

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 277/56 (2009.01) **C07D 231/14** (2009.01)
C07D 213/89 (2009.01) **C07D 207/46** (2009.01)
C07D 207/34 (2009.01) **C07C 211/61** (2009.01)
C07C 205/45 (2009.01) **C07C 205/37** (2009.01)
C07C 205/12 (2009.01) **C07C 205/06** (2009.01)
A01N 43/36 (2009.01) **A01N 43/40** (2009.01)
A01N 43/56 (2009.01) **A01N 43/78** (2009.01)

(22) Data de pedido: 2006.10.23	(73) Titular(es): SYNGENTA PARTICIPATIONS AG SCHWARZWALDALLEE 215 4058 BASEL CH
(30) Prioridade(s): 2005.10.25 EP 05023222 2006.03.02 EP 06004191	(72) Inventor(es): HANS TOBLER CH HARALD WALTER CH JOSEF EHRENFREUND CH CAMILLA CORSI CH
(43) Data de publicação do pedido: 2008.07.09	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2010.11.24 014/2011	

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS ÚTEIS COMO MICROBICIDAS**

(57) Resumo:

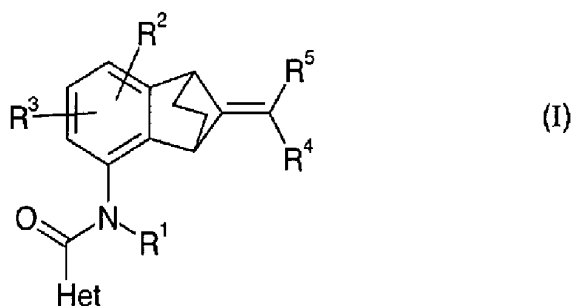
A INVENÇÃO DIZ RESPEITO A UM COMPOSTO ACTIVO FUNGICIDA DE FÓRMULA (I): NO QUAL HET É UM ANEL HETEROCÍCLICO DE 5- OU 6-MEMBROS, CONTENDO DE UM A TRÊS HETEROÁTOMOS, CADA UM INDEPENDENTEMENTE ESCOLHIDO DE ENTRE OXIGÉNIO, AZOTO E ENXOFRE, ONDE O ANEL É SUBSTITUÍDO PELOS GRUPOS R6, R7 E R8; R1 É HIDROGÉNIO, ALQUILO C1-4, HALOGENETO DE ALQUILO C1-4, ALQUILÓXIDO C1-4, HALOGENETO DE ALQUILÓXIDO C1-4, CH₂C≡CR₉, CH₂CR₁₀=CHR₁₁, CH=C=CH₂ OU COR₁₂; R2 E R3 SÃO CADA UM, INDEPENDENTEMENTE, HIDROGÉNIO, HALOGENETO, ALQUILO C1-4, ALQUILÓXIDO C1-4, HALOGENETO DE ALQUILO C1-4 OU HALOGENETO DE ALQUILÓXIDO C1-4; R4 E R5 SÃO ESCOLHIDOS, INDEPENDENTEMENTE UM DO OUTRO, DE ENTRE HALOGENETO, CIANETO E NITRO; OU UM DE R4 E R5 É UM HIDROGÉNIO E O OUTRO É SELECIONADO DE ENTRE HALOGENETO, CIANETO E NITRO; R6, R7 E R8 SÃO CADA UM DELES, INDEPENDENTEMENTE, HIDROGÉNIO, HALOGENETO, CIANETO, NITRO, ALQUILO C1-4, HALOGENETO DE ALQUILO C1-4, ALQUILÓXIDO C1-4 ALQUILO (C1-4), HALOGENETO DE ALQUILÓXIDO C1-4 ALQUILO (C1-4) OU HALOGENETO DE ALQUILÓXIDO C1-4, DESDE QUE PELO MENOS UM DOS GRUPOS R6, R7 E R8 NÃO SEJA UM HIDROGÉNIO; R9, R10 E R11 SÃO CADA UM DELES E INDEPENDENTEMENTE, HIDROGÉNIO, HALOGENETO, ALQUILO C1-4, HALOGENETO DE ALQUILO C1-4 OU ALQUILÓXIDO C1-4 ALQUILO (C1-4); R12 É HIDROGÉNIO, ALQUILO C1-6, HALOGENETO DE ALQUILO C1-6, ALQUILÓXIDO C1-4 ALQUILO (C1-4), TIOALQUILO C1-4 ALQUILO (C1-4), ALQUILÓXIDO C1-4 OU DE ARILO; PARA A PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS, ATÉ NOVOS INTERMEDIÁRIOS USADOS NA PREPARAÇÃO DESTES COMPOSTOS, A COMPOSIÇÕES AGROQUÍMICAS, AS QUAIS COMPREENDEM PELO MENOS UM DOS NOVOS COMPOSTOS COMO PRINCÍPIO ACTIVO, PARA A PREPARAÇÃO DAS ASSOCIAÇÕES DE COMPOSTOS

MENCIONADAS E PARA A UTILIZAÇÃO DOS INGREDIENTES ACTIVOS OU ASSOCIAÇÕES DE COMPOSTOS EM AGRICULTURA OU HORTICULTURA, PARA O CONTROLO OU DESINFESTAÇÃO DAS PLANTAS POR MICROORGANISMOS FITO PATOGÉNICOS, PREFERENCIALMENTE FUNGOS.

RESUMO

"DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS ÚTEIS COMO MICROBICIDAS"

A invenção diz respeito a um composto activo fungicida de fórmula (I):



no qual Het é um anel heterocíclico de 5- ou 6-membros, contendo de um a três heteroátomos, cada um independentemente escolhido de entre oxigénio, azoto e enxofre, onde o anel é substituído pelos grupos R⁶, R⁷ e R⁸; R¹ é hidrogénio, alquilo C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄, alquilóxido C₁₋₄, halogeneto de alquilóxido C₁₋₄, CH₂C≡CR⁹, CH₂CR¹⁰=CHR¹¹, CH=C=CH₂ ou COR¹²; R² e R³ são cada um, independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C₁₋₄, alquilóxido C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄ ou halogeneto de alquilóxido C₁₋₄; R⁴ e R⁵ são escolhidos, independentemente um do outro, de entre halogeneto, cianeto e nitro; ou um de R⁴ e R⁵ é um hidrogénio e o outro é seleccionado de entre halogeneto, cianeto e nitro; R⁶, R⁷ e R⁸ são cada um deles, independentemente, hidrogénio, halogeneto, cianeto, nitro, alquilo C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄, alquilóxido C₁₋₄ alquilo (C₁₋₄), halogeneto de alquilóxido C₁₋₄ alquilo (C₁₋₄) ou halogeneto de alquilóxido C₁₋₄, desde que pelo menos um dos grupos R⁶, R⁷ e R⁸ não seja um hidrogénio; R⁹, R¹⁰ e R¹¹ são

cada um deles e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄ ou alquilóxido C₁₋₄ alquilo (C₁₋₄); R¹² é hidrogénio, alquilo C₁₋₆, halogeneto de alquilo C₁₋₆, alquilóxido C₁₋₄ alquilo (C₁₋₄), tioalquilo C₁₋₄ alquilo (C₁₋₄), alquilóxido C₁₋₄ ou de arilo; para a preparação deste compostos, até novos intermediários usados na preparação destes compostos, a composições agro-químicas, as quais compreendem pelo menos um dos novos compostos como princípio activo, para a preparação das associações de compostos mencionadas e para a utilização dos ingredientes activos ou associações de compostos em agricultura ou horticultura, para o controlo ou desinfestação das plantas por microrganismos fito patogénicos, preferencialmente fungos.

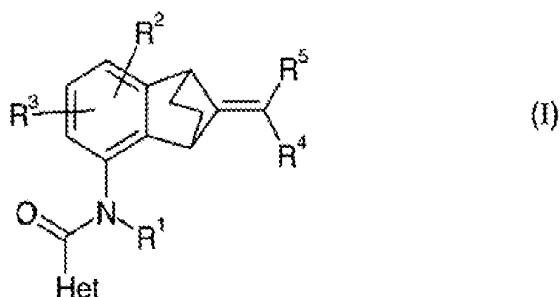
DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE AMIDAS HETEROCÍCLICAS ÚTEIS COMO MICROBICIDAS"

A presente invenção diz respeito a novos derivados de aminas tricíclicas, as quais possuem actividade microbicida, em particular actividade fungicida. A presente invenção também diz respeito à preparação destes compostos, a novos intermediários usados para a sua preparação, a associações de compostos que contenham pelo menos um dos novos compostos como princípio activo, à preparação de composições agro-químicas e à utilização dos princípios activos ou associações de compostos na agricultura ou horticultura, para o controlo ou prevenção da infestação de plantas por microrganismos fito patogénicos, especialmente fungos.

A preparação e uso microbicida de certos derivados de aminas tricíclicas estão descritos em WO 2004/035589. A presente invenção diz respeito à existência de outros derivados alternativos de aminas tricíclicas, os quais têm actividade microbicida.

A presente invenção estabelece um composto de fórmula (I):



no qual Het é um anel heterocíclico com 5- ou 6-membros, contendo de um a três heteroátomos, cada um escolhido independentemente de oxigénio, azoto e enxofre, sendo o

anel substituído pelos grupos R^6 , R^7 e R^8 ;

R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} , alquilóxico C_{1-4} , halogeneto de alquilóxico C_{1-4} , $CH_2C\equiv CR^9$, $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$, $CH=C=CH_2$ ou COR^{12} ;

R^2 e R^3 são cada um, e independentemente hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , alquilóxico C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou halogeneto de alquilóxico C_{1-4} ;

R^4 e R^5 são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou cianeto;

R^6 , R^7 e R^8 são cada um e independentemente, hidrogénio, halogeneto, cianeto, nitro, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} , alquilóxico C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), halogeneto de alquilóxico C_{1-4} alquilo (C_{1-4}) ou halogeneto de alquilóxico C_{1-4} , desde que pelo menos um dos R^6 , R^7 e R^8 não seja hidrogénio;

R^9 , R^{10} e R^{11} são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou alquilóxico C_{1-4} alquilo (C_{1-4}); e

R^{12} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogeneto de alquilo C_{1-6} , alquilóxico C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), tioalquilo C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), alquilóxico C_{1-4} ou arilo.

Halogeneto, tanto como um único substituinte ou em combinação com outro substituinte (e.g. halogeneto de alquilo) é geralmente flúor, cloro, bromo ou iodo e usualmente flúoro, cloro ou bromo.

Cada radical alquilo (ou radical alquilo de um alquilóxico, tioalquilo, etc.) é uma cadeia simples ou ramificada e, dependendo se contém 1 a 4 ou 1 a 6 átomos de carbono, é, por exemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *iso*-propilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, neo-pentilo, *n*-heptilo ou 1,3-dimetilbutil, e usualmente metilo ou etilo.

Os radicais de halogenetos de alquilo são radicais alquilo que são substituídos por um ou mais átomos do mesmo halogeneto ou diferente e são, por exemplo, monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, monoclorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1-fluoroetilo, 2-cloroetilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoroetilo e 2,2,2-tricloroetilo, e tipicamente triclorometilo, difluoroclorometilo, difluorometilo, trifluorometilo e diclorofluorometilo.

Alquilóxidos são, por exemplo, metóxido, etóxido, propóxido, *iso*-propóxido, *n*-butóxido, *iso*-butóxido, *sec*-butóxido e *tert*-butóxido, e usualmente metóxido ou etóxido.

Halogeneto de alquilóxido é, por exemplo, fluorometóxido, difluorometóxido, trifluorometóxido, 2,2,2-trifluoroetóxido, 1,1,2,2-tetrafluoroetóxido, 2-fluoroetóxido, 2-cloroetóxido, 2,2-difluoroetóxido e 2,2,2-triclorometóxido, e usualmente difluorometóxido, 2-cloroetóxido e trifluorometóxido.

Tioalquilo é, por exemplo, tiometilo, tioetilo, tiopropilo, *iso*-tiopropilo, *n*-tiobutilo, *iso*-tiobutilo, *sec*-tiobutilo ou *tert*-tiobutilo, e usualmente tiometilo ou tioetilo.

Alquiloalquilóxido é, por exemplo, metóxi-metilo, metóxi-etilo, etóxi-metilo, etóxi-etilo, *n*-propóximetilo, *n*-propóxietilo, *iso*-propóximetilo ou *iso*-propóxietilo.

Arilo inclui fenil, naftil, antracil, fluorenil e indanil, mas é usualmente fenil.

Os compostos de fórmula (I) podem existir como diferentes isómeros geométricos ou ópticos ou em diferentes formas tautoméricas. Estas podem ser separadas e isoladas por técnicas bem conhecidas (normalmente cromatográficas) e todos tais isómeros, tautómeros e misturas destes em todas as proporções bem como formas isotópicas, como compostos deuterados, estão também incluídos na presente invenção.

Num aspecto da presente invenção, Het, R², R³, R⁴ e R⁵ são como definidos acima e R¹ é hidrogénio, CH₂C≡CR⁹, CH=C=CH₂ ou COR¹², no qual R⁹ e R¹² são como definidos acima. Normalmente R¹ é hidrogénio, CH₂C=CH, CH=C=CH₂, CO(CH₃) ou CO(OCH₃), tipicamente hidrogénio, CH₂C≡CH ou CH=C=CH₂, e preferencialmente hidrogénio.

Noutro aspecto da invenção, Het, R¹, R⁴ e R⁵ são definidos como acima e R² e R³ são cada um e independentemente, hidrogénio, halogeneto (especialmente flúor, cloro ou bromo), alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo) ou alquilóxido C₁₋₄ (especialmente metóxido). Normalmente um dos R² e R³ é um hidrogénio e o outro é flúor, cloro, bromo ou metilo (por exemplo, 7-flúoro, 7-cloro, 6-bromo ou 7-metilo) ou R² e R³ são ambos hidrogénio, ambos flúor, cloro ou bromo) por exemplo, 6,8-dibromo) ou ambos metóxido (por exemplo, 6,8-dimetóxido ou 7,8-dimetóxido). Tipicamente tanto R² como R³ são ambos hidrogénio.

Tipicamente R⁴ e R⁵ são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou cianeto, e preferencialmente são ambos flúor.

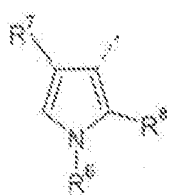
Ainda num outro aspecto da presente invenção, R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são definidos como acima e Het é pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2,3-dihidro-

[1,4]oxatiinilo, oxazinilo, tiazinilo ou triazinilo, sendo os anéis substituídos por pelo menos um dos grupos R^6 , R^7 e R^8 definidos acima.

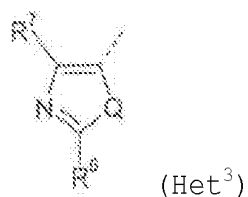
Normalmente Het é pirrolilo (especialmente pirrolo-3-ilo), pirazolilo (especialmente pirazol-4-ilo), tiazolilo (especialmente tiazol-5-ilo), oxazolilo (especialmente oxazol-5-ilo), 1,2,3-triazolilo (especialmente 2-piridinilo (especialmente piridi-3-ilo) ou 2,3-dihidro-[1,4]oxatiinilo (especialmente 2,3-dihidro-[1,4]oxatiino-5-ilo), tipicamente pirrolo-3-ilo, pirazol-4-ilo, tiazol-5-ilo ou piridi-3-ilo e preferencialmente pirazol-4-ilo.

Os substituintes de Het (R^6 , R^7 e R^8), os quais são independentes uns dos outros, são normalmente hidrogénio, flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} (especialmente metilo ou etilo), halogeneto de alquilo C_{1-4} (especialmente trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo e clorodifluorometilo) e alquilóxido C_{1-4} alquilo (C_{1-4}) (especialmente metóximetilo).

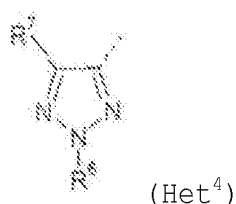
Valores típicos de Het são pirrolo-3-ilo de fórmula geral (Het¹) e pirazol-4-ilo de fórmula geral (Het²):

(Het¹)(Het²)

nos quais R^6 é alquilo C_{1-4} ou alquilóxi C_{1-4} alquilo (C_{1-4}) (especialmente metilo, etilo ou metóximetilo), R^7 é alquilo C_{1-4} ou halogeneto de alquilo C_{1-4} (especialmente metilo, trifluorometilo, difluorometilo, monofluorometilo ou clorodifluorometilo) e R^8 é hidrogénio ou halogeneto (especialmente hidrogénio, flúoro ou cloro); o tiazol-5-ilo e oxazol-5-ilo de fórmula geral (Het³):



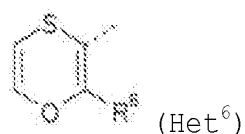
no qual Q é um oxigénio ou enxofre, R⁶ é um alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo) e R⁷ é um alquilo C₁₋₄ ou um halogeneto de alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo ou trifluorometilo); o 1,2,3-triazol-4-ilo de fórmula geral (Het⁴):



no qual R⁶ é um alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo) e R⁷ é um halogeneto de alquilo C₁₋₄ (especialmente trifluorometilo, difluorometilo ou monofluorometilo); o piridi-3-ilo de fórmula geral (Het⁵):



no qual R⁶ é um halogeneto ou um halogeneto de alquilo C₁₋₄ (especialmente cloro, bromo ou trifluorometilo); ou 2,3-dihidro[1,4]oxatiino-5-ilo de fórmula geral (Het⁶):



no qual R⁶ é um alquilo C₁₋₄ ou um halogeneto de alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo ou trifluorometilo).

Compostos com particular interesse são aqueles nos quais Het tem um dos valores típicos definidos imediatamente acima e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ têm um dos dois conjuntos de valores seguintes:

- 1) R¹ é um hidrogénio, CH₂C≡CH ou CH=C=CH₂; R² e R³ são

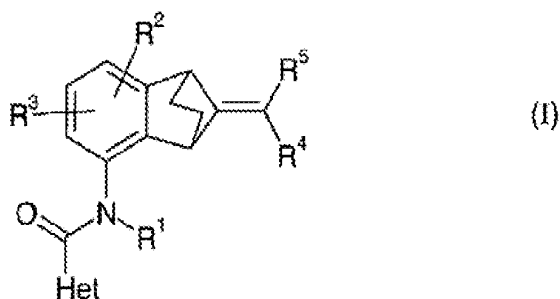
ambos hidrogénio e R^4 e R^5 são ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo, ambos iodo ou ambos cianeto.

- 2) R^1 é um hidrogénio; R^2 e R^3 são ambos hidrogénio; R^4 e R^5 são ambos flúor, ambos cloro, ambos bromo, ambos iodo ou ambos cianeto, preferencialmente ambos flúor.

Ainda num outro aspecto da presente invenção é fornecido um composto de fórmula geral (I) no qual Het é 2- C_{1-4} alquilo-4-halogeneto de alquilo C_{1-4} -tiazolo-5-ilo, 2-halopiridi-3-ilo, 1-alquilo C_{1-4} -4-haloalquilo C_{1-4} pirrolo-3-ilo; 1-alquilo C_{1-4} -3-halogeneto de alquilo C_{1-4} -pirazol-4-ilo ou 1-alquilo C_{1-4} -3-halogeneto de alquilo C_{1-4} -pirazol-4-ilo; R^1 , R^2 e R^3 são todos hidrogénio; e R^4 e R^5 são ambos halogenetos.

Ainda num outro aspecto da presente invenção, é fornecido um composto de fórmula geral (I) no qual Het é 2-metilo-4-trifluorometilotiazol-5-ilo, 2-cloropiridi-3-ilo, 1-metilo-4-trifluorometilopirrolo-3-ilo, 1-metilo-3-trifluorometilpirazol-4-ilo ou 1-metilo-3-difluorometilpirazol-4-ilo; R^1 , R^2 e R^3 são todos hidrogénio; e R^4 e R^5 são ambos flúor, ambos cloro ou ambos bromo.

A invenção é adicionalmente descrita pelos compostos individuais de fórmula (I) listados abaixo nas Tabelas de 1 a 30. Os dados característicos são fornecidos na Tabela 31.



Tabelas 1 a 30

Cada uma das tabelas de 1 a 30 contém 32 compostos de fórmula (I) nos quais R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 têm os valores fornecidos na Tabela X abaixo e Het tem o valor fornecido nas tabelas relevantes de 1 a 30 que se seguem. Assim, à Tabela 1 corresponde a Tabela X quando X é 1 e Het tem o valor definido abaixo do cabeçalho da Tabela 1, à Tabela 2 corresponde a Tabela X quando X é 2 e Het tem o valor indicado abaixo do cabeçalho da Tabela 2, e assim sucessivamente para as Tabelas 3 a 30.

Composto n°	R^1	R^2, R^3	R^4, R^5
X.01	H	H, H	Cl, Cl
X.02	CH ₂ -C≡CH	H, H	Cl, Cl
X.03	CH=C=CH ₂	H, H	Cl, Cl
X.04	CO (CH ₃)	H, H	Cl, Cl
X.05	CO (OCH ₃)	H, H	Cl, Cl
X.06	H	H, H	F, F
X.07	CH ₂ -C≡CH	H, H	F, F
X.08	CH=C=CH ₂	H, H	F, F
X.09	CO (CH ₃)	H, H	F, F
X.10	CO (OCH ₃)	H, H	F, F
X.11	H	H, H	Br, Br
X.12	CH ₂ -C≡CH	H, H	Br, Br
X.13	CH=C=CH ₂	H, H	Br, Br
X.14	CO (CH ₃)	H, H	Br, Br
X.15	CO (OCH ₃)	H, H	Br, Br
X.16	H	H, H	I, I
X.17	CH ₂ -C≡CH	H, H	I, I
X.18	CH=C=CH ₂	H, H	I, I
X.19	CO (CH ₃)	H, H	I, I
X.20	CO (OCH ₃)	H, H	I, I
X.21	H	H, H	CN, CN
X.22	CH ₂ -C≡CH	H, H	CN, CN
X.23	CH=C=CH ₂	H, H	CN, CN
X.24	CO (CH ₃)	H, H	CN, CN
X.25	CO (OCH ₃)	H, H	CN, CN

X.26	H	7-Cl, H	F, F
X.27	H	7-CH ₃ , H	F, F
X.28	H	7-F, H	F, F
X.29	H	6-Br, H	F, F
X.30	H	6-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X.31	H	7-OCH ₃ , 8-OCH ₃	F, F
X.32	H	6-Br, 8-Br	F, F

A Tabela 1 fornece 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 2 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 3 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 4 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 5 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 6 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 7 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 8 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



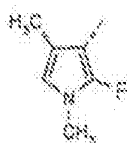
e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 9 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



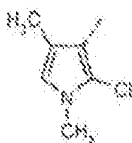
e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 10 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 11 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 12 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 13 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 14 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 15 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 16 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 17 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



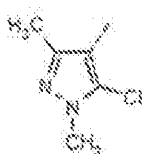
e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 18 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^2 e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 19 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^2 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 20 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 21 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



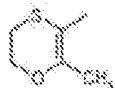
e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 22 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



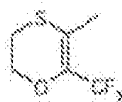
e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como o definido na Tabela X.

A Tabela 23 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



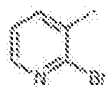
e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 24 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 25 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 26 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 27 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 28 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



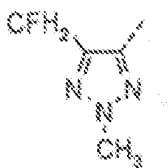
e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 29 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

A Tabela 30 descreve 32 compostos de fórmula (I) nos quais Het é



e R¹, R², R³, R⁴ e R⁵ são como o definido na Tabela X.

Tabela 31

A Tabela 31 mostra os pontos de fusão seleccionados, bem como dados de RMN seleccionados, todos obtidos com CDCl₃ como solvente, a menos que explicitado em contrário, para os compostos das Tabelas 1 a 30. Não é feita nenhuma tentativa para listar todos os dados caracterizadores em todos os casos.

Na Tabela 31 e durante toda a descrição que a segue, as temperaturas são dadas em graus Celsius; "RMN" significa espectro de ressonância magnética nuclear; MS significa espectro de massa; "%" é a percentagem por peso, a menos que as concentrações correspondentes estejam indicadas em

outras unidades; e são usadas as seguintes abreviaturas:

p.f. = ponto de fusão

s = singleto

d = duplo

t = triplo

m = multipleteo

THF = tetrahidrofurano

p.e. = ponto de ebulição

br = alargado

dd = dupla de duplas

q = quarteto

ppm = partes por milhão

Tabela 31

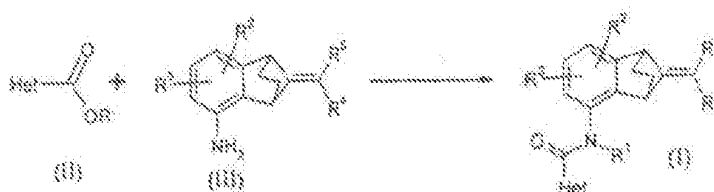
Composto N°	p.e. (°C)	¹ H-RMN deslocamento de prótons δ (ppm) (CDCl ₃)
1.01	183-188	7,78 (d,1H), 7,70 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,16 (t, 1H), 7,01 (d sobreposto a brd s,2H), 4,00 (m,1H), 3,94 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,10 (m,2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m, 1H).
1.06	133-135	7,76 (d,1H), 7,70 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (brd s,1H), 7,00 (d,1H), 3,98 (m,1H), 3,93 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,04 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,36 (m,1H).
1.11	155-158	7,79 (d,1H), 7,70 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,39 (brd s,1H), 7,17 (t, 1H), 7,02 (d,1H), 7,01 (brd s,1H), 3,98 (m,1H), 3,91 (m,1H), 3,72 (s,3H), 2,11 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,39 (m,1H).
12.01	179-181	8,06 (s,1H), 7,69 (d sobreposto a sinal brd, substituível com D ₂ O,2H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,96 (m, 2H), 2,12 (m,2H), 1,51 (m,1H), 1,39 (m, 1H).
12.06	137-143	8,06 (s,1H), 7,68 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,67 (d,1H), 7,14 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,94 (m,2H), 2,06 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,36 (m,1H).

12.11	198-200	8,06 (s,1H), 7,71 (d,1H), 7,68 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,18 (t,1H), 7,05 (d,1H), 4,00 (s,3H), 3,95 (m,1H), 3,93 (m,1H), 2,12 (m,2H), 1,50 (m,1H), 1,38 (m,1H).
13.01	148-150	8,11 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 8,06 (s,1H), 7,82 (d,1H), 7,17 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz,1H), 4,06 (m, 1H), 3,95 (s,3H, sobreponível com m,1H), 2,10 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,38 (m,1H).
13.06	144-147	8,10 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 8,06 (s,1H), 7,78 (d,1H), 7,14 (t,1H), 7,01 (d,1H), 6,89 (t, $J_{HF} = 54$ Hz,1H), 4,03 (m,1H), 3,96 (s,3H), 3,93 (m,1H), 2,04 (m,2H), 1,47 (m,1H), 1,36 (m,1H).
13.11	143-145	8,10 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 8,06 (s,1H), 7,83 (d,1H), 7,18 (t,1H), 7,03 (d,1H), 6,88 (t, $J_{HF} = 54$ Hz,1H), 4,03 (m,1H), 3,96 (s,3H), 3,92 (m,1H), 2,11 (m,2H), 1,48 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.01	136-139	7,76 (brd, substituível com D ₂ O, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,12 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).
20.06	125-127	7,74 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,58 (d,1H), 7,16 (t,1H), 7,08 (d,1H), 3,95 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,06 (m,2H), 1,49 (m,1H), 1,37 (m,1H).
20.11	155-157	7,73 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,61 (d,1H), 7,20 (t,1H), 7,10 (d,1H), 3,94 (m,2H), 2,78 (s,3H), 2,14 (m,2H), 1,51 (m,1H), 1,38 (m,1H).
27.01	175-177	8,54 (d,1H), 8,26 (d,1H), 8,16 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,66 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,21 (dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,06 (m,1H), 3,98 (m,1H), 2,13 (m,2H), 1,57 (m,1H), 1,42 (m,1H).
27.06	109-115	8,54 (d,1H), 8,28 (d,1H), 8,16 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,64 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,18 (t,1H), 7,08 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,97 (m,1H), 2,09 (m,2H), 1,55 (m,1H), 1,41 (m,1H).
27.11	185-187	8,55 (d,1H), 8,27 (d,1H), 8,15 (brd, substituível com D ₂ O,1H), 7,67 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,22

	(dd,1H), 7,10 (d,1H), 4,04 (m,1H), 3,95 (m,1H), 2,16 (m,2H), 1,41 (m,1H), 1,26 (m,1H).
--	--

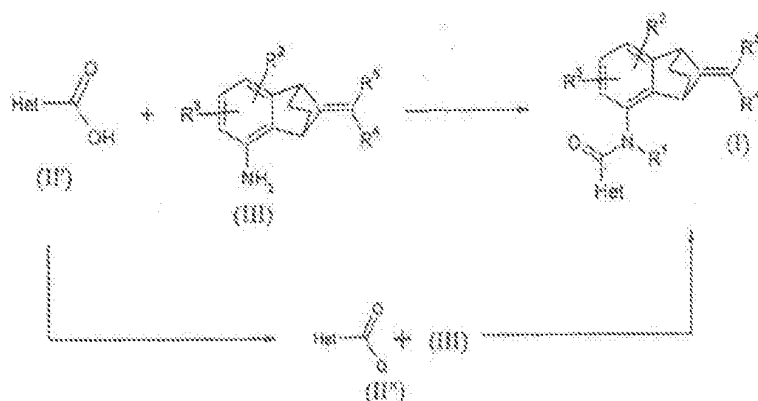
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados como descrito abaixo com referência aos esquemas de reacção 1 a 4.

Esquema 1



Como ilustrado no esquema 1, um composto de fórmula (I), no qual R^1 é um hidrogénio e Het , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, pode ser sintetizado pela reacção de um composto de fórmula (II), no qual Het significa o definido acima e R^1 é um alquilo C_{1-5} , com uma anilina de fórmula (III), na qual R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, na presença de $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ entre -10°C e a temperatura ambiente, preferencialmente em THF seco, como descrito por *J. Wang et al, Synlett, 2001, 1485*.

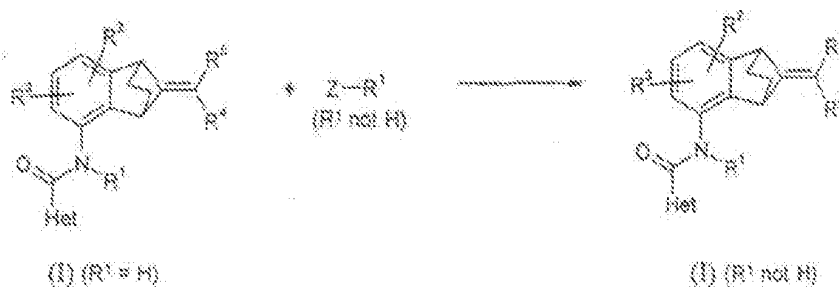
Esquema 2



Alternativamente, como ilustrado no esquema 2, um composto de fórmula (I), no qual R^1 é hidrogénio e Het , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, pode ser preparado pela reacção de um composto de fórmula (II'), no qual Het é

definido como acima, com uma anilina de fórmula (III), na qual, R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, na presença de um agente activador, como por exemplo BOP-Cl (ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinilo)-fosfínico), e dois equivalentes de uma base, como trietilamina, num solvente, como diclorometano (como o descrito, por exemplo, por J. Cabré *et al*, *Synthesis* **1984**, 413) ou pela reacção de um composto de fórmula (II''), no qual Het tem o significado acima descrito e Q é cloro, flúor ou bromo, com uma anilina de fórmula (III), na qual R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são definidos como acima descritos, na presença de um equivalente de uma base, como por exemplo trietilamina ou carbonato ou bicarbonato de sódio ou potássio, num solvente, como diclorometano, etilacetato ou *N,N*-dimetilformamida, preferencialmente entre -10 e 30°C. O composto de fórmula (II'') é obtido de um composto de fórmula (II') por tratamento com um agente halogenante como cloreto de tionilo, brometo de tionilo, cloreto de oxalilo, fosgene, SF_4/HF , DAST (trifluoreto (dietiloamino)sulfúrico), ou Deoxo-Fluor® (trifluoreto [bis(2-metóxi)etil]amino)-sulfúrico) num solvente como tolueno, diclorometano ou acetonitrilo.

Esquema 3

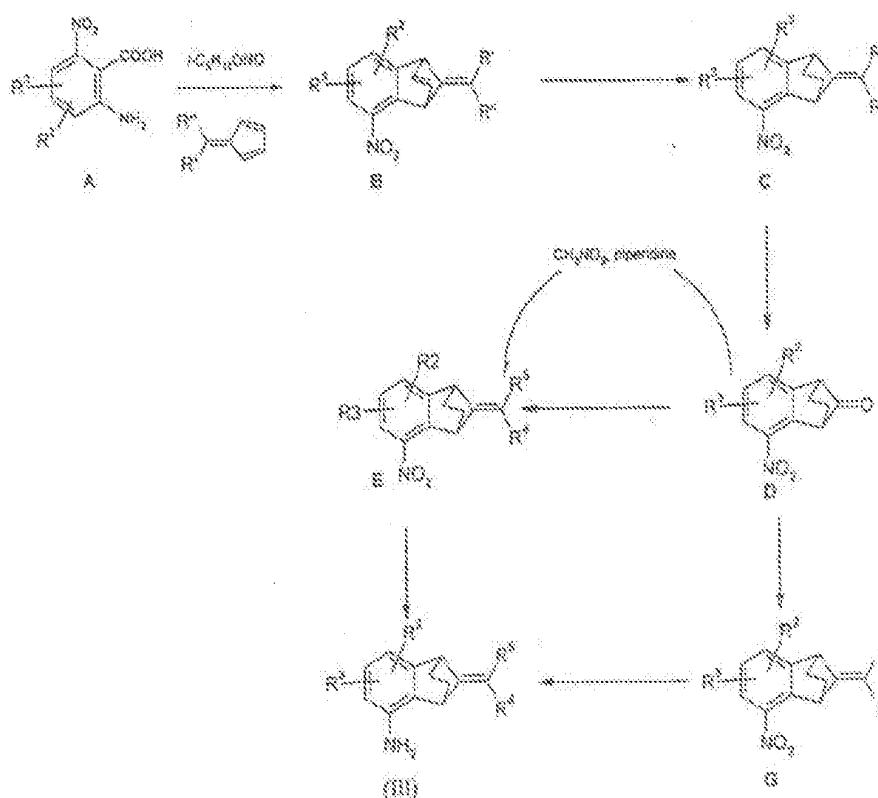


Um composto de fórmula (I), no qual R^1 é outro grupo não hidrogénio e Het, R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, podem ser preparados pela reacção de um composto de fórmula (I), no qual R^1 é hidrogénio e Het, R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos acima, com uma espécie $Z-R^1$, na qual R^1 é como o definido acima mas não é hidrogénio e Z é preferencialmente

cloro, bromo ou iodo ou Z é tal que Z-R¹ é uma anidrida (a qual, quando R¹ é COR¹², Z é OCOR¹²) na presença de uma base, por exemplo hidrídica de sódio, hidróxido de sódio ou de potássio, NaN(TMS)₂, trietilamina, bicarbonato de sódio ou carbonato de potássio, num solvente apropriado, como etilacetato, ou numa mistura bifásica, como mistura de diclorometano/água, a -10°C a 30°C.

Os compostos (II) e (II') são compostos geralmente conhecidos e podem ser preparados como o descrito na literatura química ou obtidos de fontes comerciais. O composto (III) é um composto novo e pode ser preparado como descrito no esquema 4.

Esquema 4



Como ilustrado no esquema 4, o composto de fórmula (III) pode ser preparado por uma redução de *Bechamp* ou por outros métodos estabelecidos, por exemplo, por hidrogenação

catalítica selectiva, dos compostos-azotados (E), (F) e (G).

Os 9-dihalometilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), nos quais R⁴ e R⁵ são cloro, bromo ou flúor, podem ser obtidos por olefinação de *Wittig* das cetonas (D) com fosforanos dihalometilideno R''''₃P=C(R⁴)R⁵, gerados localmente, nos quais R'''' é trifenil, tri C₁₋₄ alquilo ou tridimetilamina e R⁴ e R⁵ são halogenetos, de acordo com ou por analogia com os procedimentos descritos por H-D. Martin *et al*, *Chem Ber.* 118, 2514 (1985), S.Hayashi *et al*, *Chem Lett*, 1979, 983, ou M. Suda, *Tetrahedron Letters*, 22, 1421 (1981).

Dihalometilidenos em mistura podem ser obtidos por métodos descritos por P.Knochel, *Synthesis*, 1797 (2003).

Os 9-dihalometilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), nos quais R⁴ é hidrogénio e R⁵ é cianeto, podem ser preparados por olefinação de *Wittig* das cetonas (D) com fosforanos de cianeto-metilideno ou a partir de derivados de 9-dicianeto-metilideno com uma condensação básico com malodinitrilo, ambos de acordo com os métodos estabelecidos na literatura. Misturas de *E/Z* de 9-nitro-metilideno-5-nitro-benzonorbornenos (E), nos quais R⁴ é hidrogénio e R⁵ é azoto, podem ser obtidos através da condensação básica da cetona (D) com nitrometano na presença de piperidina sob as condições descritas por Y. Jang *et al*, *Tetrahedron* 59, 4979 (2003).

Os 9-diiodo-metilidenos (G), nos quais R⁴ e R⁵ são ambos iodo, podem ser obtidos a partir de compostos (D) através de um método desenvolvido por Duhamel, usando LiHMDS (2 equivalentes), ICH₂P(O)(OEt)₂ e iodeto em tetrahydrofurano a -78°C durante duas horas (*Synthesis*, 1071 (1993) e *J.*

Org. Chem. 64, 8770 (1999)).

Os 9-oxo-5-nitro-benzonorbornenos (D) podem ser obtidos usando condições ozonolíticas normais (em diclorometano a -70°C) a partir de 9-alkilideno-benzonorbornenos (C), seguida de redução, envolvendo agentes redutores como trifenilfosfina (J. J. Pappas *et al*, *J. Org. Chem.*, 33, 787 (1968), dimetilo-sulfureto (J. J. Pappas *et al*, *Tetrahedron Letters*, 7, 4273 (1966), trimetilo-fosforeto (W. S. Knowles *et al*, *J. Org. Chem.* 25, 1031 (1960), ou zinco/ácido acético (R. Mneruki and H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Os solventes normalmente usados são, por exemplo, diclorometano, clorofórmio e metanol.

Os 5-nitro-benzonorbornenos (C), nos quais R' é hidrogénio ou um alquilo C_{1-4} e R'' é um alquilo C_{1-4} ou um cicloalquilo C_{3-6} ou R' e R'' em conjunto com o átomo de carbono ao qual estavam ligados formam um anel cicloalquilo de 4 a 6 membros e R^2 e R^3 são como definidos acima, podem ser preparados por hidrogenação selectiva dos compostos (B) usando Pd/C (ou outros catalisadores adequados como Ra/Ni) com a absorção de 1 equivalente de hidrogénio sob refrigeração em gelo por analogia com os procedimentos de R. Munezuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966). Outras condições são hidrogenação sob catálise homogénea (e.g. catalisador de Wilkinson, ródio de clorotris(trifenilfosfina), ou equivalentes, em tetrahidrofurano, tolueno, diclorometano, etilacetato, metanol, etc. à temperatura ambiente.

Os 9-alkilideno-5-nitro-benzonorbornadienos (B), nos quais R' é um hidrogénio ou um alquilo C_{1-4} e R'' é um alquilo C_{1-4} ou um cicloalquilo C_{3-6} ou R' e R'' em conjunto com o átomo de carbono ao qual estavam ligados formam um anel

cicloalquilo de 4 a 6 membros e R^2 e R^3 são como definidos acima, podem ser preparados pela adição de uma benzina gerada *in situ* [por exemplo, partindo de ácido de 6-nitroantranílico de fórmula (A), como descrito por L. Paquette, et al, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977) ou a partir de outros precursores adequados (ver H. Pelissier et al, *Tetrahedron*, 59, 701 (2003), R. Muneyuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966)] a um 6-alquilo- ou 6,6-dialquilofulveno de acordo com ou em analogia com um dos procedimentos descritos por R. Muneyuki e H. Tanida, *J. Org. Chem.* 31, 1988 (1966), P. Knochel et al, *Angew. Chem.* 116, 4464 (2004), J. W. Coe et al, *Organic letters* 6, 1589 (2004), L. Paquette et al, *J. Amer. Chem. Soc.* 99, 3734 (1977), R.N. Warrener et al, *Molecules*, 6, 353 (2001), R.N. Warrener et al, *Molecules*, 6, 194 (2001). Solventes apróticos adequados para este processo incluem éter diétilico, éter butilometílico, etilacetato, diclorometano, acetona, tetrahidrofurano, tolueno, 2-butanona e dimetóxietano. As temperaturas de reacção variam entre temperatura ambiente e 100°C, preferentemente 35-80°C.

6-alquilo- ou 6,6-dialquilofulvenos são preparados como o descrito por M. Neuenschwander et al, *Helv. Chim. Acta*, 54, 1037 (1971), *ibid* 48, 955 (1965), R. D. Little et al, *J. Org. Chem.* 49, 1849 (1984), I. Erden et al, *J. Org. Chem.* 60, 813 (1995) e S. Collins et al, *J. Org. Chem.* 55, 3395 (1990).

Ácidos 6-nitroantrílicos de fórmula (A) são compostos geralmente conhecidos e podem ser preparados como o descrito na literatura química ou obtidos de fontes comerciais.

Os compostos intermediários de fórmulas (E), e (III), são compostos novos e constituem aspectos adicionais da

presente invenção.

Os compostos listados na Tabela 32, apresentada abaixo, são compostos ilustrativos de compostos de fórmula (B). Os dados de caracterização destes compostos são apresentados na Tabela 33.

Tabela 32

Composto N°	R'	R''	R ²	R ³
32.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
32.02	CH ₃	CH ₃	H	H
32.03*	H	CH ₃	H	H
32.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
32.05*	H	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	H
32.06*	H	ciclopropilo	H	H
32.07*	H	ciclohexilo	H	H
32.08		-C ₃ H ₆ -	H	H
32.09		-C ₄ H ₈ -	H	H
32.10		-C ₅ H ₁₀ -	H	H
32.11	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H
32.12*	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H
32.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
32.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
32.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
32.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
32.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
32.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
32.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
32.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

* indica misturas *E/Z*

Tabela 33

Composto N°	Dados Físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl ₃)
32.01	p.f. 60-61°C	¹ H: 7,70 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,31 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 1,96 (m, 4H), 0,89 (t, 6H)
32.02	p.f. 95-96°C	¹ H: 7,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (br s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 1,57 (2s, 6H). ¹³ C: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2 C's), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.
32.05	Óleo viscoso	¹ H: 7,72 (2xd, 1H), 7,43 (2xd, 1H), 7,08 (2xt, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,34 e 4,47 (cada um br s), 5,02 e 4,18 (cada um br s): os quatro sinais traduzem-se em 2H, 4,43 (2xd, 1H), 2,41 (m, 1H), 0,96 (m, 3H), 0,83 (m, 3H).
32.06	Óleo viscoso	¹ H: 7,73 (2xd, 1H), 7,49 e 7,40 (cada um d, em conjunto 1H), 7,08 (2xt, 1H), 7,02 (m, 2H), 5,46, 5,06, 4,35 e 4,22 (cada um br s, em conjunto 2H), 1,36 (m, 1H), 0,66 (m, 2H), 0,26 e 0,21 (2xm, 2H).
32.09	p.f. 102-103°C	¹ H: 7,71 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,17 (br s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 2,19 (m, 4H), 1,59 (m, 4H).

Os compostos listados na Tabela 34 abaixo são representativos dos compostos de fórmula (C). Dados acerca da sua caracterização são fornecidos na Tabela 35.

Tabela 34

Composto N°	R ¹	R ^{1'}	R ²	R ³
34.01	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H
34.02	CH ₃	CH ₃	H	H
34.03*	H	CH ₃	H	H
34.04*	H	C ₂ H ₅	H	H
34.05*	H	<i>iso</i> -C ₃ H ₇	H	H
34.06*	H	ciclopropilo	H	H
34.07*	H	ciclohexilo	H	H
34.08		-C ₃ H ₆ -	H	H
34.09		-C ₄ H ₈ -	H	H
34.10		-C ₅ H ₁₀ -	H	H
34.11	<i>n</i> -C ₃ H ₇	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H
34.12*	H	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	H
34.13*	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H
34.14	CH ₃	CH ₃	7-Cl	H
34.15	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
34.16	CH ₃	CH ₃	7-F	H
34.17	CH ₃	CH ₃	6-Br	H
34.18	CH ₃	CH ₃	6-OCH ₃	8-OCH ₃
34.19	CH ₃	CH ₃	7-OCH ₃	8-OCH ₃
34.20	CH ₃	CH ₃	6-Br	8-Br

*indica misturas *E/Z*

Tabela 35

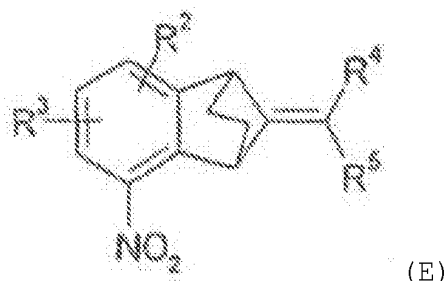
Composto N°	Dados físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl ₃)
34.01	p.f. 55-56°C	¹ H: 7,83 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 2,01 (m, 2+4H), 1,31 (m, 2H), 0,93 (t, 6H).
34.02	p.f. 88-89°C	¹ H: 7,83 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,64 (s, 6H), 1,34 (m, 1H), 1,24 (m, 1H). ¹³ C: 150,99, 146,26, 143,16, 142,14, 126,03, 125,18, 120,39, 113,80, 43,68, 43,54, 26,65, 25,67, 19,96, 19,80.

Os compostos, bem como os seus dados caracterizadores, apresentados na Tabela 36 abaixo, são compostos representativos de compostos de fórmula (D).

Tabela 36

Composto N°	R ²	R ³	Dados físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl ₃)
36.01	H	H	p.f. 112-114°C	¹ H: 8,07 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 4,25 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H). ¹³ C: 203,79, 143,51, 143,03, 136,10, 127,17 (2x), 122,31, 46,98 (2x), 22,32, 21,35.
36.02	7-Cl	H		
36.03	7-CH ₃	H		
36.04	7-F	H		
36.05	6-Br	H		
36.06	6-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.07	7-OCH ₃	8-OCH ₃		
36.08	6-Br	8-Br		

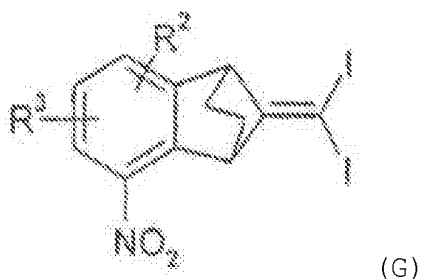
A presente invenção inclui adicionalmente um composto de fórmula (E):



no qual R^2 e R^3 são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , óxido de alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou halogeneto de óxido de alquilo C_{1-4} .

Tipicamente tanto R^4 como R^5 são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou cianeto, e preferencialmente são ambos flúor.

Outro subgrupo dos compostos (E) são os compostos (G):



nos quais R^2 e R^3 são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , óxido de alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou halogeneto de óxido de alquilo C_{1-4} . Significados particulares de R^2 e R^3 são os acima descritos para os compostos (E).

Os compostos listados na tabela 37 abaixo são ilustrativos dos compostos de fórmula (E) e (G). Os dados que os caracterizam são apresentados na Tabela 38.

Tabela 37

Composto N°	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
37.01	H	H	F	F
37.02	H	H	Cl	Cl
37.03	H	H	Br	Br
37.04	H	H	I	I
37.05	H	H	CN	CN
37.6	7-Cl	H	F	F
37.7	7-CH ₃	H	F	F
37.8	7-F	H	F	F
37.9	6-Br	H	F	F
37.10	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.11	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
37.12	6-Br	8-Br	F	F

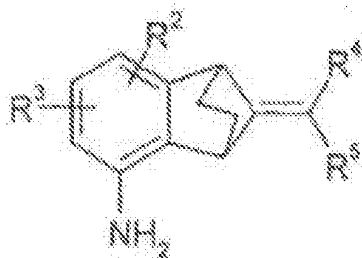
*indica misturas E/Z.

Tabela 38

Composto N°	Dados Físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl ₃)
37.01	p. f. 99-101°C	¹ H: 7,9 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,38 (m, 1H). ¹³ C: 149,27, 145,75 (t, 276,7 Hz), 142,04, 141,27, 127,13, 125,46, 121,18, 103,73 (t, 103,73 (t, 25 Hz), 42,26, 42,17, 27,22, 26,18.
37.02	p. f. 136-137°C	¹ H: 7,94 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,22 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,37 (m, 1H). ¹³ C: 150,02, 147,95, 142,22, 140,15, 127,34, 125,91, 121,53, 105,42, 46,54 (2x), 26,33, 25,27.
37.03	p. f. 153-155°C	¹ H: 7,94 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,31 (t, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 2,23 (m, 2H), 1,47 (m, 1H), 1,35 (m, 1H). ¹³ C: 156,88, 147,58, 142,32, 139,83,

	127,36, 126,00, 121,61, 72,62, 48,80 (2x), 26,08, 25,00.
--	---

A presente invenção inclui ainda compostos de fórmula (III):



(III)

no qual R² e R³ são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C₁₋₄, óxido de alquilo C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄ ou halogeneto de óxido de alquilo C₁₋₄.

Tipicamente tanto R⁴ como R⁵ são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou cianeto, e preferencialmente são ambos flúor.

Os compostos listados na Tabela 39 são representativos dos compostos de fórmula (III). Os dados que os caracterizam são apresentados na Tabela 40.

Tabela 39

Composto N°	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
39.01	H	H	F	F
39.02	H	H	Cl	Cl
39.03	H	H	Br	Br
39.04	H	H	I	I
39.05	H	H	CN	CN
39.62	7-Cl	H	F	F
39.7	7-CH ₃	H	F	F
39.8	7-F	H	F	F
39.9	6-Br	H	F	F
39.10	6-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F

39.11	7-OCH ₃	8-OCH ₃	F	F
39.12	6-Br	8-Br	F	F

Tabela 38

Composto N°	Dados físicos	RMN, δ (ppm) (CDCl ₃)
39.01	p. f. 99- 101°C	¹ H: 6,94 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,72 (br, 2H, substituível com D ₂ O), 2,01 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). ¹³ C: 147,16, 144,93 (t, J_{C-F} = 277 Hz), 138,50, 130,00, 127,18, 113,94, 110,99, 104,49 (t, $J_{C(9)-F}$ = 25 Hz), 42,62, 38,43, 27,59, 26,78.
39.02	p. f. 136- 137°C	¹ H: 6,96 (t, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, substituível com D ₂ O), 2,06 (m, 2H), 1,37 (m, 2H). ¹³ C: 151,55, 145,97, 138,92, 128,83, 127,49, 114,10, 111,23, 102,71, 47,18, 43,01, 26,70, 25,88.
39.03	p. f. 153- 155°C	¹ H: 6,96 (t, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,62 (br, 2H, substituível com D ₂ O), 2,08 (m, 2H), 1,35 (m, 2H). ¹³ C: 145,61, 139,00, 128,48, 127,50, 114,12, 111,30, 69,89, 49,50, 45,34, 26,42, 25,62.

Foi agora descoberto que compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção possuem, para efeitos práticos, um espectro muito vantajoso de actividades para a protecção de plantas úteis, contra doenças que são causadas por microrganismos fitopatogénicos, como fungos, bactérias ou vírus.

A invenção diz respeito a um método para o controlo ou prevenção da infestação de plantas úteis por microrganismos

fito patogénicos, no qual um composto de fórmula (I) é aplicado como o princípio activo a plantas, a partes delas ou a locais delas. Os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção distinguem-se pela sua excelente actividade a baixas taxas de aplicação, por serem bem tolerados por plantas e por serem ambientalmente seguros. Estes compostos têm propriedades curativas, de prevenção e sistémicas muito úteis e são usados para a protecção de numerosas plantas úteis. Os compostos de fórmula (I) podem ser usados para inibir ou destruir as doenças que ocorrem em plantas ou partes de plantas (frutos, rebentos, folhas, caules, tubérculos, raízes) de diferentes colheitas de plantas úteis, enquanto que ao mesmo tempo protegem as partes das mesmas plantas que crescem mais tarde, e.g. de microrganismos fito patogénicos.

A utilização dos compostos de fórmula (I) enquanto agentes de protecção para o tratamento de material de propagação vegetal, em particular sementes (frutos, tubérculos, grãos) e secções de plantas (e.g. arroz), para a protecção contra infecções fúngicas bem como contra fungos fito patogénicos que existam no solo.

Adicionalmente os compostos de fórmula (I) de acordo com a presente invenção podem ser usados para o controlo de fungos em áreas relacionadas, por exemplo, na protecção de materiais técnicos, incluindo madeiras e produtos técnicos de madeira relacionados, no armazenamento de comida ou na gestão da higienização.

Os compostos de fórmula (I) são, por exemplo, eficazes contra fungos fitopatogénicos das seguintes classes: fungos imperfeitos (e.g. Botrytis, Pyricularia, Helminthosporium, Fusarium, Septoria, Cercospora e Alternaria) e

Basidiomycetes (e.g. *Rhizoctonia*, *Hemileia*, *Puccinia*). Adicionalmente, são também eficazes contra classes de Ascomycetes (e.g. *Venturia* e *Erysiphe*, *Podosphaera*, *Monilinia*, *Uncinula*) e classes de Oomycetes (e.g. *Phytophthora*, *Pythium*, *Plasmopara*). Foi observada uma boa actividade contra a ferrugem asiática dos grãos de soja (*Phakospora pachyrhizi*). Foi também observada boa actividade contra doenças de ferrugem, como *Puccinia recondita* spp. Adicionalmente, os compostos novos de fórmula (I) são eficazes contra bactérias fitopatogénicas e vírus (e.g. Contra *Xanthomonas* spp, *Pseudomonas* spp, *Erwinia amylovora*, bem como contra o vírus do mosaico do tabaco).

No âmbito da presente invenção, plantas úteis a serem protegidas incluem tipicamente as seguintes espécies de plantas: cereais (trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho, sorgo e espécies relacionadas); beterraba (beterraba sacarina e beterraba de ração); pomes, drupas e frutos moles (maças, peras, ameixas, pêssegos, amêndoas, cerejas, morangos, framboesas e amoras); plantas leguminosas (feijões, lentilhas, ervilhas, grãos de soja); oleaginosas (colza, mostarda, papoila, azeitonas, girassóis, cocos, plantas de óleo de rícino, grãos de cacau, amendoins); plantas de pepino (abóboras, pepinos, melões); plantas fibrosas (algodão, linho, cânhamo, juta); citrinos (laranjas, limões, toranjas, tangerinas); vegetais (espinafre, alface, espargos, couves, cenouras, cebolas, tomates, batatas, pimentos); lauraceae (abacate, canela, cânfora) ou plantas como tabaco, frutos secos, cafeeiro, beringeleira, cana de açúcar, chá, pimenta, vinha, lúpulo, bananeira e plantas da borracha, bem como plantas ornamentais.

Entende-se com o termo "planta útil" como incluindo também plantas úteis que tenham sido tornadas tolerantes a herbicidas como bromoxinilo ou a classes de herbicidas (como por exemplo, inibidores de HPPD, inibidores de ALS, por exemplo primisulfurona, prosulfurona e trifloxisulfurona, inibidores de EPSPS (síntase de 5-enol-pirovil-shikimato-3-fosfato), inibidores de GS (síntase de glutamina) ou inibidores de PPO (oxidase de protoporfirinogénio)) como resultado de métodos de reprodução normais ou engenharia genética. Um exemplo de uma colheita que tenha sido tornada tolerante a imidazolinonas, e.g. Imazamox, por métodos convencionais de reprodução (mutagénesis) é colza de verão Clearfield® (Canola). Exemplos de colheitas que tenham sido tornadas tolerantes a herbicidas ou classes de herbicidas por métodos de engenharia genética incluem variedades de milho, resistentes a glifosato e resistentes a glufosinato, comercialmente disponíveis sob a designação comercial de RoundupReady®, Herculex I® e LibertyLink®.

O termo "plantas úteis" é para ser entendido como incluindo também plantas úteis que tenham sido transformadas pela utilização de técnicas de DNA recombinante, de forma a que sejam capazes de sintetizar uma ou mais toxinas de actividade selectiva, como as que são conhecidas, por exemplo, de bactérias produtoras de toxinas, especialmente aquelas do género Bacillus.

O termo "plantas úteis" é para também ser entendido como incluindo plantas úteis, as quais tenham sido transformadas com o recurso à utilização de técnicas DNA recombinante de forma a que sejam capazes de sintetizar substâncias antipatogénicas com acção selectiva, como, por exemplo, as assim chamadas "proteínas relacionadas com a patogénese"

(PRPs, ver e.g. EP-A-0 392 225). Exemplos de tais substâncias antipatogênicas e plantas transgênicas capazes de sintetizar tais substâncias antipatogênicas são conhecidas e descritas, por exemplo, em EP-A-0 392 225, WO 95/33818, e EP-A-0 353 191. Os métodos para a produção de tais plantas transgênicas são geralmente conhecidos de alguém conhecedor do ofício e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima.

Com o termo "locais" de uma planta útil utilizado nesta patente, pretende-se incluir o local onde a planta útil está a crescer, onde os materiais de propagação vegetativa das plantas são colhidos ou onde os materiais de propagação vegetativa das plantas úteis serão colocados no solo. Um exemplo para tal "local" é o campo onde as colheitas crescem.

O termo "material de propagação vegetativa das plantas" é entendido por denominar partes generativas da planta, como sementes, as quais podem ser usadas para a sua multiplicação, e material vegetativo, como secções ou tubérculos, por exemplo, batatas. Podem também ser mencionados por exemplo sementes (no seu sentido restrito), raízes, frutos, tubérculos, bolbos, rizomas e partes de plantas. Plantas germinadas e plantas jovens, as quais são transplantadas após a germinação ou após emergirem do solo, podem também ser mencionadas. Estas plantas jovens podem ser protegidas antes da transplantação por um tratamento total ou parcial por imersão. Preferencialmente o "material de propagação vegetativa das plantas" é entendido como designar sementes.

Os compostos de fórmula (I) podem ser usados na sua forma não modificada ou, preferencialmente em conjunto com

excipientes ou adjuvantes convencionalmente empregues na arte de formulação.

Por esse motivo, a presente invenção diz também respeito a composições para o controlo e protecção contra microrganismos fitopatogénicos, compreendendo um composto de fórmula (I) e um excipiente inerte, e um método para o controlo ou prevenção da infestação de plantas úteis por parte de microrganismos fitopatogénicos, nos quais uma composição, contendo um composto de fórmula (I) como princípio activo e um excipiente inerte, é aplicado às plantas, a partes delas ou a locais delas.

Para este fim, compostos de fórmula (I) e excipientes inertes são convenientemente formulados de forma conhecida em emulsionantes concentrados, pastas de cobertura, soluções directamente pulverizáveis ou em forma diluída, emulsões diluídas, pós hidratáveis, pós solúveis, poeiras, granulados, e também encapsulações, e.g. em substâncias poliméricas. Como sucede com o tipo de composições, também os métodos de aplicação, como pulverização, atomização, empoeiramento, dispersão, cobertura ou decantação, são escolhidos de acordo com os objectivos pretendidos e as circunstâncias prevalentes. As composições podem também conter adjuvantes adicionais tais como estabilizadores, agentes anti-espuma, reguladores de viscosidade, agentes colantes ou de adesão, bem como fertilizadores, dadores de micronutrientes ou outras formulações para obter os efeitos especiais.

Os excipientes adequados e adjuvantes podem ser sólidos ou líquidos e são substâncias úteis na tecnologia de formulação, e.g. substâncias minerais naturais ou regeneradas, solventes, dispersores, agentes de

humidificação, aderentes, espessantes, colantes ou fertilizantes. Tais excipientes estão descritos, por exemplo, em WO 97/33890.

Os compostos de fórmula (I) ou composições, contendo um composto de fórmula (I) como princípio activo e um excipiente inerte, podem ser aplicados a um local da planta ou à planta a ser tratada, simultaneamente ou em sequência, com outros compostos. Estes compostos adicionais podem ser e.g. fertilizantes ou dadores de micronutrientes ou outras preparações que influenciem o crescimento das plantas. Podem também ser herbicidas selectivos, bem como insecticidas, fungicidas, bactericidas, nematodocidas, moluscicidas ou misturas de várias destas preparações, se desejado e em conjunto com excipientes adicionais, actuantes de superfície ou adjuvantes que promovam a aplicação, normalmente aplicados na arte de formulação.

Um método preferido de aplicação de um composto de fórmula (I), ou uma composição, contendo um composto de fórmula (I) como princípio activo e um excipiente inerte, é a aplicação foliar. A frequência da aplicação e a taxa de aplicação irão depender do risco de infestação pelo patogénio correspondente. Contudo, os compostos de fórmula (I) podem também penetrar na planta através das raízes, via o solo (acção sistémica) pelo ensopamento do local da planta com a formulação líquida, ou pela aplicação dos compostos na sua forma sólida ao solo, e.g. na forma granular (aplicação ao solo). Em culturas de arroz aquático, tais granulados podem ser aplicados ao campo de arroz inundado. Os compostos de fórmula (I) podem também ser aplicados a sementes (cobertura) pela impregnação das sementes ou tubérculos tanto com uma formulação líquida do fungicida ou cobrindo-os com uma formulação sólida.

Uma formulação, i.e., uma composição contendo um composto de fórmula (I) e, se desejado, um adjuvante sólido ou líquido, é preparada de forma conhecida, tipicamente por se mistura intimamente e/ou macerar o composto com extensores, por exemplo solventes, excipientes sólidos e, opcionalmente, compostos de actuação de superfície.

As formulações agroquímicas conterão normalmente desde 0,1 a 99% por peso, preferencialmente desde 0,1% a 95% por peso, do composto de fórmula (I), 99,9% a 1% por peso, preferencialmente de 99,8% a 5% por peso, de um adjuvante sólido ou líquido, e de 0 a 25% por peso, preferencialmente entre 0,1% e 25% por peso de um composto de actuação de superfície.

Apesar de ser preferível de formular produtos comerciais sob a forma concentrada, o utilizador final usará normalmente formulações diluídas.

Taxas de aplicação vantajosas situam-se normalmente entre 5g e 2kg de princípio activo (p.a.) por hectare (ha), preferencialmente entre 10kg a 1kg p.a./ha, sendo a forma preferencial de 20g a 600g p.a./ha. Quando usado como agente ensopador de sementes, as taxas de aplicação convenientes são de 10mg a 1g de princípio activo por kg de sementes. A taxa de aplicação para a acção desejada pode ser determinada por experiências. Esta irá depender por exemplo do tipo de acção, do estado de desenvolvimento da planta útil e da aplicação (local, calendarização, método de aplicação) e pode, de acordo com estes parâmetros, variar entre limites amplos.

Os compostos de fórmula (I), ou um sal farmacêutico dos mesmos, descritos acima, podem também ter um espectro

vantajoso de actividades no tratamento e/ou prevenção de infecção microbiana num animal.

"Animal" pode ser qualquer animal, por exemplo, insecto, mamífero, réptil, peixe, anfíbio, preferencialmente mamífero e especialmente preferível humano. "Tratamento" significa a utilização num animal, o qual tem uma infecção microbiana de forma a reduzir ou atrasar ou impedir o aumento ou disseminação da infecção, ou reduzir a infecção ou curar a infecção.

"Prevenção" significa o uso num animal o qual não apresenta sinais aparentes de infecção microbiana de forma a prevenir qualquer infecção futura, ou reduzir ou atrasar o aumento ou disseminação de qualquer futura infecção.

De acordo com a presente invenção é fornecido a utilização de um composto de fórmula (I) no fabrico de um medicamento para uso no tratamento e/ou prevenção de infecções microbianas num animal. É também descrita a utilização de um composto de fórmula (I) como um agente farmacêutico. É também descrita a utilização de um composto de fórmula (I) como um agente antimicrobiano no tratamento de um animal.

De acordo com a presente invenção é também fornecida uma composição farmacêutica contendo como princípio activo um composto de fórmula (I), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um diluente ou excipiente farmacêuticamente aceitável. Esta composição pode ser usada para o tratamento e/ou prevenção de infecções antimicrobianas num animal. Esta composição farmacêutica pode ser formulada de forma aceitável para administração oral, como em comprimidos, drageias, cápsulas duras, suspensões aquosas, suspensões oleosas, emulsões, pós dispersáveis, grânulos dispersáveis, xaropes e elixires. Alternativamente esta composição farmacêutica pode ser

formulada para aplicação tópica, como em pulverizador, um creme ou loção. Alternativamente esta composição farmacêutica pode ser aplicada de forma parentérica, por exemplo, por injeção. Alternativamente esta composição farmacêutica pode ser sob a forma inalável, como um nebulizante de aerossol.

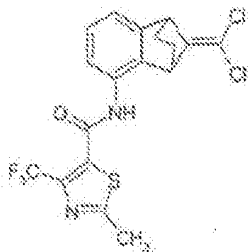
Os compostos de fórmula (I) podem ser eficazes contra várias espécies microbianas capazes de causar infecções microbianas num animal. Exemplos de tais espécies microbianas são as causadoras de Aspergiloses como *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans* e *A. niger*; as causadoras de Blastomicoses como *Blastomyces dermatitidis*; as causadoras de Candidíase como *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. lusitaniae*; as causadoras de Coccidioidomicoses como *Coccidioides immitis*; as causadoras de Criptococoses como *Cryptococcus neoformans*; as causadoras de Histoplasmoses como *Histoplasma capsulatum* e as causadoras de Zigomicoses como *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus arrhizus*. Exemplos adicionais são *Fusarium* spp como *Fusarium oxysporum* e *Fusarium solani* e *Scedosporium* Spp como *Scedosporium apiospermum* e *Scedosporium prolificans*. Exemplos ainda adicionais são *Microsporium* Spp, *Trichophyton* Spp, *Epidermophyton* Spp, *Mucor* Spp, *Sporothrix* Spp, *Phialophora* Spp, *Cladosporium* Spp, *Petriellidium* Spp, *Paracoccidioides* Spp e *Histoplasma* Spp.

Os exemplos não limitantes seguintes ilustram a invenção acima descrita com mais detalhe.

Exemplo 1

Este exemplo ilustra a preparação de 2-metilo-4-trifluorometilo-tiazol-5-ácido carboxílico (9-

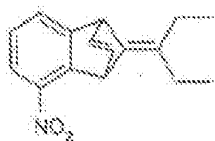
diclorometilideno-benzonorborneno-5-ilo)amida (Composto n° 20.01)



9-diclorometilideno-5-amino-benzonorborneno (175mg, 0,73 mmol), 2-metilo-4-trifluorometilo-tiazol-5-ácido carboxílico (162 mg, 0,77 mmol, 1,05 eq.) e trietilamina (184 mg, 1,8 mmol, 2,5 eq.) são reagidos com bis-(2-oxo-3-oxazolidinilo)-cloreto de ácido fosfínico (278 mg, 1,09 mmol, 1,5 eq.) em diclorometano (10mL) a 25°C durante 20 horas. A mistura de reacção em etilacetato é lavada sucessivamente com água e uma solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio, evaporada e purificada em gel de sílica (etilacetato-hexano-(1:2) para dar 250mg de cristais incolores (p.f. 136-139°C).

Exemplo 2 (referência)

Este exemplo ilustra a preparação de 9-(3-pentilideno)-5-nitro-benzonorbornadieno (Composto n° 32.01):



A uma solução bem misturada de isopentilonitrito (2,31 mL, 1,3 eq.) em dimetóxi-etano (50mL) a 58°C é adicionada gota a gota uma mistura de ácido 6-nitroantranílico (2,76 g, 1 eq.) e 6,6-dietilfulveno (6,45 g a um grau de pureza de 79%, 2,5 eq.) dissolvidos em 25 mL de dimetóxi-etano, no espaço de 8 minutos enquanto a temperatura se elevou até 67°C. Após 30 minutos a mistura de reacção escura foi evaporada e purificada em gel de sílica em hexano-etil

acetato (20:1) para originar 3,02g (78%) do produto desejado como um óleo que solidificou à temperatura ambiente (p.f. 60-61°C).

Exemplo 3 (Referência)

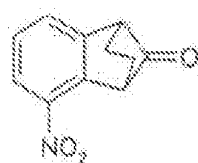
Este exemplo ilustra a preparação de 9-(3-pentilideno)-5-nitro-benzonorborneno (Composto n° 34.01):



O composto 32.01 (7,97 g preparados como descrito no exemplo 2) em THF (70 mL) foi hidrogenado a 20°C na presença de Rh(PPh₃)₃Cl (catalisador de *Wilkinson*; 0,8 g). A reacção parou após a adição de um equivalente de hidrogénio. Evaporação e filtração da reacção crua em gel de sílica em etil acetato-hexano (100:2) deu origem ao produto desejado como um óleo (7,90 g) o qual solidificou permanecendo a temperatura ambiente (p.f. 69-56°C).

Exemplo 4 (Referência)

Este exemplo ilustra a preparação de 9-oxo-5-nitrobenzonorborneno (Composto n° 36.01):

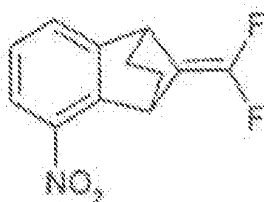


O composto 34.01 (7,0 g, 27,2 mmol; preparado como descrito no exemplo 3) dissolvido em diclorometano (300 mL) e metanol (5 mL) foi ozonizado (2,8 L O₂/min, 100 Watt, correspondendo a 9,7 g O₃/h) a -70°C até que uma cor azul persistente foi observada (após aproximadamente 15 minutos). A mistura de reacção foi inundada com gás de azoto. Foi adicionada trifenilfosfina (8,4 g, 32,03 mmol,

1,18 eq.) e foi permitido que a temperatura subisse até 20-25°C. Após evaporação do solvente o resíduo foi purificado em gel de sílica em hexano-EtOAc-3:1 para dar origem 5,2 g do composto 36.01 (p..f. 112-114°C).

Exemplo 5

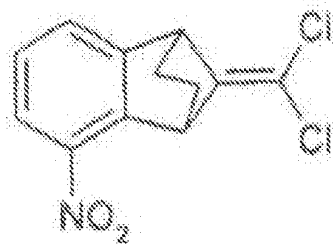
Este exemplo ilustra a preparação de 9-difluorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto n° 37.01):



A uma solução de dibromodifluorometano (6,30 g, 30 mmol) a 0°C em THF (50 mL) foi adicionado tris-(dimetilamino)-fosfano (10,1 g a 97%, equivalente a 11,2 mL, 60 mmol) em THF (30 mL) no espaço de 20 minutos. À suspensão resultante, após agitação durante 1 hora à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de 9-oxo-5-nitro-benzorborneno (composto 36.01) (6,10 g, 30 mmol; preparados como o descrito no exemplo 4) em THF (20 mL) gota a gota no espaço de 25 minutos, seguido de agitação durante 21 horas. A suspensão foi deitada em água gelada e extraída com etilacetato. A purificação em gel de sílica em etilacetato-hexano (1:4) resultou em 4,675 g do composto 37.01 (p.f. 99-101°C).

Exemplo 6

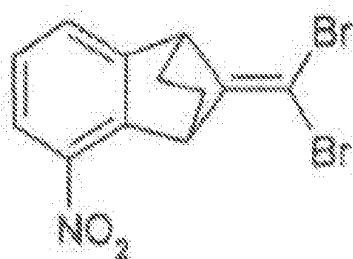
Este exemplo ilustra a preparação de 2,9-diclorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto n° 37.02)



Tetracloroeto de carbono seco (5,9 g, 33 mmol) foi reagido com trifenilfosfina (14,46 g, 55,1 mmol) em diclorometano (30 mL) à temperatura ambiente durante 1 hora. 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Composto 36.01) (5,60 g, 27,56 mmol; preparados como descrito no exemplo 4) em diclorometano (10 mL) foi adicionado gota a gota e agitados durante 20 horas à temperatura ambiente. Após o trabalho aquoso (água gelada) e a extracção com diclorometano, o produto cru foi purificado em gel de sílica em etil acetato-hexano-(1:4) para obter o composto 37.02 desejado (1,83 g; p.f. 136-137°C). Algum material inicial (4,06 g) foi recuperado.

Exemplo 7

Este exemplo ilustra a preparação de 3,9-dibromometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto n° 37.03)

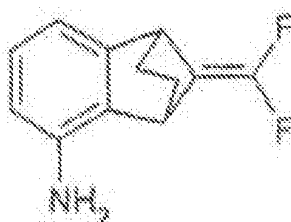


Tetrabrometo de carbono (4,66 g a 98%, 13,8 mmol) foi reagido sob agitação com trifenilfosfina (7,23 g, 27,6 mmol) em diclorometano (50 mL) durante 50 minutos à temperatura ambiente. Foi adicionado 9-oxo-5-nitro-benzonorborneno (Composto 36.01) (2,8 g, 13,8 mmol; preparados como descrito no exemplo 4) em diclorometano (10 mL) gota a gota e agitados durante a noite à temperatura ambiente. Foi efectuado trabalho aquoso (água gelada) e

extracção com diclorometano seguidas de cromatografia em coluna (etilacetato-hexano-(1:9) do produto cru resultou no produto desejado, o composto 37.03 (2,1 g; p.f. 153-155°C).

Exemplo 8

Este exemplo ilustra a preparação de 9-difluorometilideno-5-amino-benzonorborneno (Composto n° 39.01)



9-difluorometilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto 37.01) (3,0 g, 12,65 mmol; preparados como descrito no exemplo 5) numa mistura em THF (25 mL) e 5% ácido acético aquoso (8 mL) é reagido com pó de ferros (um total de 6,29 g) a uma temperatura de refluxo, adicionados em 3 porções durante 4 horas, durante 22 horas. A mistura de reacção, após filtração através de Hyflo® e trabalho aquoso em éter, foi purificado em gel de sílica em etil acetato-hexano-(1:4) para originar a desejada anilina de composto 39.01 (2,06 g).

Exemplo 9 (Referência)

Este exemplo ilustra a preparação de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorbornadieno (Composto n° 32.02)

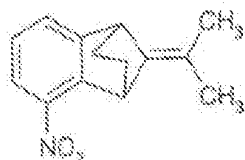


Uma mistura de 110,4 g de ácido 6-nitroantranílico (0,6 mol) e 98,5 g 6,6-dimetilfulveno (1,5 equivalentes) em 700 mL dimetóxi-etano foi adicionado gota a gota a uma solução

de 96,3 g *t*-butilnitrito (1,4 equivalentes) em 2 litros 1,2-dimetóxi-etano a 72°C sob uma atmosfera de azoto. Houve a formação de gás e a temperatura subiu até 79°C. A formação de gás parou ao fim de 30 minutos. A mistura de reacção foi agitada durante 3 horas e então arrefecidas até à temperatura ambiente. A mistura de reacção foi evaporada e purificada em gel de sílica em hexano-etilacetato (95:5) para dar 76,7 g do produto desejado, como cristais amarelos (p.f. 94-95°C). ¹H-RMN (CDCl₃), ppm: 7,70 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,99 (m, 2H), 5,34 (brd s, 1H), 4,47 (brd s, 1H), 1,57 (2 d, 6H). ¹³C-RMN (CDCl₃), ppm: 159,83, 154,30, 147,33, 144,12, 142,89, 141,93, 125,23 (2x), 119,32, 105,68, 50,51, 50,44, 19,05, 18,90.

Exemplo 10 (Referência)

Este exemplo ilustra a preparação de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorborneno (Composto n° 34.02):



49,0 g de 9-isopropilideno-5-nitro-benzonorbornadieno (composto n° 32.02) foram dissolvidos em 500 mL de tetrehidrofurano e hidrogenados a 20°C na presença de 5 g Rh(PPh₃)₃Cl (catalizador de *Wilkinson*). A reacção parou após a adição de 1 equivalente de hidrogénio (após 2,5 horas). Evaporação e filtração do produto cru em gel de sílica em etil acetato:hexano-(1:6), seguida de trituração em hexano originou 48,3 g do produto desejado na sua forma sólida (rendimento: 98%; p.f. 88-89°C).

Exemplos de formulação para compostos de fórmula (I):

Exemplo F-1.1 a F-1.3: emulsionantes concentrados

Componentes	F-1.1	F-1.2	F-1.3
Composto das tabelas 1 a 30	25%	40%	50%
Dodecilbenzenosulfonato de sódio	5%	8%	6%
Éter de polietilino glicol de óleo de rícino (36 mol de unidades de etilenóxido)	5%	-	-
Éter de tributilfenolpolietileno gicol (30 mol de unidades de etilenóxido)	-	12%	4%
ciclohexanona	-	15%	20%
Mistura de xileno	65%	25%	20%

Emulsões de qualquer concentração desejável podem ser preparados por diluição de tais concentrados com água.

Exemplo F-2: emulsionantes concentrados

Componentes	F-2
Composto das tabelas 1 a 30	10%
Éter de octilfenolpolietilenoglicol (4 a 5 mol de unidades de etilenóxido)	3%
dodecilbenzenosulfonate	3%
Éter de poliglicol de óleo de rícino (36 mol de unidades de etilenóxido)	4%
ciclohexanona	30%
Mistura de xileno	50%

Emulsões de qualquer concentração desejada pode ser preparada por diluição de tais concentrados com água.

Exemplos F-3.1 a F-3.4: Soluções

Compostos	F-3.1	F-3.2	F-3.3	F-3.4
Compostos das tabelas 1 a 30	80%	10%	5%	95%
Éter de propilenoglicol monometílico	20%	-	-	-
Polietilenoglicol (massa molecular relativa: 400 unidades de massa atômica)	-	70%	-	-
N-metilpirrolida-2-ona	-	20%	-	-
Óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
Benzina (intervalo de evaporação: 160-190°C)	-	-	94%	-

As soluções são adequadas para utilização sob a forma de micro gotas.

Exemplos F-4.1 a F-4.4: Granulados

Compostos	F-4.1	F-4.2	F-4.3	F-4.4
Compostos das tabelas 1 a 30	5%	10%	8%	21%
caulino	94%	-	79%	54%
Ácido silicílico altamente disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

O novo composto é dissolvido em diclorometano, a solução é pulverizada no excipiente e o solvente é então removido por destilação sob vácuo.

Exemplo F-5.1 e F-5.2: Pós

Compostos	F-5.1	F-5.2
Compostos das tabelas 1 a 30	2%	5%
Ácido silicílico altamente disperso	1%	5%
talco	97%	-
caulino	-	90%

Os pós prontos a usar são obtidos por mistura íntima de todos os componentes.

Exemplo F-6.1 a F-6.3: pós hidratáveis

Compostos	F-6.1	F-6.2	F-6.3
Compostos das tabelas 1 a 30	25%	50%	75%
Lenhinasulfonato de sódio	5%	5%	-
Laurilsulfato de sódio	3%	-	5%
Diisobutilonaftaleno sulfonato de sódio	-	6%	10%
Éter de octilfenolpolietileno glicol (7 a 8 mol de unidades de etilenóxido)	-	2%	-
Ácido silicílico altamente disperso	5%	10%	10%
caulino	62%	27%	-

Todos os componentes são misturados e a mistura é extensamente macerada, num moinho aceitável para dar pós hidratáveis os quais podem ser diluídos com água em suspensões de qualquer concentração desejada.

Exemplo F7: Fluxo concentrado para o tratamento de sementes

compostos de Tabelas 1 a 30	40%
propilenoglicol	5%
copolímero butanol PO/EO	2%
tristirenofenóis com 10-20 moles EO	2%
1,2-benzisotiazolina-3-ona	
(na forma de uma solução de 20% em água)	0,5%
sal de monoazo-pigmento de cálcio	5%
óleo de silicone	
(na forma de uma emulsão 75% em água)	0,2%
água	45,3%

O princípio activo finamente macerado é intimamente misturado com os adjuvantes, originando uma suspensão concentrada da qual podem ser obtidas suspensões de qualquer diluição desejada, por diluição com água. Usando tais diluições, as plantas vivas bem como o material de propagação vegetativa podem ser tratadas e protegidas contra a infestação por microrganismos, por pulverização, decantação ou imersão.

Exemplos Biológicos: Acções FungicidasExemplo B-1: Acção contra *Puccinia recondita* / trigo (ferrugem castanha no trigo)

Plantas de trigo de 1 semana de idade da variedade de cultivo Arina são tratadas com uma formulação do composto teste (0,02% princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de trigo foram inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (1×10^5 uredosporos/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 2 dias a 20°C e 95% de humidade relativa, as plantas são mantidas numa estufa durante 8 dias a 20°C e a 60% de humidade relativa. A incidência da

doença é avaliada 10 dias após a inoculação.

Compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 mostram boa actividade neste teste (<20% infestação).

Exemplo B-2: Acção contra *Podosphaera leucotricha* / maçã (oídio pulverulento na maçã)

Rebentos de maçã com 5 semanas de idade da variedade de cultivo McIntosh são tratados com uma formulação do composto teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de macieira são inoculadas por agitação de plantas de macieira infectadas com oídio pulverulento sobre as plantas de teste. Após o período de incubação de 12 dias a 22°C e 60% de humidade relativa, sob um regime de iluminação de 14/10 horas (luz/escurecimento) é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11, exibem cada um uma forte eficácia (<20% de infestação).

Exemplo B-3: Acção contra *Venturia inaequalis* / maçã (escara na maçã).

Rebentos de maçã de 4 semanas de idade da variedade de cultivo McIntosh são tratados com uma formulação de um composto teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de macieira são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (4×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% de humidade relativa, as plantas são colocadas durante 4 dias a 21°C e 60% de humidade relativa numa estufa. Após um período de incubação adicional de 4 dias a 21°C e 95% de humidade relativa, é avaliada a incidência de doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, uma eficácia forte (<20% de infestação).

Exemplo B-4: Acção contra Erysiphe graminis / cevada (oídio pulverulento na cevada)

Plantas de cevada com uma semana de idade da variedade de cultivo Regina são tratadas com uma formulação de um composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de cevada são inoculadas pela agitação de plantas infectadas com oídio pulverulento sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 6 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 60% de humidade relativa numa estufa, é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11, exibem, cada um, uma forte eficácia (<20% de infestação).

Exemplo B-5: Acção contra Botrytis cinerea / uva (Botrytis em uvas)

Rebentos de vinha com 5 semanas de idade da variedade de cultivo Gutedel são tratados com uma formulação de um composto de teste (0,02% do princípio activo) numa câmara de vaporização. Dois dias após a aplicação, as plantas de vinha são inoculadas por vaporização de uma suspensão em esporos (1×10^6 conídios/mL) nas plantas de teste. Após o período de incubação de 4 dias a 21°C e 95% de humidade relativa numa estufa é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11

exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% de incidência de doença).

Exemplo B-6: Acção contra Botrytis cinerea / tomate (Botrytis em tomates)

Plantas de tomate com 4 semanas de idade da variedade de cultivo Roter Gnom, são tratadas com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Dois dias após a aplicação, as plantas de tomate são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (1×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 20°C e 95% de humidade relativa numa câmara de crescimento, é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-7: Acção contra Septoria nodorum / trigo (mancha de Septoria nas folhas de trigo)

Plantas de trigo com uma semana de idade da variedade de cultivo Arina são tratadas com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de trigo são inoculadas pela vaporização de uma suspensão de esporos (5×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de um dia a 20°C e 95% de humidade relativa, as plantas são mantidas durante 10 dias a 20°C e 60% de humidade relativa numa estufa. A incidência da doença é avaliada 11 dias após a inoculação.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01,

13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-8: Acção contra Helminthosporium teres / cevada (praga da necrose de cevada)

Plantas de cevada com uma semana de idade da variedade de cultivo Regina são tratadas com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Dois dias após a aplicação, as plantas de cevada são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (3×10^4 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 4 dias a 20°C e uma humidade relativa de 95% numa estufa, é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, uma boa actividade neste teste (<20% de incidência de doença).

Exemplo B-9: Acção contra Alternaria solani / tomate (praga pinta preta do tomate)

Plantas de tomate de quatro semanas de idade de variedade de cultivo Roter Gnom são tratadas com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Dois dias após a aplicação, as plantas de tomate são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (2×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após o período de incubação de 3 dias a 20°C e 95% de humidade relativa numa câmara de crescimento, é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01,

13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<20% incidência da doença).

Exemplo B-10: Acção contra Uncinula necator / uva (oídio pulverulento em uvas)

Rebentos de vinha de 5 semanas de idade da variedade de cultivo Gutedel são tratados com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, as plantas de vinha são inoculadas por agitação de plantas infectadas com oídio pulverulento de uvas sobre as plantas de teste. Após um período de incubação de 7 dias a 26°C e a 60% de humidade relativa sob um regime de luz de 14/10 horas (iluminação/escuridão) é avaliada a incidência da doença.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<20% incidência da doença).

Exemplo B-11: Acção sistémica contra Erysiphe graminis / cevada (oídio pulverulento em cevada) (teste de bolsa)

A formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo) é aplicado numa bolsa a qual é previamente equipada com um filtro de papel. Após a aplicação as sementes de cevada (de variedade de cultivo Express) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas a 23°C/18°C (dia/noite) e a uma humidade relativa de 80%. Uma semana após a colheita, as plantas de cevada são inoculadas por agitação sobre as plantas de teste de plantas de infectadas por oídio pulverulento. A eficácia de cada composto de teste é usada como um

indicador para actividade sistémica.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-12: Acção contra Fusarium culmorum / trigo (praga das escaras de Fusarium na cabeça de trigo) (teste de bolsa)

Uma suspensão de conídios de *F. culmorum* (7×10^5 conídios/mL) é misturada com uma formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo). A mistura é aplicada a uma bolsa a qual foi previamente equipada com um papel de filtro. Após a aplicação as sementes de trigo (variedade de cultivo Orestis) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas durante 11 dias a cerca de 10-18°C e a 100% de humidade relativa, com um período de iluminação diária de 14 horas. A avaliação é feita pela aferição do grau de incidência de doença na forma de lesões castanhas nas raízes.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-13: Acção contra Gaeumannomyces graminis / trigo (leva tudo em trigo) (teste em bolsa)

Uma quantidade definida de micélio de *G. graminis* é misturada com água. A formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo) é adicionada à suspensão de micélio. A mistura é aplicada a uma bolsa a qual foi preparada previamente com um papel de filtro. Após a aplicação, as sementes de trigo (variedade de cultivo

Orestis) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas durante 14 dias a 18°C/16°C (dia/noite) e a uma humidade relativa de 80% com um fotoperíodo diário de 14 horas. A avaliação é feita pela aferição do grau de acastanhado das raízes.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-14: Acção contra Puccinia recondita / trigo (ferrugem castanha no trigo) (teste de bolsa)

A formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo) é aplicada a uma bolsa a qual foi previamente equipada com um papel de filtro. Após a aplicação, sementes de trigo (variedade de cultivo Arina) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas a 23°C/18°C (dia/noite) e a 80% de humidade relativa. Uma semana após a colheita, as plantas de trigo são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (1×10^5 uredosporos/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 1 dia a 23°C e a 95% de humidade relativa, as plantas são mantidas durante 9 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e 80% de humidade relativa. A incidência de doença é aferida 10 dias após a inoculação. A eficácia de cada composto teste é usada como um indicador da actividade sistémica.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-15: Acção contra Rhizoctonia solani / arroz (praga das bainhas no arroz) (teste em bolsa)

Uma quantidade definida de micélio de *R. solani* é misturada com água. A formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo) é adicionada à suspensão de micélio. A mistura é aplicada a uma bolsa, a qual é previamente equipada com um papel de filtro. Após a aplicação, sementes de arroz (variedade de cultivo Koshihikari) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas durante 10 dias a 23°C/21°C (dia/noite) e a 100% de humidade relativa, com um fotoperíodo diário de 14 horas. A avaliação é feita pela aferição do grau de ocorrência de doença sob a forma de lesões castanhas nas raízes.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-16: Acção contra Septoria nodorum / trigo (pintas foliares de Septoria em trigo) (teste em bolsa)

A formulação do composto de teste (0,002% de princípio activo) é aplicada a uma bolsa, a qual é previamente equipada com um papel de filtro. Após a aplicação, sementes de trigo (variedade de cultivo Arina) são colhidas na fenda superior do papel de filtro. As bolsas preparadas são então incubadas a 23°C/18°C (dia/noite) e a uma humidade relativa de 80%. Uma semana após a colheita, as plantas de trigo são inoculadas por pulverização de uma suspensão de esporos (5×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de um dia a 23°C e 95% de humidade relativa, as plantas são mantidas durante 9 dias a 20°C/18°C (dia/noite) e a 80% de humidade relativa. A incidência de

doença é aferida 8 dias após a inoculação. A eficácia de cada composto de teste é usada como um indicador da actividade sistémica.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 exibem cada um, boa actividade neste teste (<50% incidência da doença).

Exemplo B-17: Acção contra Septoria tritici / trigo (pinta foliar de Septoria em trigo)

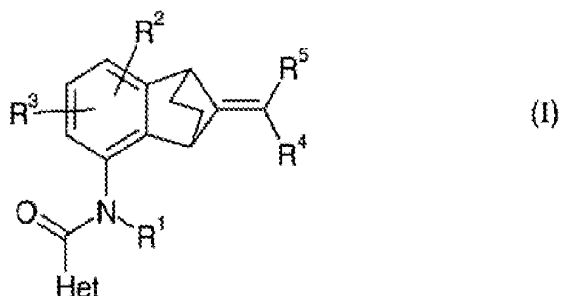
Plantas de trigo com duas semanas de idade da variedade de cultivo Riband são tratadas com uma formulação do composto de teste (0,02% de princípio activo) numa câmara de vaporização. Um dia após a aplicação, plantas de trigo são inoculadas por vaporização de uma suspensão de esporos (10×10^5 conídios/mL) nas plantas de teste. Após um período de incubação de 1 dia a 23°C e a 95% de humidade relativa, as plantas são mantidas durante 16 dias a 23°C e 60% de humidade relativa numa estufa. A incidência da doença foi determinada 18 dias após a inoculação.

Os compostos 1.01, 1.06, 1.11, 12.01, 12.06, 12.11, 13.01, 13.06, 13.11, 20.01, 20.06, 20.11, 27.01, 27.06 e 27.11 mostram cada um, uma boa actividade neste teste (<20% incidência da doença).

Lisboa, 13 de Janeiro de 2011

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula (I)



no qual Het é um anel heterocíclico de 5- ou 6- membros, contendo de um a três heteroátomos, cada qual independentemente escolhido de entre oxigénio, azoto e enxofre, sendo o anel substituído pelos grupos R^6 , R^7 e R^8 ; R^1 é hidrogénio, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} , alquilóxido C_{1-4} , halogeneto de alquilóxido C_{1-4} , $CH_2C\equiv CR^9$, $CH_2CR^{10}=CHR^{11}$, $CH=C=CH_2$ ou COR^{12} ; R^2 e R^3 são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , alquilóxido C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou halogeneto de alquilóxido C_{1-4} ; R^4 e R^5 são ambos Flúor, Cloro, Bromo, Iodo ou Cianeto; R^6 , R^7 e R^8 são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, cianeto, nitro, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} , alquilóxido C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), halogeneto de alquilóxido C_{1-4} alquilo (C_{1-4}) ou halogeneto de alquilóxido C_{1-4} , desde que pelo menos um dos R^6 , R^7 e R^8 não seja hidrogénio; R^9 , R^{10} e R^{11} são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C_{1-4} , halogeneto de alquilo C_{1-4} ou alquilóxido C_{1-4} alquilo (C_{1-4}); e R^{12} é hidrogénio, alquilo C_{1-6} , halogeneto de alquilo C_{1-6} , alquilóxido C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), tioalquilo C_{1-4} alquilo (C_{1-4}), alquilóxido C_{1-4} or arilo.

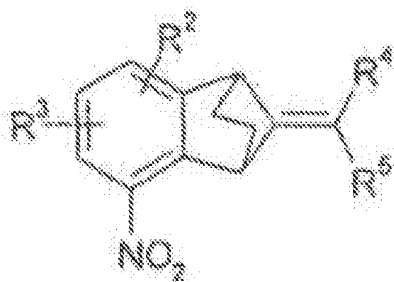
2. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, no qual R^4 e R^5 são ambos fluoreto.

3. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, no qual Het é um 2- C_{1-4} alquilo-4- C_{1-4} -halogeneto de alquilo tiazol-5-ilo, 2-halogeneto de pirida-3-ilo, 1- C_{1-4} alquilo-4- C_{1-4} -halogeneto de alquilo pirrolo-3-ilo, 1- C_{1-4} alquilo-3- C_{1-4} halogeneto de alquilo pirazol-4-ilo ou 1- C_{1-4} alquilo-3- C_{1-4} -halogeneto de alquilpirazol-4-ilo; R^1 , R^2 e R^3 são todos hidrogénio; e R^4 e R^5 são ambos halogeneto.

4. Um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação I no qual Het é um 2-metilo-4-trifluorometilotiazol-5-ilo, 2-cloropirida-3-ilo, 1-metilo-4-trifluorometilopirrolo-3-ilo, 1-metil-3-trifluorometilopirazol-4-ilo ou 1-metil-3-difluorometilopirazol-4-ilo; R^1 , R^2 e R^3 são todos hidrogénio; e R^4 e R^5 são ambos flúoro, ambos cloro ou ambos bromo.

5. O composto 3-difluorometilo-1-metilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico-(9-diclorometileno-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-metano-naftaleno-5-ilo)-amida de acordo com a reivindicação 1.

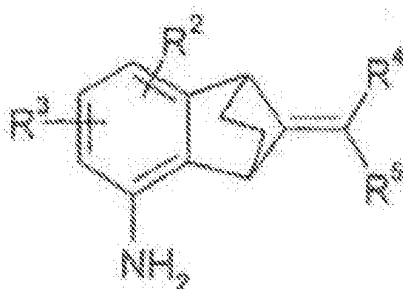
6. Um composto de fórmula (E):



no qual R^2 e R^3 são cada um, e independentemente,

hidrogénio, halogeneto, alquilo C₁₋₄, alquilóxido C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄ ou halogeneto de alquilóxido C₁₋₄; e R⁴ e R⁵ são ambos flúor, cloro, bromo, iodo ou cianeto.

7. Um composto de fórmula (III):



(III)

no qual R² e R³ são cada um, e independentemente, hidrogénio, halogeneto, alquilo C₁₋₄, alquilóxido C₁₋₄, halogeneto de alquilo C₁₋₄ ou halogeneto de alquilóxido C₁₋₄; R⁴ e R⁵ são ambos flúor, cloro, brometo, iodo ou cianeto.

8. Uma associação de compostos para o controlo e protecção contra microrganismos fitopatogénicos, contendo um composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1 e um excipiente inerte.

9. Um método para o controlo e prevenção da infestação de plantas úteis de e por parte de microrganismos fitopatogénicos, nos quais um composto de fórmula I de acordo com a reivindicação 1 ou uma composição, contendo este composto como princípio activo, é aplicada a plantas, a partes delas ou a locais delas.

Lisboa, 13 de Janeiro de 2011