo, um radical fenilo substituído por desde um a três grupos metoxi, ou um radical fenilo substituído por um grupo fenilo ou um fenoxi.

Os elementos estruturais adequados simbolizados por "Ph" são aqueles que podem ser derivados dos compostos que são obtidos por métodos químicos usuais.

Durante toda esta especificação, os grupos protectores de $-OH$ para os substituintes R e R_1 são entendidos como sendo funções protectoras que são usuais em química orgânica. Estes são especialmente os grupos acilo e sililo. Grupos acilo adequados são, por exemplo, os radicais $R_4-C(O)-$, em que R_1 é alquilo C_1-C_{10} , halo-alquilo C_1-C_{10} , ou um grupo das séries fenilo e benzilo que está insubstituído ou está substituído por um ou mais substituintes seleccionados a partir do grupo que consiste em halogénio, alquilo C_1-C_3 , halo-alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , halo-alcoxi C_1-C_3 , ciano e nitro, e é preferencialmente alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , ou fenilo que está insubstituído ou está substituído por halogénio, alquilo C_1-C_3 , CF_3 ou por nitro. Um grupo sililo adequado para R_1 e R é o radical $-Si(R_5)(R_6)(R_7)$, em que R_5 ,

R_6 e R_7 , preferencialmente independentemente um do outro, são alquilo C_1-C_4 , benzilo ou fenilo e formam, por exemplo, em conjunto com o átomo de silício, um dos grupos trimetil-sililo tris(terc.-butil)sililo, difenil-terc.-butil-sililo, bis(isopropil)metil-sililo, trifenil-sililo, etc. e, especialmente, terc.-butil-dimetil-sililo. O grupo 5-OH pode também ser etericificado na forma de éter benzílico ou éter de metoxi-etoxi-metilo.

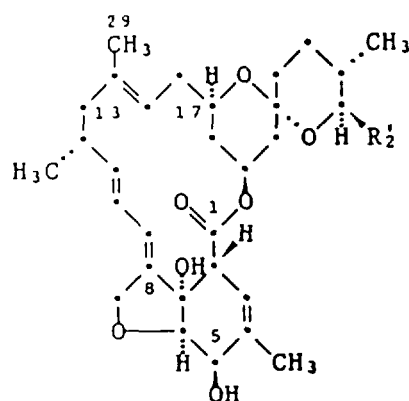
Os compostos de fórmula (I), em que X é um grupo $-CH(OR_1)-$ ou $-C(=N-OR)-$ e R_1 e R são cada um, um grupo protector que pode ser convertido em derivados 5-hidroxi livre altamente activos ($R_1=H$) ou em derivados 5-oxima ($R=H$) por remoção simples da função protectora, por exemplo, por hidrólise, e deste modo ter também o caracter de intermediários. O valor biológico destes compostos não é, contudo, reduzido de modo algum ou de qualquer extensão significativa pelo grupo protector. A remoção do grupo protector por hidrólise pode ser efectuado com um ácido diluído, por exemplo com ácido p-tolueno-sulfónico a 1% em metanol ou com uma solução de HF aquoso em acetonitrilo a desde $-20^\circ C$ a $50^\circ C$, preferencialmente a desde $0^\circ C$ a $30^\circ C$, ou com alternativa com fluoreto de piridínio em piridina.

Os grupos sililo e acilo acima mencionados servem como grupos protectores não unicamente para grupos hidroxi presentes no substituinte X, mas também para todos os outros grupos hidroxi presentes nos compostos do invento ou em precusores destes compostos.

Os compostos de fórmula (I) em que X é $-CH(OR_1)-$ e R_1 é hidrogénio são os preferidos. Os grupos acilo e sililo como R e R_1 são geralmente vistos como grupos protectores.

Durante toda esta especificação, os compostos em que R_2 é sec.-butilo são também classificados como derivados de milbemicina, embora, de acordo com a classificação convencional, eles são derivados de derivados de avermectina. Contudo, aglições de avermectina (tendo um grupo OH na posição 13 α) podem, ser convertidos em homólogos de milbemicina de acordo com a US-PS 4.173.571.

Em milbemicinas que ocorrem naturalmente ($X = -CH(OR_1)-$, $R_3 = H$; $R_2 = CH_3, C_2H_5$ ou $isoC_3H_7$) a posição 13 é sempre ocupada unicamente por hidrogênio:



(M)

$R_2^1 = CH_3$ milbemicina A₃ (US-PS 3.950.360)

$R_2^1 = C_2H_5$ milbemicina A₄ (US-PS 3.950.360)

$R_2^1 = iso C_3H_7$ milbemicina D (US-PS 4.346.171)

$R_2^1 = sec.-C_4H_9$ 13-desoxi-22,23-di-hidro-C-076-Bia-aglycon
(US 4.173.571, GB 1.573.955 e DE-OS 2.717.040)

Por outro lado, nas avermectinas e no Radical α -L-oleandrosil- α -L-oleandrose, que está ligado por via oxigênio na configuração α à molécula macrólida, está presente na posição 13. As avermectinas também diferem estru-

turalmente das milbemicinas por um grupo 23-OH ou na ligação dupla $\Delta^{22,23}$ e, como regra, por um substituinte $R_2 = \text{sec.}-C_4H_9$. A hidrólise do resíduo de açúcar das avermectinas rapidamente produz os aglicões de avermectinas correspondentes que contêm um grupo 13 α -hidroxi alílico. Como referido acima, os aglicões de avermectina podem ser convertidos em homólogos de milbemicina. Nos derivados de milbemicina desta aplicação, a ligação dupla $\Delta^{22,23}$ está sempre na forma hidrogenada.

Possuidores de uma actividade insecticida e parasiticida pronunciada, os sub grupos seguintes de compostos de fórmula (I) de acordo com o presente invento são especialmente preferidos:

Grupo Ia: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio ou um grupo protector R_2 é metilo, etilo, isopropilo, ou sec-butilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por $R_a, R_b, R_c,$ e R_d , em que cada um de R_a, R_b, R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

Grupo Ib: Compostos de fórmula (I), em que X é $-\text{CH}(\text{UR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo, etilo, isopropilo ou sec.-butilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a, R_b, R_c e R_d , em que cada um de R_a, R_b, R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

Grupo Ic: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo ou etilo; e Ph é um composto de anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

Grupo Id: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo ou etilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} ou alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} .

Grupo Ie: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo ou etilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

Grupo If: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo ou etilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_3 ou alcoxi C_1-C_3 , com a condição de que não mais do que dois substituintes R_a , R_b , R_c e R_d têm um outro significado do que hidrogénio.

Grupo Ig: Compostos de fórmula (I), em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio, R_2 é metilo ou etilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d

em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogênio, fenilo ou fenoxi, com a condição de que não mais do que dois dos substituintes R_a , R_b , R_c e R_d têm um outro significado do que hidrogênio.

Grupo Ih: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)$, e R_1 é hidrogênio, R_2 é metilo ou, especialmente, etilo; e Ph é fenilo que está insubstituído ou monossubstituído por metilo, metoxi, fenilo ou fenoxi, ou dissubstituído por metilo ou metoxi, ou trissubstituído por metilo.

Grupo Ii: Compostos de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogênio, R_2 é metilo ou, especialmente, etilo; e Ph é fenilo que está insubstituído ou monossubstituído por metilo, metoxi, fenilo ou fenoxi, ou dissubstituído por metoxi.

Compostos individuais preferidos

(X = $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$, $R_1 = \text{H}$) são:

- 13 β -fenil-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(2-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(3-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(4-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(2-metil-fenil)-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(4-bifenilil)-milbemicina A_4 ,
- 13 β -(4-fenoxi-fenil)-milbemicina A_4 , e
- 13 β -(3,4-dimetoxi-fenil)milbemicina A_4 .

Os compostos seguintes exibem atividade pronunciada:

- 13 β -fenil-milbemicina A_3 ,

13 β -(2-metoxi-fenil)-milbemicina A₄ e

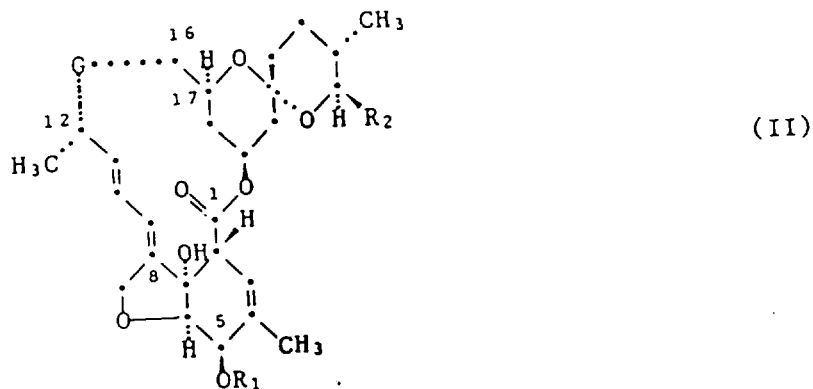
13 β -(4-metil-fenil)-milbemicina A₄.

O presente invento relaciona-se não unicamente com os compostos de fórmula (I) mas também com novos processos para a sua preparação. Surpreendentemente, descobriu-se que o substituínte "Ph" pode estar ligado numa maneira deliberada estereoespecificamente numa configuração β no átomo C-13 da molécula macrólida por reacção do composto 13 β -halogénio correspondente ou do derivado 15-halogénio- $\triangle^{13,14}$ correspondente com um composto arilo metálico, em que a porção arilo corresponde ao substituínte "Ph", na presença de uma quantidade catalítica de um sal de metal de transição. A reacção dos compostos de tipo

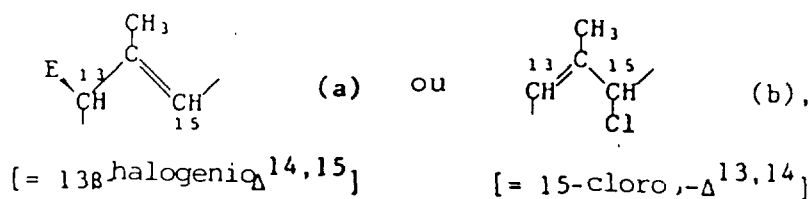
halogénio

$\begin{array}{c} | \\ -C-C=C \\ | \end{array}$ com compostos de arilo metálico, catalizada por um sal de metal de transição, é conhecida da literatura (Acc. Chem. Res. 1982, 15 340-348) e, como uma regra, esta reacção toma lugar com inversão. Isto significa que, por exemplo, quando reagem um derivado de 13 β -halogénio-milbemicina correspondente com um composto de arilo metálico, catalisado por um sal de metal de transição, a formação de um derivado de 13 α -aril-milbemicina é de esperar. Contudo, surpreendentemente, unicamente os derivados de 13 β -aril-milbemicina são obtidos.

De acordo, o invento ainda se relaciona com um processo para a preparação de compostos de fórmula (I), cujo processo compreende a reacção de um composto de fórmula (II)



em que G é um dos grupos a ou b



R₁ é hidrogénio ou um grupo protector-OH, R₂ é como definido na fórmula (I), e E é cloro, bromo ou iodo, com um composto de di-ariilo-zinco de fórmula (III)



em que Ph é como definido na fórmula (I), na presença de um sal de metal de transição, e, se desejado, quando R₁ é um grupo protector-OH, remoção daquele grupo protector por hidrólise.

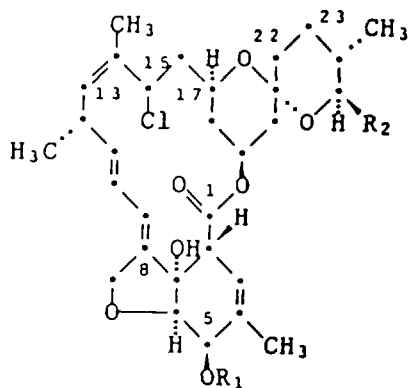
No âmbito do presente invento, sais do metal de transição são entendidos como sendo aqueles sais que contêm como componente metálico, um metal de transição do grupo VIII. Dos 9 metais deste grupo, nomeadamente Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd e Pt, são preferidos como componentes metálicos dos sais de metal de transição, de Co, Ni e Pd. Sais de metais de transição adequados são sais de metais de transição puramente inorgânicos e também aqueles que estão complexados com ligandos orgânicos. Ligandos orgânicos típicos complexados com ligandos são fosfinas e aminas organicamente substituídos. Exemplos representativos de sais de metais de transição são NiCl₂, CoCl₂, [(fenil)₃P]₂NiCl₂, [(fenil)₃P]₂PdCl₂, [(fenil)₂PCH₂]₂NiCl₂, [(fenil)₂PCH₂]₂CoBr₂, [(fenil)₂PCH₂CH₂CH₂P(fenil)₂]₂NiCl₂, [(fenil)₂PCH₂CH₂]₂NiCl₂ e [(ciclo-hexilo)₃P]₂NiCl₂.

Os compostos de di-arilo-zinco de fórmula (III) são ou conhecidos ou podem ser preparados analogamente a métodos conhecidos (N.I. Sheverdina *et al.*, Doklady Akad. SSSR 155, 623 (1964); Engl.: 299).

Agora e depois nesta memória descritiva, os compostos de fórmula (II) em que G é um grupo a, são designados por (IIa) e aqueles que têm o grupo b são designados por (IIb).

Compostos de fórmula (IIa), em que R₂ é metilo, etilo, isopropilo ou sec.-butilo e R₁ e E são definidos como na fórmula (II), e um processo para a sua preparação são conhecidos de EP 180.539. Neste processo, um composto 15-hidroxi- $\Delta^{13,14}$ correspondente é convertido com um agente de halogenação, no composto 13 β -halogénio.

Os compostos de fórmula I Ib



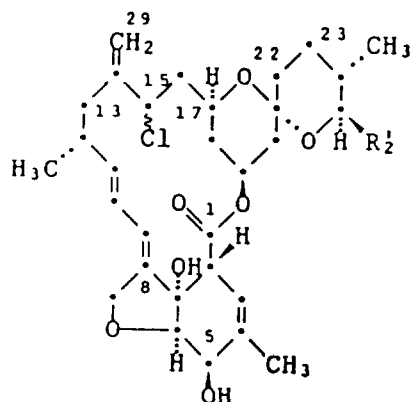
(I Ib),

em que

R₁ é hidrogênio ou um grupo protector de -OH; e

R₂ é metilo, etilo, isopropilo ou sec.-butilo, são novos e também constituem um outro aspecto do presente invento, assim como o processo para a sua preparação. Os compostos de fórmula (I Ib) são preparados por reacção de uma milbemicina de fórmula (M) com um agente de cloração que causa a formação do derivado 15-cloro- $\Delta^{13,14}$ correspondente.

E já conhecida da EP 143 747 que a reacção das milbemicina de fórmula (M) com ácido hipocloroso (HOCl) ou cloreto de sulfurilo (SO₂Cl₂) origina compostos de fórmula (M')



(M')

em que R_2' é como definido para a fórmula (M). Esta reação constituída por uma cloração na posição 15 com a formação simultânea de uma ligação dupla exocíclica na posição 29-14.

E também conhecido que a cloração dos compostos alcenilo ou di-alcenilo e ciclo-hexilideno pode ser efectuada com hipocloreto de terc.-butilo ou com cloro (W. Sato *et al.*, Chemistry Lett. 1982, 141-142; M. Yoshioka *et al.*, Tetrahedron Lett. 21, 351-354).

Contudo, nenhum dos processos conhecidos origina qualquer indicação de como é que poderá ser possível obter os compostos de fórmula (IIb) do invento que têm ligação duplas carbono-carbono endo-cíclicas.

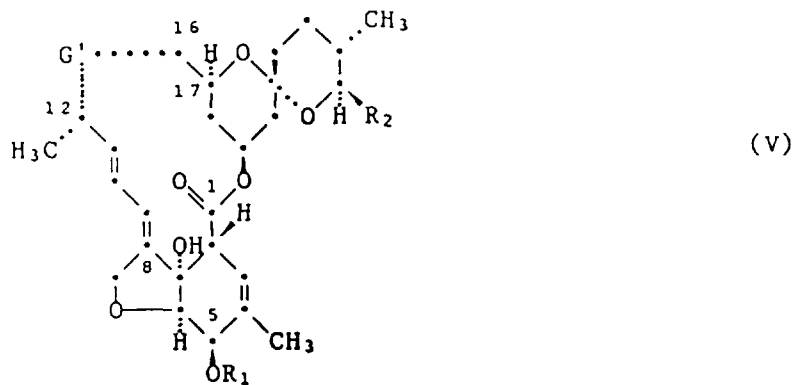
Surpreendentemente, descobriu-se que os compostos de fórmula (IIb) podem ser preparados por reacção de um composto de fórmula (M) com hipocloreto de terc.-butilo. Este processo também forma um aspecto do presente invento.

Este processo é geralmente realizado num solvente inerte. Solventes adequados são, por exemplo, éteres e compostos etéreos, como éteres de dialquilo (éter dietílico, éter diisopropilo, éter de terc.-butil-metilo, dimetoxi-etano, dioxano, tetra-hidrofurano ou anisole); hidrocarbonetos halogenados, como, por exemplo, cloro-benzeno, cloreto de metileno ou cloreto de etileno; ou sulfóxidos, como sulfóxido de dimetilo, sendo também possível para hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos como, por exemplo, benzeno, tolueno, xilenos, éter de petróleo, lignoína ou ciclo-hexano, estarem presentes.

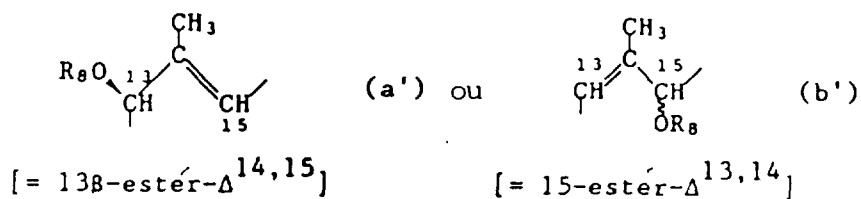
A reacção é geralmente realizada numa gama de temperaturas desde de -50°C e $+50^{\circ}\text{C}$, preferencialmente desde -10°C a $+20^{\circ}\text{C}$.

Um outro processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) compreende a introdução do substituinte "Ph" nos derivados 13-aciloxi- $\Delta^{14,15}$ ou derivados 15-aciloxi- $\Delta^{13,14}$ correspondentes com um composto de tri-arilalumínio. Esta reacção pode ser realizada em analogia com o método descrito em EP 189 159, outro método também inclui a preparação dos compostos de partida acilados.

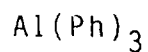
De acordo, o presente invento ainda se relaciona com um processo para a preparação dos compostos de fórmula (i), que compreende o tratamento de um composto de fórmula V:



em que G' é um dos grupos a' ou b'



R₈ é um grupo acilo, R_i é hidrogénio ou, preferencialmente, um grupo sililo, e R₂ é como definido para a fórmula (I), com um composto de tri-arylalumínio de fórmula (VI)



em que Ph é como definido para a fórmula (I), e depois, se os compostos 5-hidroxi livres forem desejados, remoção do grupo R₁-sililo por hidrólise.

O processo é geralmente realizado num solvente inerte. Solventes adequados são, por exemplo, éteres e compostos etéreos, como éteres de dialquilo (éter dietílico, éter de di-isopropilo, éter de terc-butil-metilo, dimetoxi-etano, dioxano-hidrofurano ou anisole); hidrocarbonetos halogenados, como por exemplo, clorobenzeno, cloreto de metileno ou cloreto de etileno; e hidrocarbonetos alifáticos ou aromáticos, como por exemplo, benzeno, tolueno, xilenos, éter de petróleo, lignofina ou ciclo-hexano, podem também estar presentes.

Pode ser vantajoso realizar a reacção ou seus passos parciais sob uma atmosfera de gás protector (por exemplo, argon, hélio ou azoto) e/ou um solventes absolutos. Se desejado, intermediários podem ser isolados da mistura reaccional e, se desejado, purificados num modo vulgar e.g. por lavagem, digestão, extracção, recristalização, enomatografia, etc, antes de serem mais reagidos. Contudo, é também possível dispensar estes passos de purificação e realizá-los unicamente com os produtos finais correspondentes.

A reacção é geralmente realizada numa gama de temperatura desde -100°C a 100°C, preferencialmente desde -20°C a +60°C. O composto de tri-arylalumínio de fórmula (VI) é adicionado em pelo menos na quantidade equimolar, na forma sólida ou num solvente inerte, como, por exemplo, hexano, tolueno ou benzeno, a uma solução do composto de fórmula (V).

Quando a reacção está completa, o grupo protector sililo pode ser removido novamente por tratamento dos compostos de fórmula (I) com um ácido diluído, como, por exemplo, com ácido p-tolueno-sulfónico a 1% em metanol ou

com uma solução de HF aquosa em acetonitrilo numa gama de temperatura desde -20°C a 50°C , preferencialmente desde 0°C a 30°C , ou com fluoreto de pirídio em piridina.

Grupos acilo adequados para R_3 são, por exemplo, formilo, acetilo, benzóilo, etoxi-carbonilo ou $\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{alquil})_2$, como, $\text{P}(=\text{O})(\text{OEt})_2$, radicais alquil-sulfonilo, preferentemente alquilsulfonilo inferior, especialmente mesilo, ou, até uma extensão limitada, também tetra-hidropiranilo.

As 5-ceto-milbemicinas em que X é $-\text{C}(\text{O})-$, que caem no âmbito de fórmula (I), podem ser obtidas, por exemplo, por tratamento dos compostos de fórmula (I), em que X é $-\text{CH}(\text{OH})-$ com um reagente adequado para o objectivo de oxidação. Agentes de oxidação adequados são, por exemplo, dióxido de manganésio activado, cloreto de oxalilo(sulfóxido de dimetilo)triethylamina ou trióxido de crómio/piridina. A oxidação de Oppenauer também é um processo adequado, no qual composto de fórmula (I) em que X é $-\text{CH}(\text{OH})-$ são reagidos com uma cetona, preferencialmente ciclo-hexanona ou acetona, na presença de um alcoolato de alumínio, preferencialmente isopropanolato de alumínio ou terc.-butanolato de alumínio.

A oxidação é vantajosamente realizada num solvente inerte, Solventes adequados são alcanos, como, por exemplo, hexano, heptano ou octano, hidrocarbonetos aromáticos, como, por exemplo, benzeno, tolueno ou xilenos, ou preferencialmente hidrocarbonetos clorados, especialmente cloreto de metileno. A oxidação é vantajosamente realizada a temperaturas desde -80°C a $+60^{\circ}\text{C}$, preferencialmente desde -60°C a $+30^{\circ}\text{C}$.

Por redução dos compostos de fórmula (I) em que X é o grupo $-\text{C}(\text{O})-$ num modo conhecido per se é possível obter novamente aqueles compostos em que X é o grupo $-\text{CH}(\text{OH})-$. A redução pode ser efectuada, por exemplo, de

acordo com a redução de Meerwein-Ponndorf-Verley usando isopropanolato de alumínio em isopropanol.

Compostos de fórmula (I), em que X é $-C(=N-OR)$, podem ser preparados, por exemplo, por reacções dos compostos de fórmula (I), em que X é $-C(O)-$ com hidroxilamina ou um seu sal e, se desejado, subsequentemente introdução do substituinte R, tendo R os significados dados para a fórmula (I) com a excepção de hidrogénio, ou por realização de reacção com um composto de fórmula NH_2-OR , em que R tem o significado dado para a fórmula (I) com a excepção de hidrogénio, ou com um seu sal. Sais adequados são, por exemplo, sais dos compostos amino acima mencionados com ácido sulfúrico, ácido nítrico ou, especialmente, ácido clorídrico. A reacção é vantajosamente realizada num solvente adequado, por exemplo um álcool inferior, como metanol, etanol, propanol; um composto etéreo, como tetra-hidrofurano ou dioxano; um ácido carboxílico alifático, como ácido acético ou ácido propiónico; água ou em misturas destes solventes com um outro ou com outros solventes inertes usuais. As temperaturas de reacção podem variar entre limites amplos. Vantajosamente, uma temperatura na gama de, por exemplo, desde $+10^{\circ}C$ a $+100^{\circ}C$ é usada. Se hidroxilamina for usada na forma de um dos seus sais, por exemplo na forma de hidrocloreto, é vantajoso, de modo a formar o ácido, adicionar uma das bases usuais usados para este fim e, quando necessário, realizar a reacção na presença de um agente de ligação de água, por exemplo uma peneira molecular. Bases adequadas são bases orgânicas e inorgânicas, e.g., amins terciárias como trialquilaminas (trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, etc), piridina e bases de piridina (4-dimetilaminopiridina, 4-pirrolidilamino piridina, etc), óxidos, hidretos e hidróxidos, carbonatos e hidrogeno-carbonatos de metais alcalinos e de metais de alquilino-terrosos (CaO , BaO , $NaOH$, KOH , NaH , $Ca(OH)_2$, $KHCO_3$, $NaHCO_3$, $Ca(HCO_3)_2$, K_2CO_3 , Na_2CO_3), e acetatos de metais alcalinos como CH_3COONa ou CH_3COOK , também adequados são alcooлатos de metais alcalinos como C_2H_5ONa , $n-C_3H_7ONa$, etc.

A trietilamina é preferida.

Os compostos de fórmula (I) são eminentemente adequados para o controle de pragas em e nos animais e plantas em todos os seus estágios de desenvolvimento, especialmente ectoparasitas que parasitam em animais. Estas pragas mencionadas em último lugar compreendem, de classe Acarina, especialmente pragas das famílias Ixodidae, Dermanyssidae, Sarcoptidae, Psoroptidae; as classes Mallophaga; Siphonaptera, Anoplura (e.g. a família Haemotopinidae); e, da classe Diptera, especialmente pragas da família Muscidae, Calliphoridae, Oestridae, Tabanidae, Hippoboscidae e Gastrophilidae.

Os compostos de fórmula (I) podem também ser usadas no controle de pragas higiênicas, especialmente aqueles da classe Diptera, que compreende as famílias Sarcophagidae, Anophilidae, Culicidae; da classe Orthoptera, da classe Dictyoptera (e.g. a família Blattidae e da classe Hymenoptera (e.g. a família Formicidae).

Os compostos de fórmula (I) também têm uma acção duradora contra acarinos e insectos que são parasitas das plantas. Quando usados para o controle de acarinos de aranha da classe Acarina, eles são eficazes contra os ovos, crisálidos e, a adultos de Tetranychidae (tetranychus spp. e Panonychus spp.).

Eles são altamente eficazes contra insectos de sucção da classe Homoptera, especialmente contra pragas das famílias Aphididae, Delphacidae, Cicadellidae, Psyllidae, Loccidae, Diaspididae e Eriophydidae (e.g. das traças do bolor de frutos citrinos); das classes Hemiptera; Heteroptera e Thysanoptera; Lepidoptera, Coleoptera, Diptera e Orthoptera e contra insectos que se alimentam de plantas das classes ultimamente citadas.

Eles são também adequados como insecticidas do solo contra pragas do solo.

Os compostos de fórmula (I) são, por conseguinte, eficazes contra todos os estágios de desenvolvimento dos insectos de sucção e de alimento em colheitas como de cereais, algodão, arroz, milho, feijões de soja, batata, vegetais, frutos, tabaco, lúpulos, frutos citrinos, abacates e outros.

Os compostos de fórmula (I) são também eficazes contra nematóides das plantas das espécies Meloidogyne, Heterodera, Pratylenchus, Ditylenchus, Radopholus, Rizoglyphus e outros.

Os compostos são também eficazes contra helmínticos em todos os estágios de desenvolvimento, entre os quais os nematóides endoparasíticos podem causar graves doenças em mamíferos e aves de capoeira, por exemplo, carneiros, porcos, cabras, gado, cavalos, burros, cães, gatos, porquinhos de Índia, aves de gaiola. Nematóides típicos tendo esta indicação são: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Charbertia, Trichuris, Strogylus, Trichomena, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxyuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris e Parascaris. Uma vantagem particular dos compostos de fórmula (I) é a sua eficiência contra parasitas que são resistentes a substâncias activas à base de benzimidazole.

Algumas espécies do género Nematodirus, Cooperia e Oesophagostomum atacam o tubo intestinal dos animais hospedeiros, enquanto que outras do género Haemonchus e Ostertagia parasitam no estômago e aqueles do género Dictyocaulus no tecido da língua. Os parasitas das famílias Filariidae e Setariidae são encontrados no tecido celular interno e nos órgãos, por exemplo no coração, nos vasos sanguí-

neos, nos vasos linfáticos e no tecido subcutâneo. Em conexão menção particular deve ser feita ao germe do coração de cão Dirofilaria immitis. Os compostos de fórmula (I) são altamente eficazes contra estes parasitas.

Os compostos de fórmula (I) são também adequados para o controle de parasitas patogênicos em humanos, entre os quais podem ser mencionados como representativos típicos que ocorrem no caminho alimentar aqueles do género Ancylostoma, Necator, Ascaris, Stroglyoides, Trichinella, Capillaria, Trichuris e Enterobius. Os compostos deste invento são também eficazes contra parasitas do género Wuchereria, Brugia, Onchocerca e Loa da família Filariidae, que ocorrem no sangue, em tecidos e em vários órgãos, em adição, contra Dracunculus e parasitas do género Strongyloides e Trichinella que infestam, em particular, o tubo gastro-intestinal.

Os compostos de fórmula (I) são usados na forma não modificada ou, preferencialmente, em conjunto com os adjuvantes convencionalmente empregues no ramo da formulação e são por conseguinte formulados numa maneira conhecida e.g. a concentrados emulsionáveis, pós húmidos, pós solúveis, poeiras, granulados, e também encapsulações em e.g. substâncias poliméricas. Como com a natureza das composições, os métodos de aplicação como pulverização, atomização, poeiras, dispersão ou vazamento, são escolhidos de acordo com os objectivos entendidos e as circunstâncias que prevalecem.

Os compostos de fórmula (I) são administrados a animais de sangue quente em quantidades desde 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal. Quando os compostos de fórmula (I), ou composições correspondentes, são usados para o controle de nematóides endoparasitas, cestoídes e tramatóides em animais domésticos e estoques vivos de produção, como gado carneiros, cabras, gatos e cães, eles podem ser administrados a animais em ambas formas de dose simples e repetidamente,

sendo as quantidades de dosagem individual preferencialmente desde 0,1 a 10 mg por kg de peso corporal, dependendo das espécies de animais. Por administração prolongada, um melhor efeito é atingido em alguns casos ou doses totais menores podem bastar. O ingrediente activo, ou a composição contendo-o pode ser também adicionado aos alimentos ou bebidas. O alimento rapidamente preparado preferencialmente contem as combinações do ingrediente activo numa concentração desde 0,005 a 0,1% em peso. As composições podem ser administradas aos animais peronalmente na forma de soluções, emulsões, suspensões, pós, pós, comprimidos, pímulas grandes ou cápsulas. As propriedades físicas e toxicológicas fornecidos das soluções ou emulsões, permitem que o composto de fórmula (I), ou os composições contendo-os, podem também ser administrados a animais por exemplo, por injeção subcutânea ou intrarruminalmente, ou podem ser aplicados aos corpos dos animais pelo método de vazamento. E ainda possível administrar o ingrediente activo aos animais por meio de lambidelas (lambidelas de sal) ou blocos de melação. Sobre áreas de colheitas vedadas, eles são vatajosamente aplicados em quantidades desde 10 g a 1000 g por hectare. São também usados em currais, tapados, estrebaricos ou outros e difícios de estoques de vida.

As formulações, i.e. as composições, preparações ou misturas que contêm o composto (ingrediente activo) de fórmula (I) são preparados numa maneira conhecida, e.g., por mistura homogénea e/ou moagem dos ingredientes activos com agentes de extensão, e.g. solventes, suportes sólidos e, quando apropriado, compostos activos na superfície (surfactantes).

Solventes adequados são: hidrocarbonetos aromáticos, preferencialmente as fracções contendo 8 a 12 átomos de carbono, e.g. misturas de xileno ou nftalenos, ftalatos substituídos, como dibutil-ftalato ou dioctil-ftalato, hidrocarbonetos alifáticos como ciclo-hexano ou parafinas, álcoois e glicóis e seus éteres e ésteres, como

etanol, etileno-glicol, éter de etileno-glicol-monoetílico ou éter monoetílico, cetonas como ciclo-hexanona, solventes fortemente polares como N-metil-2-pirrolidona, sulfóxido de di-metilo ou dimetil-formamida, e também óleos vegetais ou óleos vegetais epoxilados, como óleo de coco ou óleo de feijão de soja epoxilados; ou água.

Os suportes sólidos usados e.g. para poeiras e pós dispersíveis são normalmente agentes de enchimento minerais naturais como calcite, talco, caolino, montmorilonito ou atapulgita. De modo a melhorar as propriedades físicas, é também possível adicionar ácido silícico altamente despensado ou polímeros absorventes altamente dispersados. Suportes adsorventes granulados adequados são do tipo poroso, por exemplo pedra-pomes, tijolo partido, sepiolia ou bentonite; é suportes não absorventes adequados são, por exemplo, calcite e areia. Em adição um maior número de materiais pré-granulados de natureza inorgânica e orgânica podem ser usadas, e.g. especialmente dolomite ou resíduos de plantas pulverizadas.

Dependendo da natureza do composto de fórmula (I) a ser formulada; compostos activos na superfície adequados são surfactantes não iónicos, catiónicos e/ou aniónicos tendo propriedades de humificação, dispersão e emulsão boas. O termo "surfactantes" deve ser também entendendo compreendendo misturas de surfactantes.

Ambos os elementos chamados sabões solúveis em água e também compostos activos na superfície sintéticas, solúveis em água são surfactantes aniónicos adequados.

Sabões adequados são os sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos ou sais de amónio substituído ou insubstituído de ácidos gordos superiores ($C_{10}-C_{22}$), e.g. os sais de potássio e de sódio do ácido

oleico ou estearico ou misturas de ácidos gordos naturais que podem ser obtidos e.g. a, partir de óleo de coco ou óleo de sebo. Menção pode também pode ser feita de sais de metil-taurino de ácidos gordos.

Contudo, mais frequentemente, os chamados surfactantes sintéticos são usados, especialmente sulfonatos gordos, sulfatos gordos, derivados de benzimidazole sulfonado ou alquilaril-sulfonatos.

Os sulfonatos ou sulfatos gordos estão normalmente na forma de sais de metais alcalinos, sais de metais alcalino-terrosos os sais de amónio insubstituídos ou substituídos e contêm um radical alquilo C_8-C_{22} que também inclui a porção alquilo de radicais acilo, e.g. o sal de sódio ou de cálcio de ácido linhosulfónico, de dodecil-sulfato ou de uma mistura de sulfatos de álcool gordos, obtidos a partir de ácidos gordos naturais. Estes compostos também compreendem os sais de aductos de óxido de etileno/álcool gordo sulfonados e sulfatado. Os derivados de benzimidazole sulfonados preferencialmente contêm 2 grupos de ácido sulfónico e um radical de ácido gordo contendo 8 a 22 átomos de carbono. Exemplos de alquil-sulfonatos são os sais de sódio, cálcio ou trietanolamina do ácido dodecilbenzeno-sulfónico, ácido dibutil-naftaleno-sulfónico, ou um condensado de ácido de naftaleno-sulfónico e formaldeído.

Também adequados são fosfatos correspondentes, e.g. sais do éster do ácido fosfórico de um aducto de p-nonil-fenol com 4 a 14 moles de óxido de etileno; ou fosfolípidos.

Surfactantes não iónicos são preferencialmente derivados do éter de poliglicol de álcoois ciclo-alifáticos ou alifáticos, ácidos gordos saturados ou insaturados e alquil-fenóis, contendo os referidos derivados 3 a 30 grupos de éter de glicol e 8 a 20 átomos de carbono na



porção hidrocarboneto (alifático) e 6 a 18 átomos de carbono na porção alquilo dos alquifenóis.

Outros surfactantes não iônicos adequados são os aductos solúveis em água de óxido de poli-etileno com polipropileno-glicol, etilenodiaminopolipropileno-glicol e alquilpolipropileno-glicol contendo de 1 a 10 átomos de carbono na cadeia alquilo, cujos aductos contêm 20 a 250 grupos de éter de etileno-glicol e 10 a 100 grupos de éter de propileno-glicol. Estes compostos normalmente contêm 1 a 5 unidades de etilenoglicol por unidade de propileno-glicol.

Exemplos representativos de surfactantes não iônicos são nonilfenol-poliétoxi-etanois, éteres de poliglicol de óleo de castor, aductos de óxido de polietileno/polipropileno, tributilfenoxi-poliétoxi-etanol, polietileno-glicol e octilfenoxi-poliétoxi-etanol.

Esteres de ácidos gordos de poli-oxi-etileno de sorbitano e.g. tri-oleato de poli-oxi-etileno de sorbitano, são também surfactantes não iônicos adequados.

Surfactantes catiônicos são preferencialmente sais de amônio quaternário que contêm, como substituintes de N, pelo menos um radical alquilo C_8-C_{22} e, como outros substituintes, radicais alquilo inferior, benzilo ou hidroxialquilo inferior insubstituídos ou halogenados. Os sais estão preferencialmente na forma de haletos, metil-sulfatos ou etil-sulfatos, e.g. cloreto de esteariltrimetil-amônio ou brometo de benzil-di(2-cloro-etil)etilamônio.

Os surfactantes normalmente empregues neste ramo de formulação são descritos inter alia na seguinte publicação:

"1986 International McCutcheon's Emulsifiers and Detergents", The Manufacturing Confectioner Publishing Co., Glen Rock, New Jersey, USA.

As composições de pesticida normalmente contêm desde 0,01 a 95%, preferencialmente desde 0,1 a 80%, de um composto de fórmula (I), desde 5 a 99,99% de um adjuvante líquido ou sólido, e desde 0 a 25%, preferencialmente desde 0,1 a 25% de um surfactante.

Enquanto que os produtos comerciais são preferencialmente formulados como concentrados, o utilizador final normalmente empregará formulações tendo um teor em ingrediente activo desde 1 a 10000 ppm.

O presente invento ainda se relaciona, por conseguinte, com pesticidas que contêm pelo menos um composto de fórmula (I) como ingrediente activo, em conjunto com suportes convencionais e/ou agentes de distribuição.

As composições podem também conter ainda auxiliares como estabilizadores, agentes não formadores de espuma, reguladores da viscosidade, glutinantes, agentes de gomosidade assim como fertilizantes ou outros ingredientes activos para a obtenção de efeitos especiais.

EXEMPLO de PREPARAÇÃO

EXEMPLO A1

Preparação de 5-0-terc.-butildimetil-silil-15-cloro- $\Delta^{13,14}$ -milbemicina A₄

Com agitação, aos -10°C, 200 μ l (182 mg; 1,52 mmol) de hipocloreto de terc.-butilo são adicio

nados a uma solução de 1 g (1,52 mmol) de 5-0-terc.-butil-dimetil-silil-milbemicina A₄ em 2 ml de diclorometano e 8 ml de éter dietílico. Depois de agitação à temperatura ambiente, durante 1 hora, o solvente é removido por evaporação. A cromatografia do produto bruto (80 g de sílica gel; eluente: acetato de etilo:hexano 1:16) original em adição a 321 mg de 5-0-terc.-butil-dimetil-silil-15-cloro- $\Delta^{14,29}$ -milbemicina A₄) 486 mg do composto em epígrafe. 5-0-terc.-butil-dimetil-silil-15-cloro- $\Delta^{13,14}$ -milbemicina A₄.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

3,05 ppm (m) (C₁₂H)

4,42 ppm (m) (C₁₅H)

4,87 ppm (m) (C₁₉H)

5,23 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

Espectro de massa FD m/e: 690 (M⁺, C₃₈H₅₉ClO₇Si)

EXEMPLO 2A

Preparação de 15-cloro- $\Delta^{13,14}$ -milbemicina A₄

Com agitação aos 0°C, 0,049 ml (45 mg; 0,412 mmol) de hipocloreto de terc.-butilo é adicionado a uma solução de 203 mg (0,375 mmol) de milbemicina A₄ em 5 ml de éter dietílico. Depois de agitação à temperatura ambiente, durante 2 horas, o solvente é removido por evaporação. A cromatografia do produto bruto (20 g de sílica gel; eluente: acetona/diclorometano 1:50) origina (em adição a 55 mg de 15-cloro- $\Delta^{14,29}$ -milbemicina A₄) 97 mg do composto em epígrafe, 15-cloro- $\Delta^{13,14}$ -milbemicina A₄.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

3,06 ppm (m) (C₁₂H)

4,39 ppm (dd, J = 4 e 12 Hz) (C₁₅H)

4,87 ppm (m) (C₁₉H)

5,2 ppm (m) (C₁₃H)

Espectroscopia de massa FD m/e: 576 (M⁺, C₃₂H₄₅ClO₇)

EXEMPLO P1

Preparação de 13β-fenil-milbemicina A₄

a) Preparação de difenil-zinco:

Com agitação aos 0°C, sob atmosfera de argon, 6 ml (12 mmol) de uma solução de 2M de cloreto de fenil-magnésio em tetrahydrofurano são adicionados a 818 mg (6 mmol) de cloreto de zinco. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 16 minutos e depois é deixada sem agitação.

b) Preparação de 5-O-terc.-butil-dimetil-silil-13β-fenil-milbemicina A₄:

Com agitação à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon, 4 ml de solução obtida em a), são adicionados a uma solução de 150 mg (0,204 mmol) de 5-O-terc.-butil-dimetil-silil-13β-bromo-milbemicina A₄ e 13,4 mg (0,020 mmol) de cloreto de bis-(trifenil-fosfino)-níquel (II)

[(dicloro-bis(trifenilfosfino)-níquel; $\text{NiCl}_2(\text{fenil}_3\text{P})_2$] em 1 ml de tolueno. Depois de 10 minutos à temperatura ambiente, o lote é trabalhado com éter, solução de tartarato de potássio e sódio 2M e diatomite. A cromatografia do produto bruto (20 g de sílica gel; eluente: acetato de etilo/hexano 1:12) e CLAR (eluente: dietílico/hexano 1:6) origina 38 mg de 5-0-terc.-butil-dimetilsilil-13B-fenil-milbemicina A_4 .

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS)

2,94 ppm (m) (C_{12}H)

3,07 ppm (d, $J = 10$ Hz) (C_{13}H)

7,15-7,30 ppm (m) (fenilo)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 732 (M^+ , $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{O}_7\text{Si}$)

c) Preparação de 13 β -fenil-milbemicina A_4 :

34 mg (0,046 mmol) de 5-0-terc.-butil-dimetil-silil-13 β -fenil-milbemicina A_4 são tratados com 2 ml de uma solução aquosa a 40% de HF em acetonitrilo (5:95) durante 2 horas à temperatura ambiente. O trabalho em éter dietílico com solução de NaHCO_3 aquoso a 5% e cromatografia em sílica gel (acetato de etilo/hexano 1:2) origina 27 mg de 13B-fenil-milbemicina A_4 .

NMR- ^1H (300 MHz, CDCl_3 , TMS)

2,84 ppm (m) (C_{12}H)

3,10 ppm (d, $J = 10$ Hz) (C_{13}H)

7,16-7,35 ppm (m) (fenilo)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 618 (M^+ , $\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{O}_7$)

EXEMPLO P2

Preparação de 13 β -(4-bifenil)-milbemicina A₄

A 13 β -(4-bifenil)-milbemicina A₄ é preparada analogamente ao Exemplo P1, mas com 5-0-terc.-butil-dimetil-silil-15-cloro- $\Delta^{13,14}$ -milbemicina A₄ em vez de 5-0-terc.-butil-dimetilsilil-13B-bromo-milbemicina A₄.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,93 ppm (m) (C₁₂H)

3,17 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

7,25-7,61 ppm (m) (bifenilo)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 694 (C₄₄H₅₄O₇)

EXEMPLO P3

Preparação de 13 β -(3-metoxi-fenil)-milbemicina A₄

A 13 β -(3-metoxi-fenil)-milbemicina A₄ é preparado analogamente ao Exemplo P2.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,83 ppm (m) (C₁₂H)

3,10 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

3,83 ppm (s) (CH₃O)

6,74-6,89 ppm (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 648 (C₃₉H₅₂O₈).

Os compostos seguintes são também preparados analogamente com os métodos descritos acima.

EXEMPLO P4

13 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-milbemicina A₄

NMR-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,80 ppm (m) (C₁₂H)

3,06 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

3,86 ppm (s) (CH₃O)

3,88 ppm (s) (CH₃O)

6,70-6,83 ppm (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 678 (C₄₀H₅₄O₉)

EXEMPLO P5

13 β -(4-fenoxi-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,80 ppm (m) (C₁₂H)

3,07 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

6,88-7,34 ppm (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 710 (C₄₄H₅₄O₈)

EXEMPLO P6

13 β -(2-metoxi-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,91 ppm (m) (C₁₂H)

3,36 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

7,08-7,30 (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 632 (C₃₉H₅₂O₇)

EXEMPLO P7

13 β -(4-metil-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,84 ppm (m) (C₁₂H)

3,08 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

7,27 ppm (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 632 (C₃₉H₅₂O₇)



EXEMPLO P8

13 β -(3-metil-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,33 ppm (s) (CH₃-aromático)

2,86 ppm (m) (C₁₂H)

3,08 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

6,99-7,27 ppm (m) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 632 (C₃₉H₅₂O₇)

EXEMPLO P9

13 β -(4-metoxi-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)

2,81 ppm (m) (C₁₂H)

3,07 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)

3,79 ppm (s) (CH₃O)

6,84 ppm (d, J = 8 Hz) e 7,12 ppm (d, J = 8 Hz) (aromático)

Espectroscopia de massa (FD) m/e: 648 (C₃₉H₅₂O₈)

EXEMPLO P10

13B-(2-metoxi-fenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)
2,83 ppm (m) (C₁₂H)
3,81 ppm (s) (CH₃O)
6,38-7,28 ppm (m) (aromático)

EXEMPLO P11

13B-(3-bifenil)-milbemicina A₄

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)
2,94 ppm (m) (C₁₂H)
3,19 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)
3,98 ppm (d, J = 6 Hz) (C₆H)
7,17-7,60 ppm (m) (aromático)

EXEMPLO P12

13B-fenil-milbemicina A₃

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, TMS)
2,77 ppm (m) (C₁₂H)

3,01 ppm (d, J = 10 Hz) (C₁₃H)
3,18 ppm (m) (C₂₅H)
7,09-7,23 ppm (m) (aromático)

Os compostos seguintes de fórmula (I), em conjunto com compostos dos Exemplos precedentes, são também preparados analogamente com os procedimentos descritos:

QUADRO I

Representantes típicos dos compostos de fórmula (I), em que X é $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 é hidrogénio

Comp. no.	R_2	Ph
1,1	CH_3	2-metil-fenilo
1,2	C_2H_5	2-metil-fenilo
1,3	C_3H_7 -iso	2-metil-fenilo
1,4	C_4H_9 -sec.	2-metil-fenilo
1,5	CH_3	4-metoxi-fenilo
1,6	C_2H_5	4-metoxi-fenilo
1,7	C_3H_7 -iso	4-metoxi-fenilo
1,8	C_4H_9 -sec.	4-metoxi-fenilo
1,9	CH_3	2,3-dimetil-fenilo
1,10	C_2H_5	2,3-dimetil-fenilo
1,11	C_3H_7 -iso	2,3-dimetil-fenilo
1,12	C_4H_9 -sec.	2,3-dimetil-fenilo
1,13	CH_3	3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo
1,14	C_2H_5	3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo
1,15	C_3H_7 -iso	3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo
1,16	C_4H_9 -sec.	3-(2-metoxi-etoxi)-fenilo
1,17	CH_3	fenilo
1,18	C_2H_5	fenilo
1,19	C_3H_7 -iso	fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,20	C ₄ H ₉ -sec.	fenilo
1,21	CH ₃	2-n-butil-fenilo
1,22	C ₂ H ₅	2-n-butil-fenilo
1,23	C ₃ H ₇ -iso	2-n-butil-fenilo
1,24	C ₄ H ₉ -sec.	2-n-butil-fenilo
1,25	CH ₃	3,4-dimetoxi-fenilo
1,26	C ₂ H ₅	3,4-dimetoxi-fenilo
1,27	C ₃ H ₇ -iso	3,4-dimetoxi-fenilo
1,28	C ₄ H ₉ -sec.	3,4-dimetoxi-fenilo
1,29	CH ₃	4-isopropil-fenilo
1,30	C ₂ H ₅	4-isopropil-fenilo
1,31	C ₃ H ₇ -iso	4-isopropil-fenilo
1,32	C ₄ H ₉ -sec.	4-isopropil-fenilo
1,33	CH ₃	4-(etoxi-metil)-fenilo
1,34	C ₂ H ₅	4-(etoxi-metil)-fenilo
1,35	C ₃ H ₇ -iso	4-(etoxi-metil)-fenilo
1,36	C ₄ H ₉ -sec.	4-(etoxi-metil)-fenilo
1,37	CH ₃	4-metil-fenilo
1,38	C ₂ H ₅	4-metil-fenilo
1,39	C ₃ H ₇ -iso	4-metil-fenilo
1,40	C ₄ H ₉ -sec.	4-metil-fenilo
1,41	CH ₃	2-n-propil-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,42	C ₂ H ₅	2-n-propil-fenilo
1,43	C ₃ H ₇ -iso	2-n-propil-fenilo
1,44	C ₄ H ₉ -sec.	2-n-propil-fenilo
1,45	CH ₃	2,3,5,6-tetrametoxi-fenilo
1,46	C ₂ H ₅	2,3,5,6-tetrametoxi-fenilo
1,47	C ₃ H ₇ -iso	2,3,5,6-tetrametoxi-fenilo
1,48	C ₄ H ₉ -sec.	2,3,5,6-tetrametoxi-fenilo
1,49	CH ₃	3-vinil-fenilo
1,50	C ₂ H ₅	3-vinil-fenilo
1,51	C ₃ H ₇ -iso	3-vinil-fenilo
1,52	C ₄ H ₉ -sec.	3-vinil-fenilo
1,53	CH ₃	4-n-propil-fenilo
1,54	C ₂ H ₅	4-n-propil-fenilo
1,55	C ₃ H ₇ -iso	4-n-propil-fenilo
1,56	C ₄ H ₉ -sec.	4-n-propil-fenilo
1,57	CH ₃	3-etoxi-fenilo
1,58	C ₂ H ₅	3-etoxi-fenilo
1,59	C ₃ H ₇ -iso	3-etoxi-fenilo
1,60	C ₄ H ₉ -sec.	3-etoxi-fenilo
1,61	CH ₃	2-etil-fenilo
1,62	C ₂ H ₅	2-etil-fenilo
1,63	C ₃ H ₇ -iso	2-etil-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,64	C ₄ H ₉ -sec.	2-etil-fenilo
1,65	CH ₃	2-metil-4-metoxi-fenilo
1,66	C ₂ H ₅	2-metil-4-metoxi-fenilo
1,67	C ₃ H ₇ -iso	2-metil-4-metoxi-fenilo
1,68	C ₄ H ₉ -sec.	2-metil-4-metoxi-fenilo
1,69	CH ₃	2-(metoxi-metoxi)-fenilo
1,70	C ₂ H ₅	2-(metoxi-metoxi)-fenilo
1,71	C ₃ H ₇ -iso	2-(metoxi-metoxi)-fenilo
1,72	C ₄ H ₉ -sec.	2-(metoxi-metoxi)-fenilo
1,73	CH ₃	4-etil-fenilo
1,74	C ₂ H ₅	4-etil-fenilo
1,75	C ₃ H ₇ -iso	4-etil-fenilo
1,76	C ₄ H ₉ -sec.	4-etil-fenilo
1,77	CH ₃	2,4-dimetoxi-fenilo
1,78	C ₂ H ₅	2,4-dimetoxi-fenilo
1,79	C ₃ H ₇ -iso	2,4-dimetoxi-fenilo
1,80	C ₄ H ₉ -sec.	2,4-dimetoxi-fenilo
1,81	CH ₃	3-(2-metoxi-etil)-fenilo
1,82	C ₂ H ₅	3-(2-metoxi-etil)-fenilo
1,83	C ₃ H ₇ -iso	3-(2-metoxi-etil)-fenilo
1,84	C ₄ H ₉ -sec.	3-(2-metoxi-etil)-fenilo
1,85	CH ₃	4-terc.-butil-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. No.	R ₂	Ph
1,86	C ₂ H ₅	4-terc.-butil-fenilo
1,87	C ₃ H ₇ -iso	4-terc.-butil-fenilo
1,88	C ₄ H ₉ -sec.	4-terc.-butil-fenilo
1,89	CH ₃	2-metoxi-fenilo
1,90	C ₂ H ₅	2-metoxi-fenilo
1,91	C ₃ H ₇ -iso	2-metoxi-fenilo
1,92	C ₄ H ₉ -sec.	2-metoxi-fenilo
1,93	CH ₃	2,4,6-trimetil-fenilo
1,94	C ₂ H ₅	2,4,6-trimetil-fenilo
1,95	C ₃ H ₇ -iso	2,4,6-trimetil-fenilo
1,96	C ₄ H ₉ -sec.	2,4,6-trimetil-fenilo
1,97	CH ₃	4-(2-n-propioxi-etoxi)-fenilo
1,98	C ₂ H ₅	4-(2-n-propioxi-etoxi)-fenilo
1,99	C ₃ H ₇ -iso	4-(2-n-propioxi-etoxi)-fenilo
1,100	C ₄ H ₉ -sec.	4-(2-n-propioxi-etoxi)-fenilo
1,101	CH ₃	3-n-propil-fenilo
1,102	C ₂ H ₅	3-n-propil-fenilo
1,103	C ₃ H ₇ -iso	3-n-propil-fenilo
1,104	C ₄ H ₉ -sec.	3-n-propil-fenilo
1,105	CH ₃	4-alil-fenilo
1,106	C ₂ H ₅	4-alil-fenilo
1,107	C ₃ H ₇ -iso	4-alil-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,108	C ₄ H ₉ -sec.	4-alil-fenilo
1,109	CH ₃	3,4-dimetil-fenilo
1,110	C ₂ H ₅	3,4-dimetil-fenilo
1,111	C ₃ H ₇ -iso	3,4-dimetil-fenilo
1,112	C ₄ H ₉ -sec.	3,4-dimetil-fenilo
1,113	CH ₃	2-etoxi-fenilo
1,114	C ₂ H ₅	2-etoxi-fenilo
1,115	C ₃ H ₇ -iso	2-etoxi-fenilo
1,116	C ₄ H ₉ -sec.	2-etoxi-fenilo
1,117	CH ₃	3-n-propoxi-fenilo
1,118	C ₂ H ₅	3-n-propoxi-fenilo
1,119	C ₃ H ₇ -iso	3-n-propoxi-fenilo
1,120	C ₄ H ₉ -sec.	3-n-propoxi-fenilo
1,121	CH ₃	2-isopropil-fenilo
1,122	C ₂ H ₅	2-isopropil-fenilo
1,123	C ₃ H ₇ -iso	2-isopropil-fenilo
1,124	C ₄ H ₉ -sec.	2-isopropil-fenilo
1,125	CH ₃	2,3-dimetoxi-fenilo
1,126	C ₂ H ₅	2,3-dimetoxi-fenilo
1,127	C ₃ H ₇ -iso	2,3-dimetoxi-fenilo
1,128	C ₄ H ₉ -sec.	2,3-dimetoxi-fenilo
1,129	CH ₃	3-metil-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,130	C ₂ H ₅	3-metil-fenilo
1,131	C ₃ H ₇ -iso	3-metil-fenilo
1,132	C ₄ H ₉ -sec.	3-metil-fenilo
1,133	CH ₃	2-(etoxi-metoxi)-fenilo
1,134	C ₂ H ₅	2-(etoxi-metoxi)-fenilo
1,135	C ₃ H ₇ -iso	2-(etoxi-metoxi)-fenilo
1,136	C ₄ H ₉ -sec.	2-(etoxi-metoxi)-fenilo
1,137	CH ₃	3-isobutil-fenilo
1,138	C ₂ H ₅	3-isobutil-fenilo
1,139	C ₃ H ₇ -iso	3-isobutil-fenilo
1,140	C ₄ H ₉ -sec.	3-isobutil-fenilo
1,141	CH ₃	4-n-propoxi-fenilo
1,142	C ₂ H ₅	4-n-propoxi-fenilo
1,143	C ₃ H ₇ -iso	4-n-propoxi-fenilo
1,144	C ₄ H ₉ -sec.	4-n-propoxi-fenilo
1,145	CH ₃	2,4-dimetil-fenilo
1,146	C ₂ H ₅	2,4-dimetil-fenilo
1,147	C ₃ H ₇ -iso	2,4-dimetil-fenilo
1,148	C ₄ H ₉ -sec.	2,4-dimetil-fenilo
1,149	CH ₃	3-metoxi-fenilo
1,150	C ₂ H ₅	3-metoxi-fenilo
1,151	C ₃ H ₇ -iso	3-metoxi-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,152	C ₄ H ₉ -sec.	3-metoxi-fenilo
1,153	C ₃ H ₇ -iso	4-(terc.-butoximetil)-fenilo
1,154	C ₄ H ₉ -sec.	4-(terc.-butoximetil)-fenilo
1,155	CH ₃	4-(terc.-butoximetil)-fenilo
1,156	C ₂ H ₅	4-(terc.-butoximetil)-fenilo
1,157	C ₃ H ₇ -iso	3-isopropil-fenilo
1,158	C ₄ H ₉ -sec.	3-isopropil-fenilo
1,159	CH ₃	3-isopropil-fenilo
1,160	C ₂ H ₅	3-isopropil-fenilo
1,161	C ₃ H ₇ -iso	3,5-dimetoxi-fenilo
1,162	C ₄ H ₉ -sec.	3,5-dimetoxi-fenilo
1,163	CH ₃	3,5-dimetoxi-fenilo
1,164	C ₂ H ₅	3,5-dimetoxi-fenilo
1,165	C ₃ H ₇ -iso	2-n-propil-fenilo
1,166	C ₄ H ₉ -sec.	2-n-propil-fenilo
1,167	CH ₃	2-n-propil-fenilo
1,168	C ₂ H ₅	2-n-propil-fenilo
1,169	C ₃ H ₇ -iso	2-(metoxi-metil)-fenilo
1,170	C ₄ H ₉ -sec.	2-(metoxi-metil)-fenilo
1,171	CH ₃	2-(metoxi-metil)-fenilo
1,172	C ₂ H ₅	2-(metoxi-metil)-fenilo

QUADRO 1 (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,173	C ₃ H ₇ -iso	4-etoxi-fenilo
1,174	C ₄ H ₉ -sec.	4-etoxi-fenilo
1,175	CH ₃	4-etoxi-fenilo
1,176	C ₂ H ₅	4-etoxi-fenilo
1,177	C ₃ H ₇ -iso	2,4,6-trimetoxi-fenilo
1,178	C ₄ H ₉ -sec.	2,4,6-trimetoxi-fenilo
1,179	CH ₃	2,4,6-trimetoxi-fenilo
1,180	C ₂ H ₅	2,4,6-trimetoxi-fenilo
1,181	C ₃ H ₇ -iso	3-etil-fenilo
1,182	C ₄ H ₉ -sec.	3-etil-fenilo
1,183	CH ₃	3-etil-fenilo
1,184	C ₂ H ₅	3-etil-fenilo
1,185	CH ₃	3,5-dimetil-fenilo
1,186	C ₂ H ₅	3,5-dimetil-fenilo
1,187	C ₃ H ₇ -iso	3,5-dimetil-fenilo
1,188	C ₄ H ₉ -sec.	3,5-dimetil-fenilo
1,189	CH ₃	3-metoxi-4-metil-fenilo
1,190	C ₂ H ₅	3-metoxi-4-metil-fenilo
1,191	C ₃ H ₇ -iso	3-metoxi-4-metil-fenilo
1,192	C ₄ H ₉ -sec.	3-metoxi-4-metil-fenilo
1,193	CH ₃	4-(3-metil-4-metoxi-fenoxi)fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,194	C ₂ H ₅	4-(3-metil-4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,195	C ₃ H ₇ -iso	4-(3-metil-4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,196	C ₄ H ₉ -sec.	4-(3-metil-4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,197	CH ₃	3-bifenilo
1,198	C ₂ H ₅	3-bifenilo
1,199	C ₃ H ₇ -iso	3-bifenilo
1,200	C ₄ H ₉ -sec.	3-bifenilo
1,201	CH ₃	2'-etoxi-3-bifenilo
1,202	C ₂ H ₅	2'-etoxi-3-bifenilo
1,203	C ₃ H ₇ -iso	2'-etoxi-3-bifenilo
1,204	C ₄ H ₉ -sec.	2'-etoxi-3-bifenilo
1,205	CH ₃	3',4',5'-trimetoxi-4-bifenilo
1,206	C ₂ H ₅	3',4',5'-trimetoxi-4-bifenilo
1,207	C ₃ H ₇ -iso	3',4',5'-trimetoxi-4-bifenilo
1,208	C ₄ H ₉ -sec.	3',4',5'-trimetoxi-4-bifenilo
1,209	CH ₃	3-fenoxi-fenilo
1,210	C ₂ H ₅	3-fenoxi-fenilo
1,211	C ₃ H ₇ -iso	3-fenoxi-fenilo
1,212	C ₄ H ₉ -sec.	3-fenoxi-fenilo
1,213	CH ₃	4'-metoxi-3-bifenilo
1,214	C ₂ H ₅	4'-metoxi-3-bifenilo
1,215	C ₃ H ₇ -iso	4'-metoxi-3-bifenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,216	C ₄ H ₉ -sec.	4'-metoxi-3-bifenilo
1,217	CH ₃	4-(3-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,218	C ₂ H ₅	4-(3-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,219	C ₃ H ₇ -iso	4-(3-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,220	C ₄ H ₉ -sec.	4-(3-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,221	CH ₃	2'-metil-4-bifenilo
1,222	C ₂ H ₅	2'-metil-4-bifenilo
1,223	C ₃ H ₇ -iso	2'-metil-4-bifenilo
1,224	C ₄ H ₉ -sec.	2'-metil-4-bifenilo
1,225	CH ₃	3'-n-propoxi-3-bifenilo
1,226	C ₂ H ₅	3'-n-propoxi-3-bifenilo
1,227	C ₃ H ₇ -iso	3'-n-propoxi-3-bifenilo
1,228	C ₄ H ₉ -sec.	3'-n-propoxi-3-bifenilo
1,229	CH ₃	4-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,230	C ₂ H ₅	4-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,231	C ₃ H ₇ -iso	4-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,232	C ₄ H ₉ -sec.	4-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,233	CH ₃	3'-metil-3-bifenilo
1,234	C ₂ H ₅	3'-metil-3-bifenilo
1,235	C ₃ H ₇ -iso	3'-metil-3-bifenilo
1,236	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metil-3-bifenilo
1,237	CH ₃	4-(2-metil-fenoxi)-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,238	C ₂ H ₅	4-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,239	C ₃ H ₇ -iso	4-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,240	C ₄ H ₉ -sec.	4-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,241	CH ₃	3',4'-dimetil-4-bifenilo
1,242	C ₂ H ₅	3',4'-dimetil-4-bifenilo
1,243	C ₃ H ₇ -iso	3',4'-dimetil-4-bifenilo
1,244	C ₄ H ₉ -sec.	3',4'-dimetil-4-bifenilo
1,245	CH ₃	3-(2-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,246	C ₂ H ₅	3-(2-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,247	C ₃ H ₇ -iso	3-(2-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,248	C ₄ H ₉ -sec	3-(2-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,249	CH ₃	2'-etil-3-bifenilo
1,250	C ₂ H ₅	2'-etil-3-bifenilo
1,251	C ₃ H ₇	2'-etil-3-bifenilo
1,252	C ₄ H ₉ -sec.	2'-etil-3-bifenilo
1,253	CH ₃	3'-metoxi-5'-metil-4-bifenilo
1,254	C ₂ H ₅	3'-metoxi-5'-metil-4-bifenilo
1,255	C ₃ H ₇ -iso	3'-metoxi-5'-metil-4-bifenilo
1,256	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metoxi-5'-metil-4-bifenilo
1,257	CH ₃	4-fenoxi-fenilo
1,258	C ₂ H ₅	4-fenoxi-fenilo
1,259	C ₃ H ₇ -iso	4-fenoxi-fenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,260	C ₄ H ₉ -sec.	4-fenoxi-fenilo
1,261	CH ₃	3'-5'-dimetoxi-3-bifenilo
1,262	C ₂ H ₅	3',5'-dimetoxi-3-bifenilo
1,263	C ₃ H ₇ -iso	3',5'-dimetoxi-3-bifenilo
1,264	C ₄ H ₉ -sec.	3',5'-dimetoxi-3-bifenilo
1,265	CH ₃	3-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,266	C ₂ H ₅	3-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,267	C ₃ H ₇ -iso	3-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,268	C ₄ H ₉ -sec.	3-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,269	CH ₃	4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,270	C ₂ H ₅	4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,271	C ₃ H ₇ -iso	4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,272	C ₄ H ₉ -sec.	4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,273	CH ₃	4-bifenilo
1,274	C ₂ H ₅	4-bifenilo
1,275	C ₃ H ₇ -iso	4-bifenilo
1,276	C ₄ H ₉ -sec.	4-bifenilo
1,277	CH ₃	2'-metil-3-bifenilo
1,278	C ₂ H ₅	2'-metil-3-bifenilo
1,279	C ₃ H ₇ -iso	2'-metil-3-bifenilo
1,280	C ₄ H ₉ -sec.	2'-metil-3-bifenilo
1,281	CH ₃	3'-etoxi-4-bifenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,282	C ₂ H ₅	3'-etoxi-4-bifenilo
1,283	C ₃ H ₇ -iso	3'-etoxi-4-bifenilo
1,284	C ₄ H ₉ -sec.	3'-etoxi-4-bifenilo
1,285	CH ₃	4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,286	C ₂ H ₅	4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,287	C ₃ H ₇ -iso	4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,288	C ₄ H ₉ -sec.	4-(4-metoxi-fenoxi)-fenilo
1,289	CH ₃	3-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,290	C ₂ H ₅	3-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,291	C ₃ H ₇ -iso	3-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,292	C ₃ H ₉ -sec.	3-(2-metil-fenoxi)-fenilo
1,293	CH ₃	4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenilo
1,294	C ₂ H ₅	4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenilo
1,295	C ₃ H ₇ -iso	4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenilo
1,296	C ₄ H ₉ -sec.	4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenilo
1,297	CH ₃	2'-metoxi-3-bifenililo
1,298	C ₂ H ₅	2'-metoxi-3-bifenililo
1,299	C ₃ H ₇ -iso	2'-metoxi-3-bifenililo
1,300	C ₄ H ₉ -sec.	2'-metoxi-3-bifenililo
1,301	CH ₃	4'-metil-3-bifenililo
1,302	C ₂ H ₅	4'-metil-3-bifenililo
1,303	C ₃ H ₇ -iso	4'-metil-3-bifenililo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,304	C ₄ H ₉ -sec.	4'-metil-3-bifenilo
1,305	CH ₃	4'-n-propil-4-bifenilo
1,306	C ₂ H ₅	4'-n-propil-4-bifenilo
1,307	C ₃ H ₇ -iso	4'-n-propil-4-bifenilo
1,308	C ₄ H ₉ -sec.	4'-n-propil-4-bifenilo
1,309	CH ₃	4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,310	C ₂ H ₅	4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,311	C ₃ H ₇ -iso	4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,312	C ₄ H ₉ -sec.	4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,313	CH ₃	2'-metoxi-4-bifenilo
1,314	C ₂ H ₅	2'-metoxi-4-bifenilo
1,315	C ₃ H ₇ -iso	2'-metoxi-4-bifenilo
1,316	C ₄ H ₉ -sec.	2'-metoxi-4-bifenilo
1,317	CH ₃	4'-n-propoxi-4-bifenilo
1,318	C ₂ H ₅	4'-n-propoxi-4-bifenilo
1,319	C ₃ H ₇ -iso	4'-n-propoxi-4-bifenilo
1,320	C ₄ H ₉ -sec.	4'-n-propoxi-4-bifenilo
1,321	CH ₃	3',4'-dimetil-3-bifenilo
1,322	C ₂ H ₅	3',4'-dimetil-3-bifenilo
1,323	C ₃ H ₇ -iso	3',4'-dimetil-3-bifenilo
1,324	C ₄ H ₉ -sec.	3',4'-dimetil-3-bifenilo
1,325	CH ₃	3'-metil-4'-metoxi-4-bifenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,326	C ₂ H ₅	3'-metil-4'-metoxi-4-bifenilo
1,327	C ₃ H ₇ -iso	3'-metil-4'-metoxi-4-bifenilo
1,328	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metil-4'-metoxi-4-bifenilo
1,329	CH ₃	3-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,330	C ₂ H ₅	3-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,331	C ₃ H ₇ -iso	3-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,332	C ₄ H ₉ -sec.	3-(4-metil-fenoxi)-fenilo
1,333	CH ₃	3',4',5'-trimetil-3-bifenilo
1,334	C ₂ H ₅	3',4',5'-trimetil-3-bifenilo
1,335	C ₃ H ₇ -iso	3',4',5'-trimetil-3-bifenilo
1,336	C ₄ H ₉ -sec.	3',4',5'-trimetil-3-bifenilo
1,337	CH ₃	2'-etoxi-4-bifenilo
1,338	C ₂ H ₅	2'-etoxi-4-bifenilo
1,339	C ₃ H ₇ -iso	2'-etoxi-4-bifenilo
1,340	C ₄ H ₉ -sec.	2'-etoxi-4-bifenilo
1,341	CH ₃	4'-metil-4-bifenililo
1,342	C ₂ H ₅	4'-metil-4-bifenililo
1,343	C ₃ H ₇ -iso	4'-metil-4-bifenililo
1,344	C ₄ H ₉ -sec.	4'-metil-4-bifenililo
1,345	CH ₃	3',4'-dimetoxi-3-bifenililo
1,346	C ₂ H ₅	3',4'-dimetoxi-3-bifenililo
1,347	C ₃ H ₇ -iso	3',4'-dimetoxi-3-bifenililo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,348	C ₄ H ₉ -sec.	3',4'-dimetoxi-3-bifenililo
1,349	CH ₃	3-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,350	C ₂ H ₅	3-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,351	C ₃ H ₇ -iso	3-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,352	C ₄ H ₉ -sec.	3-(3,5-dimetoxi-fenoxi)-fenilo
1,353	CH ₃	3',4'-dimetoxi-4-bifenililo
1,354	C ₂ H ₅	3',4'-dimetoxi-4-bifenililo
1,355	C ₃ H ₇ -iso	3',4'-dimetoxi-4-bifenililo
1,356	C ₄ H ₉ -sec.	3',4'-dimetoxi-4-bifenililo
1,357	CH ₃	4'-etoxi-3-bifenililo
1,358	C ₂ H ₅	4'-etoxi-3-bifenililo
1,359	C ₃ H ₇ -iso	4'-etoxi-3-bifenililo
1,360	C ₄ H ₉ -sec.	4'-etoxi-3-bifenililo
1,361	CH ₃	3'-metil-4-bifenililo
1,362	C ₂ H ₅	3'-metil-4-bifenililo
1,363	C ₃ H ₇ -iso	3'-metil-4-bifenililo
1,364	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metil-4-bifenililo
1,365	CH ₃	3'-metoxi-3-bifenililo
1,366	C ₂ H ₅	3'-metoxi-3-bifenililo
1,367	C ₃ H ₇ -iso	3'-metoxi-3-bifenililo
1,368	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metoxi-3-bifenililo
1,369	CH ₃	3',5'-dimetil-4-bifenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,370	C ₂ H ₅	3',5'-dimetil-4-bifenilo
1,371	C ₃ H ₇ -iso	3',5'-dimetil-4-bifenilo
1,372	C ₄ H ₉ -sec	3',5'-dimetil-4-bifenilo
1,373	CH ₃	4'-metoxi-4-bifenililo
1,374	C ₂ H ₅	4'-metoxi-4-bifenililo
1,375	C ₃ H ₇ -iso	4'-metoxi-4-bifenililo
1,376	C ₄ H ₉ -sec.	4'-metoxi-4-bifenililo
1,377	CH ₃	3'-metoxi-4-bifenililo
1,378	C ₂ H ₅	3'-metoxi-4-bifenililo
1,379	C ₃ H ₇ -iso	3'-metoxi-4-bifenililo
1,380	C ₄ H ₉ -sec.	3'-metoxi-4-bifenililo
1,381	CH ₃	5-metil-3-bifenililo
1,382	C ₂ H ₅	5-metil-3-bifenililo
1,383	C ₃ H ₇ -iso	5-metil-3-bifenililo
1,384	C ₄ H ₉ -sec.	5-metil-3-bifenililo
1,385	CH ₃	2-metoxi-4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,386	C ₂ H ₅	2-metoxi-4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,387	C ₃ H ₇ -iso	2-metoxi-4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,388	C ₄ H ₉ -sec.	2-metoxi-4-(3-metil-fenoxi)-fenilo
1,389	CH ₃	4'-metoxi-2-metil-4-bifenilo
1,390	C ₂ H ₅	4'-metoxi-2-metil-4-bifenilo
1,391	C ₃ H ₇ -iso	4'-metoxi-2-metil-4-bifenilo

QUADRO I (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
1,392	C ₄ H ₉ -sec.	4'-metoxi-2-metil-4-bifenilo
1,393	CH ₃	5-metoxi-3-bifenililo
1,394	C ₂ H ₅	5-metoxi-3-bifenililo
1,395	C ₃ H ₇ -iso	5-metoxi-3-bifenililo
1,396	C ₄ H ₉ -sec.	5-metoxi-3-bifenililo

QUADRO II

Representantes típicos dos compostos de fórmula I, em que X é
-C(O)-

Comp. no.	R ₂	Ph
2,1	CH ₃	4-bifenililo
2,2	C ₂ H ₅	4-bifenililo
2,3	C ₃ H ₇ -iso	4-bifenililo
2,4	C ₄ H ₉ -sec.	4-bifenililo
2,5	CH ₃	3-metil-fenilo
2,6	C ₂ H ₅	3-metil-fenilo
2,7	C ₃ H ₇ -iso	3-metil-fenilo
2,8	C ₄ H ₉ -sec.	3-metil-fenilo
2,9	CH ₃	3-bifenililo
2,10	C ₂ H ₅	3-bifenililo
2,11	C ₃ H ₇ -iso	3-bifenililo
2,12	C ₄ H ₉ -sec.	3-bifenililo
2,13	CH ₃	fenilo
2,14	C ₂ H ₅	fenilo
2,15	C ₃ H ₇ -iso	fenilo
2,16	C ₄ H ₉ -sec.	fenilo
2,17	CH ₃	2-metil-fenilo
2,18	C ₂ H ₅	2-metil-fenilo
2,19	C ₃ H ₇ -iso	2-metil-fenilo

QUADRO II (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
2,20	C ₄ H ₉ -sec.	2-metil-fenilo
2,21	CH ₃	4-metoxi-fenilo
2,22	C ₂ H ₅	4-metoxi-fenilo
2,23	C ₃ H ₇ -iso	4-metoxi-fenilo
2,24	C ₄ H ₉ -sec.	4-metoxi-fenilo
2,25	CH ₃	3-metoxi-fenilo
2,26	C ₂ H ₅	3-metoxi-fenilo
2,27	C ₃ H ₇ -iso	3-metoxi-fenilo
2,28	C ₄ H ₉ -sec.	3-metoxi-fenilo
2,29	CH ₃	2-metoxi-fenilo
2,30	C ₂ H ₅	2-metoxi-fenilo
2,31	C ₃ H ₇ -iso	2-metoxi-fenilo
2,32	C ₄ H ₉ -sec.	2-metoxi-fenilo
2,33	CH ₃	3,4-dimetoxi-fenilo
2,34	C ₂ H ₅	3,4-dimetoxi-fenilo
2,35	C ₃ H ₇ -iso	3,4-dimetoxi-fenilo
2,36	C ₄ H ₉ -sec.	3,4-dimetoxi-fenilo
2,37	CH ₃	4-fenoxi-fenilo
2,38	C ₂ H ₅	4-fenoxi-fenilo
2,39	C ₃ H ₇ -iso	4-fenoxi-fenilo
2,40	C ₄ H ₉ -sec.	4-fenoxi-fenilo

QUADRO II (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
2,41	CH ₃	4-metil-fenilo
2,42	C ₂ H ₅	4-metil-fenilo
2,43	C ₃ H ₇ -iso	4-metil-fenilo
2,44	C ₄ H ₉ -sec.	4-metil-fenilo

QUADRO III

Representantes típicos dos compostos de fórmula (I), em que X é -C(=N-OR)- e R é hidrogénio

Comp. no.	R ₂	Ph
3,1	CH ₃	4-bifenililo
3,2	C ₂ H ₅	4-bifenililo
3,3	C ₃ H ₇ -iso	4-bifenililo
3,4	C ₄ H ₉ -sek.	4-bifenililo
3,5	CH ₃	3-metil-fenilo
3,6	C ₂ H ₅	3-metil-fenilo
3,7	C ₃ H ₇ -iso	3-metil-fenilo
3,8	C ₄ H ₉ -sek.	3-metil-fenilo
3,9	CH ₃	3-bifenililo
3,10	C ₂ H ₅	3-bifenililo
3,11	C ₃ H ₇ -iso	3-bifenililo
3,12	C ₄ H ₉ -sek	3-bifenililo
3,13	CH ₃	fenilo
3,14	C ₂ H ₅	fenilo
3,15	C ₃ H ₇ -iso	fenilo
3,16	C ₄ H ₉ -sek	fenilo
3,17	CH ₃	2-metil-fenilo
3,18	C ₂ H ₅	2-metil-fenilo
3,19	C ₃ H ₇ -iso	2-metil-fenilo

QUADRO III (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
3,20	C ₄ H ₉ -sek	2-metil-fenilo
3,21	CH ₃	4-metoxi-fenilo
3,22	C ₂ H ₅	4-metoxi-fenilo
3,23	C ₃ H ₇ -iso	4-metoxi-fenilo
3,24	C ₄ H ₉ -sek	4-metoxi-fenilo
3,25	CH ₃	3-metoxi-fenilo
3,26	C ₂ H ₅	3-metoxi-fenilo
3,27	C ₃ H ₇ -iso	3-metoxi-fenilo
3,28	C ₄ H ₉ -sek	3-metoxi-fenilo
3,29	CH ₃	2-metoxi-fenilo
3,30	C ₂ H ₅	2-metoxi-fenilo
3,31	C ₃ H ₇ -iso	2-metoxi-fenilo
3,32	C ₄ H ₉ -sek	2-metoxi-fenilo
3,33	CH ₃	3,4-dimetoxi-fenilo
3,34	C ₂ H ₅	3,4-dimetoxi-fenilo
3,35	C ₃ H ₇ -iso	3,4-dimetoxi-fenilo
3,36	C ₄ H ₉ -sek	3,4-dimetoxi-fenilo
3,37	CH ₃	4-fenoxi-fenilo
3,38	C ₂ H ₅	4-fenoxi-fenilo
3,39	C ₃ H ₇ -iso	4-fenoxi-fenilo
3,40	C ₄ H ₉ -sek	4-fenoxi-fenilo

QUADRO III (Continuação)

Comp. no.	R ₂	Ph
3,41	CH ₃	4-metil-fenilo
3,42	C ₂ H ₅	4-metil-fenilo
3,43	C ₃ H ₇ -iso	4-metil-fenilo
3,44	C ₄ H ₉ -sek	4-metil-fenilo

Exemplos de formulações para o composto de fórmula (I) (em todos os exemplos, as percentagens são em peso).

<u>Pós humidificáveis</u>	a)	b)	c)
Um composto dos Exemplos P1-P12	25%	50%	75%
Linho-sulfonato de sódio	5%	5%	-
Lauril-sulfato de sódio	3%	-	5%
Di-isobutil-naftaleno-sulfonato-de sódio	-	6%	10%
Eter de octil-fenol-polietileno-glicol (7-8 moles de óxido de etileno)	-	2%	-
Acido silílico altamente disperso	5%	10%	10%
Caolino	62%	27%	-

O ingrediente activo é totalmente misturado com os adjuvantes e a mistura é totalmente moída num moinho adequado, originando pós humidificáveis que podem ser diluídos com água para dar suspensões de concentração desejada.

Concentrado Emulsionável

Um composto dos Exemplos P1-P12	10%
Eter de octil-fenol-polietileno-glicol (4-5 moles de óxido de etileno)	3%
Dodecil-benzeno-sulfonato de cálcio	3%
Eter de poliglicol de óleo de castor (36 moles de óxido de etileno)	4%
Ciclo-hexanona	30%
Mistura de xileno	50%

Emulsões de qualquer concentração requerida podem ser obtidas a partir deste concentrado por diluição com água.

<u>Poeiras</u>	a)	b)
Um composto dos Exemplos P1-P12	5%	8%
Talco	95%	-
Caolino	-	92%

Poeiras para utilização rápida são obtidas por misturas do ingrediente activo com o suporte e moagem da mistura num moínho adequado.

Granulado por Extrusão

Um composto dos Exemplos P1-P12	10%
Linho-sulfonato de sódio	2%
Carboxi-metil-celulose	1%
Caolino	87%

O ingrediente activo é misturado e moído com os adjuvantes, e a mistura é subsequentemente humidificada com água. A mistura é extrudada e depois seca numa corrente de ar.

Comprimidos ou pírulas grandes

I. Um composto dos Exemplos P1-P12	33,0%
Metil-celulose	0,80%
Acido silfílico altamente disperso	0,80%
Amido de milho	8,40%

A metil-celulose é agitada em água e deixada dilatar, e o ácido silfílico é agitado para dar uma suspensão homogénea. O ingrediente activo e o amido de milho são misturados, e a suspensão aquosa é incorporada na mistura, que depois é amassada a uma pasta. Esta massa é granulada através de uma peneira (dimensão da malha de 12M) e

depois seca.

II. Lactose cristalizada	22,50%
Amido de milho	17,00%
Celulose microcristalina	16,50%
Estearato de magnésio	1,00%

Todos os quatro adjuvantes são totalmente misturados.

As fases I e II são misturadas e prensadas para formar comprimidos ou pílulas grandes.

Composição Injectável

A. Veículo oleoso (libertação lenta)

Um composto dos Exemplos P1-P12	0,1-1,0 g
Oleo de amendoim	adição de 100 ml
Um composto dos Exemplos P1-P12	0,1-1,0 g
Oleo de sésamo	adição de 100 ml

Preparação: O ingrediente activo é dissolvido numa porção de óleo, enquanto é agitado e, se necessário, enquanto é aquecido suavemente. Depois do arrefecimento, a solução é formada ao volume pré-descrito e filtrada e esterilizada através de um filtro de membrana adequado tendo um diâmetro de poro de 0,22 μm .

B. Solvente miscível em água (velocidade de libertação média)


Um composto dos Exemplos P1-P12	0,1-1,0 g
4-hidroxi-metil-1,3-dioxolano (glicerol-formol)	40 g
1,2-propanodiol	adição de 100ml
Um composto dos Exemplos P1-P12	0,1-1,0 g
Glicérido-dimetil-cetal	40 g
1,2-propanodiol	adição de 100 ml

Preparação: O ingrediente activo é dissolvido numa porção de solvente enquanto é agitado, e a solução é formada ao volume pré-descrito e filtrada e esterilizada através de um filtro membrana adequada, tendo um diâmetro de poro de 0,22 μm .

C. Solubilizado aquoso (libertação rápida)

Um composto dos Exemplo P1-P12	0,1-1,0 g
Oleo de castor poli-etoilado (40 unidades de óxido de etileno)*	10 g
1,2-propanodiol	20 g
Alcool benzílico	1 g
Injecção de água	adição de 100 ml

*Obtido comercialmente sob o nome de GREMOPHOR^(R) EL (BASF AG);



Um composto dos Exemplos P1-P12	0,1-1,0 g
mono-oleato de sorbitano poli-etoxilado (20 unidades de óxido de etileno)**	8 g
4-hidroximetil-1,3-dioxolano (glicerol- -formal)	20 g
álcool benzílico	1 g
injecção de água	adição de 100 ml

**Obtido comercialmente sob o nome de TWEEN^(R) 80 (ICI);

Preparação: O ingrediente activo é dissolvido nos solventes e no surfactante, e a solução é formada ao volume predescrito com água e depois filtrada e esterilizada através de um filtro membrana com um diâmetro de póro de 0,22 um.

Os sistemas aquosos podem preferencialmente ser usados também para a administração oral e/ou intrarruminal.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

B-1. Actividade contras as Larvas L₁ de Lucilia sericata

1 ml de uma suspensão aquosa do composto teste é misturado numa tal maneira, com 3 ml de um meio de cultura larval especial a cerca de 50°C, que uma composição homogénea contendo, como desejado, 250 ppm ou 125 ppm do ingrediente activo, é obtida. Cerca de 30 Larvas Lucília

(4) são postas em cada um de um número de tubos teste contendo a composição teste. A razão de mortalidade é determinada depois de 4 dias. Compostos de fórmula (I), por exemplo aqueles dos Exemplos P1 a P12, atingem morte completa a 250 ppm.

B-2. Actividade acaricida contra *Boophilus microplus* (estirpe Biarra)

Fita adesiva é aplicada horizontalmente de um lado a outro de um prato de PVC numa tal maneira que 10 carraças fêmeas *Boophilus microplus* (estirpe Biarra) totalmente cheios de sangue podem ser fixadas numa posição dorsal lado a lado numa fila. Usando uma agulha de injeção, cada carraça é injectada com 1 μ l de um líquido que consiste numa mistura 1:1 de polietileno-glicol e acetona em que uma quantidade específica de ingrediente activo de 1,0 mg por carraça foi dissolvida. As carraças de controle receberam uma injeção que não contem ingrediente activo. Depois do tratamento, as carraças são deixadas num insectário sob condições normais a cerca de 28°C e 80% de humidade relativa até que a oviposição tomou lugar e as larvas saíram dos ovos das carraças de controle.

A actividade de um composto teste é determinada por IR_{90} , i.e., que dose de ingrediente activo é determinado à qual 9 das 10 carraças fêmea (90%), mesmo depois de 30 dias, formam ovos cujas larvas são incapazes de saís.

Os compostos de fórmula I, por exemplo dos Exemplos P1-P12, exibem um IR_{90} a uma dosagem de 5 μ g/g.

B-3. Ensaio com carneiros infestados com nematoídes (Haemonchus contortus e Trichostrongylus colubriformis)

O ingrediente activo é formulado na forma de uma suspensão e administrado usando uma sonda no estômago ou por injeção intrarruminal aos carneiros que foram artificialmente infestados com Haemonchus contortus e Trichostrongylus colubriformis. Um a três animais são usados para cada dose. Cada carneiro é tratado uma vez simplesmente com uma dose unica, como desejado, de 1 mg ou 0,5 mg/kg de peso corporal. A avaliação é feita por comparação do número de ovos de germes excretados nas fezes dos carneiros antes e depois do tratamento.

Os carneiros infestados simultaneamente e na mesma maneira mas não tratados, são usados como controles. Em comparação com grupos de controle não tratados mas infestados, carneiros foram tratados com compostos de fórmula (2), por exemplo aqueles dos Exemplos P1 a P12 a 1 mg/kg mostra nenhuma infestação por nematoídes (= redução completa dos ovos dos germes nas fezes).

B-4. Actividade Larvívica contra Aedes aegypti

Uma solução a 0,1% de ingrediente activo em acetona é pipetado sobre uma superfície de 150 ml de água em cada um de um número de recipientes em quantidades suficientes para dar concentrações de, como desejado, 10 ppm; 3,3 ppm e 1,6 ppm. Depois da acetona ter evaporado, cerca de 30 a 40 larvas Aedes de 3 dias de idade são colocadas em cada recipiente. As contagens de mortalidade são feitas depois de 1,2 e 5 dias.

Neste teste, compostos de fórmula 1, como por exemplo, aqueles dos Exemplos P1 a P12, atingem morte completa de todas as larvas a baixas concentrações, depois de unicamente um dia.

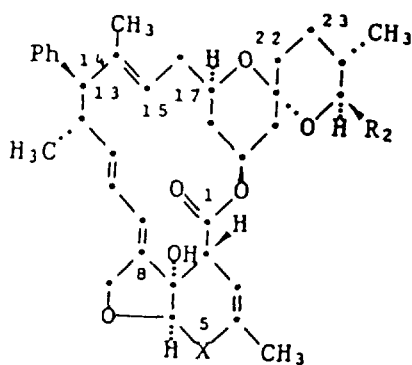
B-5. Actividade Miticida contra Dermanyssus gallinae

Dois a 3 ml de uma solução teste contendo 100 ppm de ingrediente activo são colocados num recipiente de vidro, que é aberto no topo, e cerca de 200 acarinos em diferentes estágios de desenvolvimento são colocados dentro do recipiente. O recipiente de vidro é selado com um chumaço de algodão em rama e é uniformemente agitado durante 10 minutos até que os acarinos estejam completamente molhados. O recipiente é depois invertido até que o excesso da solução teste tiver sido absorvida por algodão em rama. O recipiente é depois posto direito novamente e os acarinos tratados são deixados sob observação durante três dias, sob condições laboratoriais, de modo a avaliar a eficiência dos compostos teste. A mortalidade é o critério para a eficiência.

Os compostos dos Exemplos de Preparação P1 a P12 atingem uma morte nas concentrações estabelecidas.

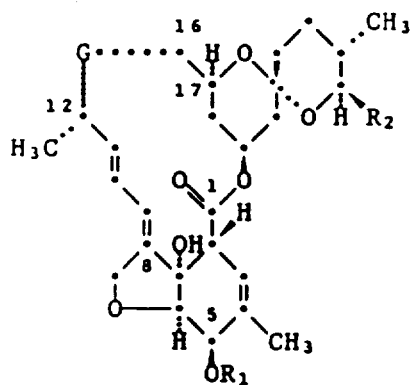
REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de compostos de fórmula (I)



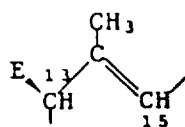
(I)

em que X é um dos grupos $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$, $-\text{C}(\text{O})-$ ou $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR})-$; R_1 é hidrogénio ou um grupo protector de $-\text{OH}$; R é hidrogénio, um grupo protector de OH , ou um grupo alquilo ou ciclo-alquilo; R_2 é metilo, etilo, isopropilo, ou sec-butilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 , caracterizado por compreender a reacção entre um composto de fórmula (II)



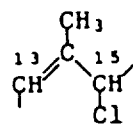
(II)

em que G é um dos grupos a ou b



(a)

ou

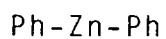


(b),

[= 13 β -halogénio- $\Delta^{14,15}$]

[= 15-cloro- $\Delta^{13,14}$]

R₁ é hidrogénio ou um grupo protector de OH, R₂ é como definido para a fórmula (I), e E é cloro, bromo ou iodo, com um composto de di-aril-zinco de fórmula (III)



(III)

em que Ph é como definido para a fórmula (I), na presença de um sal de metal de transição e, se desejado, quando R₁ for um grupo protector de -OH, remoção deste grupo protector por hidrólise.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender a realização da reacção na presença de um sal de metal de transição que contem como componente metálico, Fe, Ru, Os, Co, Rh, Ir, Ni, Pd ou Pt.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 2, caracterizado por compreender a realização da reacção na presença de um sal de metal de transição que contem, como componente metálico, Co, Ni ou Pd.

4ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se utilizar, como sal de metal de transição NiCl₂, CoCl₂, [(fenil)₃P]₂NiCl₂, [(fenil)₃P]₂PdCl₂, [(fenil)₂PCH₂]₂NiCl₂, [(fenil)₂PCH₂]₂CoBr₂, [(fenil)₂PCH₂CH₂CH₂P-(fenil)₂]₂NiCl₂, [(fenil)₂PCH₂]₂NiCl₂, ou [(ciclo-hexil)₃P]₂NiCl₂.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser -CH(OR₁)- e R₁ ser hidrogénio ou um grupo protector, R₂ ser metilo, etilo, isopropilo, ou sec.-butilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a, R_b, R_c e R_d, em que cada um de R_a, R_b, R_c e R_d, independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C₁-C₁₀, alcoxi-alquilo C₂-C₁₀, alcenilo C₂-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alcoxi-alcoxi C₂-C₁₀, ou um radical fenilo ou fenoxi, que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alqui-

lo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

6ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogénio, R_2 ser metilo, etilo, isopropilo ou sec.-butilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um dos R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

7ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)$ e R_1 ser hidrogénio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} , ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituinte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

8ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogénio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogénio, alquilo C_1-C_{10} , alcoxi-alquilo C_2-C_{10} , alcenilo C_2-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} ou alcoxi-alcoxi C_2-C_{10} .

9ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogênio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros é hidrogênio, ou um radical fenilo ou fenoxi que está insubstituído ou está substituído por pelo menos um substituínte do grupo que consiste em alquilo C_1-C_3 e alcoxi C_1-C_3 .

10ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogênio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph é um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogênio, alquilo C_1-C_3 ou alcoxi C_1-C_3 , com a condição de que não mais do que dois dos substituíntes R_a , R_b , R_c e R_d têm um significado diferente de hidrogênio.

11ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogênio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph ser um anel fenilo que está substituído por R_a , R_b , R_c e R_d , em que cada um de R_a , R_b , R_c e R_d , independentemente dos outros, é hidrogênio, fenilo ou fenoxi, com a condição de que não mais do que dois dos substituíntes R_a , R_b , R_c e R_d tem um significado diferente de hidrogênio.

12ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-CH(OR_1)-$ e R_1 ser hidrogênio, R_2 ser metilo ou etilo; e Ph ser fenilo que está insubstituído ou monossubstituído por metilo, metoxi, fenilo ou fenoxi, ou dissubstituído por metilo ou metoxi, ou trissubstituído por metilo.



13ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 ser hidrogénio, R_2 ser etilo; e Ph ser fenilo que está insubstituído ou monossubstituído por metilo, metoxi ou fenoxi, ou dissubstituído por metilo ou metoxi, ou trissubstituído por metilo.

14ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por nos compostos de fórmula (I), X ser $-\text{CH}(\text{OR}_1)-$ e R_1 ser hidrogénio, R_a ser metilo, ou especialmente, etilo; e Ph ser fenilo que está insubstituído ou monossubstituído por metilo, metoxi, fenilo ou fenoxi, ou dissubstituído por metoxi.

15ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) seleccionado a partir do grupo:

13 β -fenil-milbemicina A_4 ,
13 β -(2-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
13 β -(3-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
13 β -(4-metoxi-fenil)-milbemicina A_4 ,
13 β -(2-metil-fenil)-milbemicina A_4 ,
13 β -(4-bifenilil)-milbemicina A_4 ,
13 β -(4-fenoxi-fenil)-milbemicina A_4 e
13 β -(3,4-dimetoxi-fenil)-milbemicina A_4 .

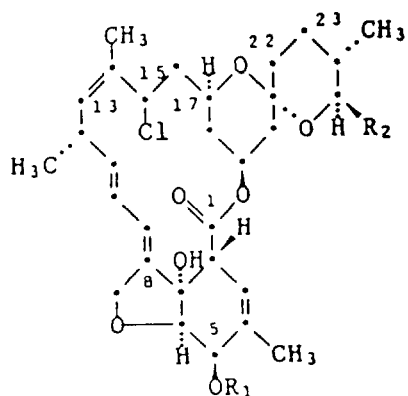
16ª. - Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se preparar um composto de fórmula (I) seleccionado a partir do grupo:

13 β -fenil-metilbemicina A₃,

13 β -(2-metil-fenil)-milbemicina A₄ e

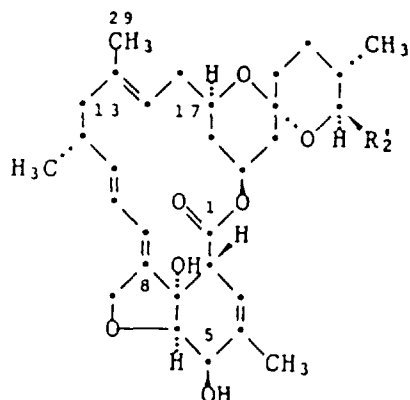
13 β -(4-metil-fenil)-milbemicina A₄.

17^a. - Processo para a preparação de composto de fórmula (IIb)



(IIb),

em que R₁ é hidrogénio ou um grupo protector de OH; e R₂ é metilo, etilo, isopropilo, ou sec.-butilo, caracterizado por compreender a reacção da milbemicina de fórmula (M)



(M),

em que R₂, é metilo, etilo, isopropiilo, ou sec-butilo, com um agente de clonação que origine a formação do derivado 15-cloro- $\Delta^{13,14}$ correspondente.

18^a. - Processo de acordo com a reivindicação 18, caracterizado por compreender a utilização de hipocloreto de terc-butilo como agente de cloração.

19^a. - Processo para a preparação de composições para o controlo de pragas, caracterizado por se incluir nas referidas composições pelo menos um composto de fórmula (1) de acordo com a reivindicação 1, como ingrediente activo, em conjunto com suportes, agentes de distribuição ou suportes e agentes de distribuição.

20^a. - Método para o controlo de pragas, caracterizado por compreender a aplicação ou administração de uma quantidade pesticidamente eficaz de um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, a animais hos-

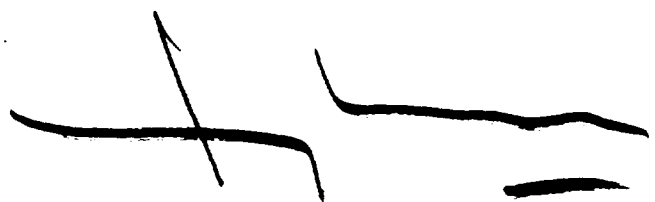
pedeiros, plantas hospedeiras ou outros lugares de pragas.

21ª. - Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por as pragas a ser controladas serem endo- ou ecto-parasitas de animais e por a quantidade eficaz do composto de fórmula (I) ser de 0,01 a 10 mg/kg, por administração directa, ou de 0,005 a 0,10% quando adicionado à alimentação ou bebida dos referidos animais.

22ª. - Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por as pragas a serem controladas serem parasitas destruidores de plantas, e por a taxa de aplicação de composto de fórmula (I) ser de 10 a 100 g/ha.

23ª. - Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por as pragas serem de nemátodes parasitas.

Lisboa, 9 de Março de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial de Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDEON, 10-A, 1.º
1200 LISBOA