



* B R 1 1 2 0 2 2 0 1 7 6 4 4 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112022017644-9 B1

(22) Data do Depósito: 05/03/2021

(45) Data de Concessão: 02/05/2023

(54) Título: DERIVADO DE AZOL, MÉTODO PARA PRODUZIR O DERIVADO DE AZOL, PRODUTO QUÍMICO AGRÍCOLA OU HORTÍCOLA E PROTETOR DE MATERIAL INDUSTRIAL

(51) Int.Cl.: C07D 233/56; A01N 43/50; A01N 43/653; A01N 47/02; A01P 1/00; (...).

(30) Prioridade Unionista: 06/03/2020 JP JP 2020-039353.

(73) Titular(es): KUREHA CORPORATION.

(72) Inventor(es): TAIGA MASANO; TSUTOMU MUKADE; TOMOYUKI KOUGE; TAIJI MIYAKE; JUNYA HIRATA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2021008690 de 05/03/2021

(87) Publicação PCT: WO 2021/177442 de 10/09/2021

(85) Data do Início da Fase Nacional: 02/09/2022

(57) Resumo: DERIVADO DE AZOL, MÉTODO PARA PRODUZIR O DERIVADO DE AZOL, PRODUTO QUÍMICO AGRÍCOLA OU HORTÍCOLA E PROTETOR DE MATERIAL INDUSTRIAL. A presente invenção se refere a um agente de controle de doenças vegetais que tem baixa toxicidade para seres humanos e animais, que é excelente em termos de segurança de manuseio, e que tem um excelente efeito de controle de doenças contra uma ampla variedade de doenças vegetais e uma alta ação antimicrobiana contra fungos de doenças vegetais. A presente invenção é um composto representado pela fórmula geral (I) abaixo, ou N-óxido, ou um sal pesticidamente aceitável do mesmo: [Produto químico 1] (FÓRMULA).

Relatório descritivo da patente de invenção para **"DERIVADO DE AZOL, MÉTODO PARA PRODUZIR O DERIVADO DE AZOL, PRODUTO QUÍMICO AGRÍCOLA OU HORTÍCOLA E PROTETOR DE MATERIAL INDUSTRIAL"**

[CAMPO TÉCNICO]

[0001] A presente invenção se refere a um derivado de azol inovador e a um método para a produção de um derivado de azol. Além disso, a presente invenção se refere a um produto químico agrícola ou hortícola e a um protetor de material industrial contendo o derivado de azol como um ingrediente ativo.

[ANTECEDENTES DA INVENÇÃO]

[0002] Até a presente data, produtos químicos agrícolas e hortícolas tendo baixa toxicidade para seres humanos e animais, e excelente segurança no manuseio, e exibindo um alto efeito de controle de doenças contra uma ampla variedade de doenças vegetais têm sido exigidos. Fungicidas de azol são conhecidos como um produto químico agrícola ou hortícola tendo um alto efeito de controle de doenças.

[LISTA DE REFERÊNCIAS]

[Documento de patente]

Documento de patente 1: WO 2013/007767

Documento de Patente 2: WO 2019/093522

[SUMÁRIO DA INVENÇÃO]

[Problema técnico]

[0003] Há uma demanda por um agente de controle de doenças vegetais que tenha baixa toxicidade para seres humanos e animais, que seja excelente em termos de segurança de manuseio, e que tenha um excelente efeito de controle contra uma ampla variedade de doenças vegetais e uma alta ação antimicrobiana contra fungos patogênicos em plantas.

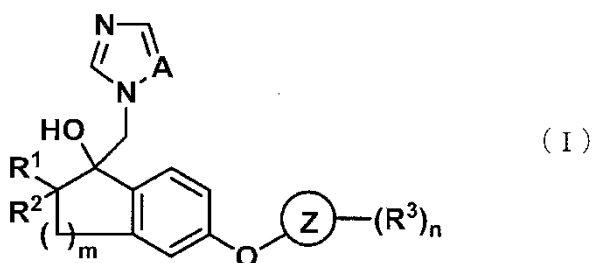
[0004] A presente invenção é completada à luz dos problemas descritos acima. Um objetivo da presente invenção é fornecer um composto que atenda aos requisitos acima.

[Solução para o problema]

[0005] Como resultado de pesquisa diligente para resolver os problemas acima, os presentes inventores descobriram que um derivado de azol representado pela fórmula geral (I) abaixo tem excelente atividade e, dessa forma, completou a presente invenção.

[0006] O derivado de azol de acordo com uma modalidade da presente invenção é um composto representado pela fórmula geral (I) abaixo, ou N-óxido, ou um sal pesticidamente aceitável do mesmo:

[Produto químico 1]



[0007] Na fórmula (I), A é N ou CH;

R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C₁-C₆, um grupo cicloalquila C₃-C₈ ou um grupo cicloalquil C₃-C₈-alquila-C₁-C₄;

R¹ e R² podem ser ligados um ao outro para formar um anel;

Z é um grupo fenila ou um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados dentre O, N e S;

R³ é halogênio, um grupo hidroxila, um grupo amino, um grupo nitrilo, um grupo nitro, um grupo pentafluorossulfanila, um grupo alquila C₁-C₄, um grupo haloalquila C₁-C₄, um grupo alcóxi C₁-C₄ ou um grupo haloalcóxi C₁-C₄;

R³ é ligado a qualquer posição de substituição de Z em um número de n;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

m é 1 ou 2.

[Efeitos vantajosos da invenção]

[0008] Um derivado de azol de acordo com uma modalidade da presente invenção exibe excelente atividade fungicida contra muitos tipos de fungos que causam doenças em plantas. Portanto, o produto químico contendo o derivado de azol de acordo com uma modalidade da presente invenção como um ingrediente ativo exibe um alto efeito de controle contra uma ampla variedade de doenças vegetais.

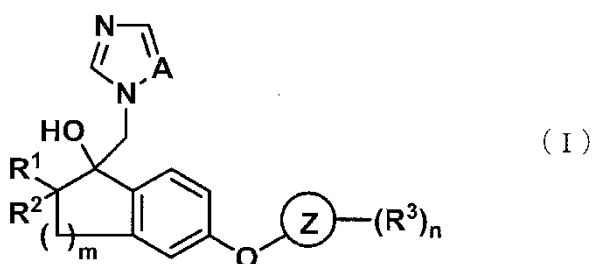
[DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES]

[0009] Uma modalidade preferencial para a execução da presente invenção será agora explicada. Além disso, a modalidade explicada abaixo ilustra um único exemplo representativo da presente invenção, e não deve ser interpretado que o escopo da presente invenção é limitado por esta modalidade.

1. Derivado de azol

[0010] O derivado de azol de acordo com uma modalidade da presente invenção é um derivado de azol representado pela seguinte fórmula geral (I) (deste ponto em diante chamado de “derivado de azol (I)”).

[Produto químico 2]



[0011] Na fórmula geral (I), A é N ou CH, de preferência, N.

[0012] R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C₁-C₆, um grupo cicloalquila C₃-C₈ ou um grupo cicloalquil C₃-C₈-alquila-C₁-C₄.

[0013] O grupo C₁-C₆-alquila é um grupo alquila linear ou ramificado tendo de 1 a 6 átomos de carbono, e exemplos do mesmo incluem um grupo metila, um grupo etila, um grupo 1-metil etila, um grupo 1,1-dimetil etila, um grupo propila, um

grupo 1-metil propila, um grupo 2-metil propila, um grupo 1,1-dimetil propila, um grupo 2,2-dimetil propila, um grupo 1-etil propila, um grupo butila, um grupo 1-metil butila, um grupo 2-metil butila, um grupo 3-metil butila, um grupo 3,3-dimetil butila, um grupo 2,2-dimetil butila, um grupo 1,1-dimetil butila, um grupo 1-etil butila, um grupo 2-etil butila, um grupo pentila, um grupo 1-metil pentila, um grupo 2-metil pentila, um grupo 3-metil pentila e um grupo 4-metil pentila.

[0014] O grupo cicloalquila C_3-C_8 é uma alquila cíclica tendo de 3 a 8 átomos de carbono, e exemplos do mesmo incluem um grupo ciclopropila, um grupo ciclobutila, um grupo ciclopentila, um grupo ciclo-hexila, um grupo ciclo-heptila e um grupo ciclo-octila.

[0015] O grupo C_3-C_8 -cicloalquil- C_1-C_4 -alquila indica que um grupo cicloalquila cíclico com 3 a 8 átomos de carbono está ligado a um grupo alquila linear ou ramificado com 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos dos mesmos incluem um grupo ciclopropilmetila, um grupo ciclobutilmetila, um grupo ciclopentilmetila, um grupo ciclo-hexilmetila, um grupo 2-ciclopropiletila, um grupo 1-ciclopropiletila, um grupo 2-ciclo-hexiletila, um grupo 3-ciclopropilpropila, um grupo 2-ciclopropilpropila e o grupo 4-ciclopropilbutila.

[0016] R^1 e R^2 podem ser ligados um ao outro para formar um anel juntamente com um átomo de carbono ao qual R^1 e R^2 estão ligados.

[0017] Z é um grupo fenila ou um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1, 2, 3, ou 4 heteroátomos. Aqui, o heteroátomo é um átomo selecionado dentre O, N e S. Quando o anel heterocíclico aromático contém uma pluralidade de heteroátomos, a pluralidade de heteroátomos pode ser igual ou diferente uma da outra. Z é, de preferência, um grupo fenila ou um anel heterocíclico aromático de 5 membros ou 6 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos selecionados dentre N e S, e com mais preferência um grupo fenila.

[0018] Exemplos dos grupos heterocíclicos aromáticos de 5 ou 6 membros incluem um grupo furila, um grupo pirazolila, um grupo tienila, um grupo piridila, um

grupo pirimidinila, um grupo piridazinila, um grupo pirazinila, um grupo pirrolila, um grupo imidazolila, um grupo pirazolila, um grupo tiazolila, um grupo isotiazolila, um grupo oxazolila, um grupo iso-oxazolila, um grupo oxadiazolila, um grupo tiadiazolila, um grupo triazolila, um grupo tetrazolila e um grupo triazinila.

[0019] Em posições opcionais, n de R^3 s são ligados a Z. Aqui, n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5. R^3 é um halogênio, um grupo hidroxila, um grupo amino, um grupo nitrilo, um grupo nitro, um grupo pentafluorossulfanila, um grupo alquila C_1-C_4 , um grupo haloalquila C_1-C_4 , um grupo alcóxi C_1-C_4 ou um grupo haloalcóxi C_1-C_4 . Quando n é 2 ou mais, os R^3 s podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

[0020] O grupo alquila C_1-C_4 é um grupo alquila linear ou ramificado que tem de 1 a 4 átomos de carbono, e exemplos do mesmo incluem grupos nos quais o número de átomos de carbono no grupo alquila C_1-C_4 é 4 ou menos.

[0021] O grupo haloalquila C_1-C_4 é um grupo no qual um ou dois ou mais átomos de halogênio foram substituídos por uma posição na qual o grupo alquila C_1-C_4 pode ser substituído. Quando os grupos halogênio a serem substituídos são dois ou mais, os grupos halogênio podem ser iguais ou diferentes um do outro. Exemplos do grupo halogênio incluem um grupo cloro, um grupo bromo, um grupo iodo e um grupo flúor. Exemplos do grupo haloalquila C_1-C_4 incluem um grupo clorometila, um grupo 2-cloroetila, um grupo 2,3-dicloropropila, um grupo bromometila, um grupo clorodifluorometila, um grupo trifluorometila e um grupo 3,3,3-trifluoropropila.

[0022] O grupo alcóxi C_1-C_4 é um grupo alcóxi linear ou ramificado tendo de 1 a 4 átomos de carbono, e exemplos do mesmo incluem, por exemplo, um grupo metóxi, um grupo etóxi, um grupo *n*-propóxi, um grupo isopropóxi, um grupo *n*-butóxi, um grupo *sec*-butóxi e um grupo *ter*-butóxi.

[0023] O grupo haloalcóxi C_1-C_4 é um grupo no qual um ou dois ou mais átomos de halogênio foram substituídos por uma posição na qual o grupo alcóxi C_1-C_4 pode ser substituído. Quando os grupos halogênio a serem substituídos são dois ou mais, os grupos halogênio podem ser iguais ou diferentes um do outro.

[0024] A posição de ligação de R^3 não é limitada e está, de preferência, em uma posição-2, -3 ou -4 em relação a uma ligação éter da fórmula geral (I) e, com mais preferência, está na posição-4.

[0025] m é 1 ou 2. Ou seja, quando $m = 1$, o derivado de azol (I) tem uma cadeia principal de indano, e quando $m = 2$, ele tem uma cadeia principal de tetralina, m é, de preferência, 1.

[0026] Um aspecto preferencial do derivado de azol (I) inclui um derivado de azol (I), no qual R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C_1-C_6 , um grupo cicloalquila C_3-C_8 e um grupo cicloalquil- C_3-C_8 -alquila C_1-C_4 , ou derivado de azol (I) no qual R^1 e R^2 são ligados para formar um grupo cicloalquila. Um aspecto com mais preferência ainda do derivado de azol (I) inclui um derivado de azol (I) no qual m é 1. Um aspecto com mais preferência ainda do derivado de azol (I) inclui adicionalmente um derivado de azol (I) no qual Z é um grupo fenila.

[0027] Um aspecto com mais preferência ainda do derivado de azol (I) inclui um derivado de azol (I), em que R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C_1-C_6 ou um derivado de azol (I), no qual R^1 e R^2 são ligados para formar um grupo cicloalquila. Um aspecto com mais preferência ainda do derivado de azol (I) inclui um derivado de azol (I), em que R^1 e R^2 são cada um independentemente, hidrogênio, um grupo alquila C_1-C_6 ou um derivado de azol (I), em que R^1 e R^2 são ligados para formar um grupo cicloalquila, e em que m é 1. Um aspecto com mais preferência ainda do derivado de azol (I) inclui um derivado de azol (I), em que R^1 e R^2 são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C_1-C_6 ou um derivado de azol (I), no qual R^1 e R^1 são ligados para formar um grupo cicloalquila, sendo que m é 1, e R^3 é um halogênio, um grupo haloalquila C_1-C_4 ou um grupo haloalcóxi C_1-C_4 .

[0028] A Tabela 1 abaixo menciona os derivados de azol exemplificados como exemplos de derivados de azol (I) particularmente preferenciais. A , R^1 , R^2 e m na Tabela 1 abaixo correspondem, respectivamente, a A , R^1 e R^2 e m da fórmula (I)

acima, e $Z-(R^3)_n$ na Tabela 1 acima correspondem, respectivamente, a uma parte estrutural representada por Z e $(R^3)_n$ na fórmula (I) acima.

Tabela 1

N° do composto	A	R ¹	R ²	m	Z- (R ³) _n
I-1	CH	CH ₃	CH ₃	1	4-clorofenila
I-2	N	H	H	2	4-clorofenila
I-3	N	CH ₃	CH ₃	2	4-clorofenila
I-4	N	CH ₃	CH ₃	1	fenila
I-5	N	CH ₃	CH ₃	1	2-clorofenila
I-6	N	CH ₃	CH ₃	1	3-clorofenila
I-7	N	CH ₃	CH ₃	1	4-clorofenila
I-8	N	CH ₃	CH ₃	1	2,4-diclorofenila
I-9	N	CH ₃	CH ₃	1	3,4-diclorofenila
I-10	N	CH ₃	CH ₃	1	4-bromofenila
I-11	N	CH ₃	CH ₃	1	4-fluorofenila
I-12	N	CH ₃	CH ₃	1	3,4-difluorofenila
I-13	N	CH ₃	CH ₃	1	4-trifluorometoxifenila
I-14	N	CH ₃	CH ₃	1	4-trifluorometilfenila
I-15	N	CH ₃	CH ₃	1	6-cloropiridin-3-ila
I-16	N	CH ₃	CH ₃	1	5-cloropiridin-2-ila
I-17	N	ciclopropila		1	4-clorofenila
I-18	N	CH ₃	CH ₃	1	5-trifluorometilpiridin-2-ila

[0029] No composto mostrado no n° I-17, um anel de ciclopropano é formado por R¹, R² e átomos de carbono aos quais R¹ e R² são ligados um ao outro.

[0030] O sal pesticida ou industrialmente aceitável do derivado de azol (I) inclui, particularmente, sais de cátions ou sais de adição ácidos de ácidos, sendo que os cátions e ânions dos mesmos não afetam adversamente a ação do derivado de azol (I). Os cátions adequados são, particularmente, íons de metais alcalinos (de preferência, sódio e potássio), metais alcalino-terrosos (de preferência cálcio,

magnésio e bário) e metais de transição (de preferência, manganês, cobre, zinco e ferro), se for desejado, íons de amônio que podem ter 1 a 4 substituintes alquila C₁-C₄ e/ou um substituinte fenila ou benzila (de preferência, di-isopropilamônio, tetrametilamônio, tetrabutylamônio e trimetilbenzilamônio) e, além disso, íons fosfônio, íons sulfônio (de preferência, tri(alquil C₁-C₄)sulfônio) e íons sulfoxissônio (de preferência, tri(alquilC₁-C₄)sulfoxônio).

[0031] Os ânions dos sais de adição ácidos úteis são principalmente íons cloreto, íons brometo, íons fluoreto, íons hidrogenossulfato, íons sulfato, íons di-hidrogeno fosfato, íons hidrogeno fosfato, íons fosfato, íons nitrato, íons bicarbonato, íons carbonato, íons hexafluorossilicato, íons hexafluorofosfato, íons benzoato, e ânions de ácido C₁-C₄-alcanoico, de preferência íons formiato, íons acetato, íons propionato e íons butirato. Eles podem ser formados pela reação do derivado de azol (I) com o ácido correspondente do ânion (de preferência, ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido nítrico).

[2. Método para a produção do derivado de azol]

[0032] O derivado de azol (I) pode ser produzido por qualquer um dos métodos descritos abaixo. Observe que, em cada um dos métodos para a produção de um derivado de azol descrito abaixo, um aspecto em um caso em que A na fórmula geral (I) acima é N, é descrito para conveniência de explicação. Entretanto, é prontamente compreendido que o aspecto em um caso em que A é CH pode ser produzido com referência ao seguinte método de produção.

[0033] R¹, R², R³, Z, m, e n no esquema abaixo correspondem, respectivamente, a R¹, R², R³, Z, m e n da fórmula geral (I) acima. Além disso, os compostos representados pela fórmula (x) (x é um número) são simplesmente chamados de composto (x). Observe que, na reação da etapa que usa um mecanismo de reação conhecido, várias condições como reagentes, bases, solventes e similares que são submetidos à reação, e a temperatura estão dentro

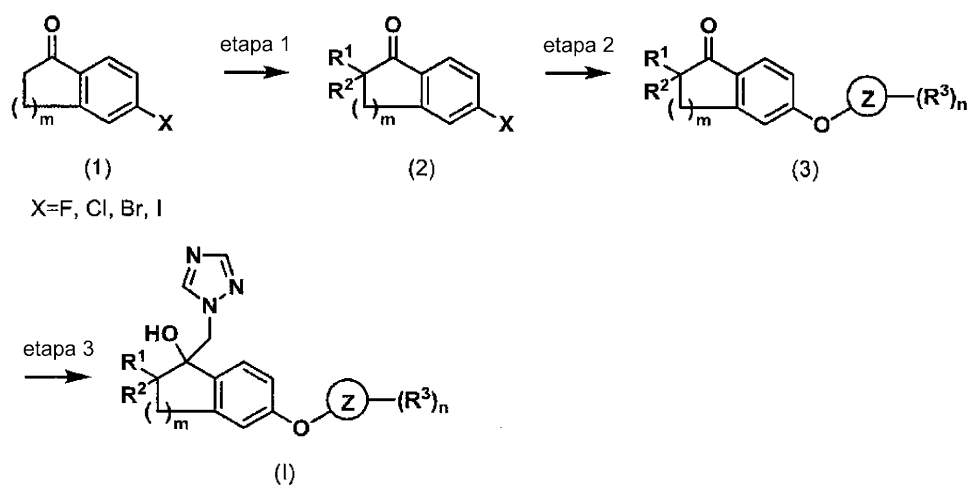
de uma faixa que pode ser adequadamente definida por uma pessoa versada na técnica com base no conhecimento técnico geral comum.

(1) Método 1 para a produção do derivado de azol

[0034] Quando R^1 e R^2 são os mesmos grupos, exceto hidrogênio, o derivado de azol (I) pode ser produzido a partir de um composto obtido por tecnologias conhecidas de acordo com um esquema de síntese 1 abaixo.

[Produto químico 3]

(Esquema de síntese 1)



[0035] (etapa 1) Um composto (2) é obtido pela alquilação da posição α da cetona de um composto (1). A alquilação pode ser feita por uma reação que usa um reagente alquilante como o iodeto de alquila. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de iodeto de alquila como um reagente alquilante, hidreto de sódio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente.

[0036] (etapa 2) Um composto (3) é obtido pela substituição do halogênio X do composto (2) por um anel heterocíclico aromático que tem um ou mais R^3 s substituídos ou um grupo fenol ou hidróxi não substituído. A substituição em uma reação com um anel heterocíclico aromático que tem um grupo fenol ou hidróxi pode variar dependendo do tipo de X. Por exemplo, em um caso em que X é F ou

Cl, a substituição na reação de S_NAr é possível. Exemplos do mesmo incluem, mas não se limitam a, um método para reação a 120 °C com o uso de F como X, carbonato de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente. Além disso, quando X é Cl, Br ou I, a substituição em uma reação de condensação de Ullmann, com o uso de um catalisador de cobre, é possível. Observe que a reação de condensação de Ullmann não se limita a uma reação em alta temperatura (por exemplo, 195 °C) e pode ser reagida com o uso de um ligante em condições de aquecimento de temperatura relativamente baixa (por exemplo, 135 °C). Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação a 195 °C com o uso de Br como X, iodeto de cobre (I) como um catalisador de cobre, carbonato de cério como uma base e N-metil pirrolidona como um solvente por um reator de micro-ondas. Ainda outro exemplo inclui um método para adicionar iodeto de cobre (I) como um catalisador de cobre e tris (2,4-pentanodionato) ferro (III) como um ligante, e reagir a mistura com o uso de carbonato de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como o solvente, com um banho de óleo em condições de aquecimento a 135 °C.

[0037] (etapa 3) Um composto (3) é oxirano por uma reação de Corey-Chaykovsky seguida de azolação para obter um derivado de azol (I). A oxiranação e a azolação podem ser feitas gradualmente como reações separadas, mas na presente modalidade, elas são feitas em um recipiente. Ao executar as reações de oxiranação e azolação em um recipiente, o número de etapas pode ser reduzido. Quando uma reação de um único recipiente é executada, o derivado de azol-alvo (I) pode ser obtido pela reação do composto (3) com a coexistência de 1,2,4-triazol ou um sal de metal alcalino do mesmo, e ílideo de enxofre, em um solvente. Especificamente, pela mistura do composto (3) e de 1,2,4-triazol ou sal de metal alcalino do mesmo em um solvente e pela adição intermitentemente do reagente de ílideo e da base ao composto (3), o oxirano do produto intermediário produzido no sistema de reação pode ser sequencialmente azolado para obter o derivado de azol (I) alvo.

[0038] Exemplos do solvente incluem um solvente polar com ligações amida como N-metil pirrolidona, N,N-dimetilacetamida e N,N-dimetilformamida, um solvente misto do solvente polar e álcool, e dimetil sulfóxido. Além disso, exemplos de álcoois no solvente misto incluem ter-butanol.

[0039] Exemplos do ílideo de enxofre incluem metilídeo de sulfônio, como metilídeo de dimetilsulfônio e metilídeo de sulfoxônio, como metilídeo de dimetil sulfoxônio e similares. Os metilídeos de sulfônio ou os metilídeos de sulfoxônio a serem utilizados podem ser produzidos pela reação, em solvente, de um reagente de ílideo, como sal de sulfônio (por exemplo, iodeto de trimetilsulfônio e brometo de trimetilsulfônio) ou sal de sulfoxônio (por exemplo, iodeto de trimetilsulfoxônio e brometo de trimetilsulfoxônio (TMSOB)) com uma base. Exemplos da base incluem um composto de hidreto metálico, como hidreto de sódio, e alcóxido de metal alcalino, como metóxido de sódio, etóxido de sódio, ter-butóxido de sódio e ter-butóxido de potássio. Além disso, um sal de metal alcalino de 1,2,4-triazol pode ser utilizado.

[0040] Exemplos da reação de um único recipiente de oxiranação e azolação incluem, mas não se limitam a, um método para misturar o composto (3) e sal de sódio 1,2,4-triazol em N-metil pirrolidona a 80 °C e adicionar TMSOB como um reagente de ílideo e ter-butóxido de sódio como uma base, separadamente.

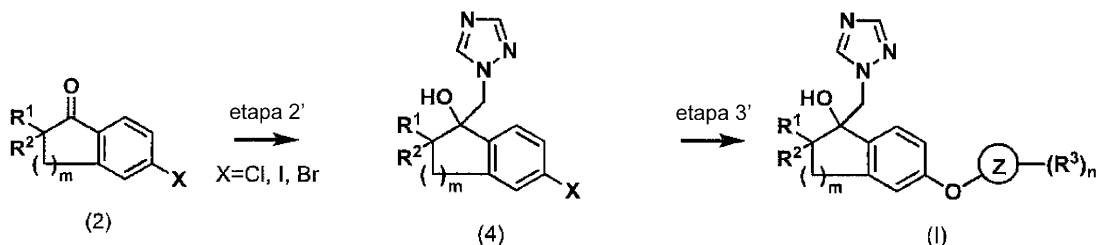
[0041] Por outro lado, exemplos de uma reação que executa gradualmente a oxiranação e a azolação incluem, na oxiranação, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de iodeto de trimetilsulfônio (TMSI) como um reagente de ílideo, hidreto de sódio como uma base e sulfóxido de dimetila como um solvente. Além disso, na azolação, um método para reação a 80 °C com o uso de 1,2,4-triazol, diaza bicicloundeceno (DBU) como uma base e sulfóxido de dimetila como solvente.

[0042] Se X for Cl, I ou Br, em vez das etapas 2 e 3, conforme representado em um esquema sintético 1' abaixo, o azol é primeiramente introduzido no composto (2) para obter um composto (4), e o esqueleto de éter é sintetizado pela

reação de condensação de Ullmann após a introdução do azol, de modo a obter o derivado de azol (I).

[Produto químico 4]

(Esquema de síntese 1')



[0043] (etapa 2') Um composto (4) é obtido pela introdução de azol no composto (2). A azolação do composto (2) pode ser feita de um modo similar à etapa 3 anteriormente mencionada. Exemplos da mesma incluem um método para reação no recipiente descrito na etapa 3 anteriormente mencionada.

[0044] (etapa 3') O derivado de azol (I) é obtido pela síntese de um esqueleto de éter a partir do composto (4) por meio de uma reação de condensação de Ullmann com o uso de um anel heterocíclico aromático substituído por um ou mais R³ ou tendo um grupo fenol ou hidróxi não substituído. Mesmo na presente reação de condensação de Ullmann, ele não se limita a reações em altas temperaturas (por exemplo, 195 °C) e pode ser reagido com o uso de um ligante em condições de aquecimento de temperatura relativamente baixas (por exemplo, 135 °C). Ainda outros exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para adicionar iodeto de cobre (I) como um catalisador de cobre e tris(2,4-pentanodionato) ferro (III) como um ligante, e reagir a mistura com o uso de carbonato de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como o solvente, com um banho de óleo a 135 °C.

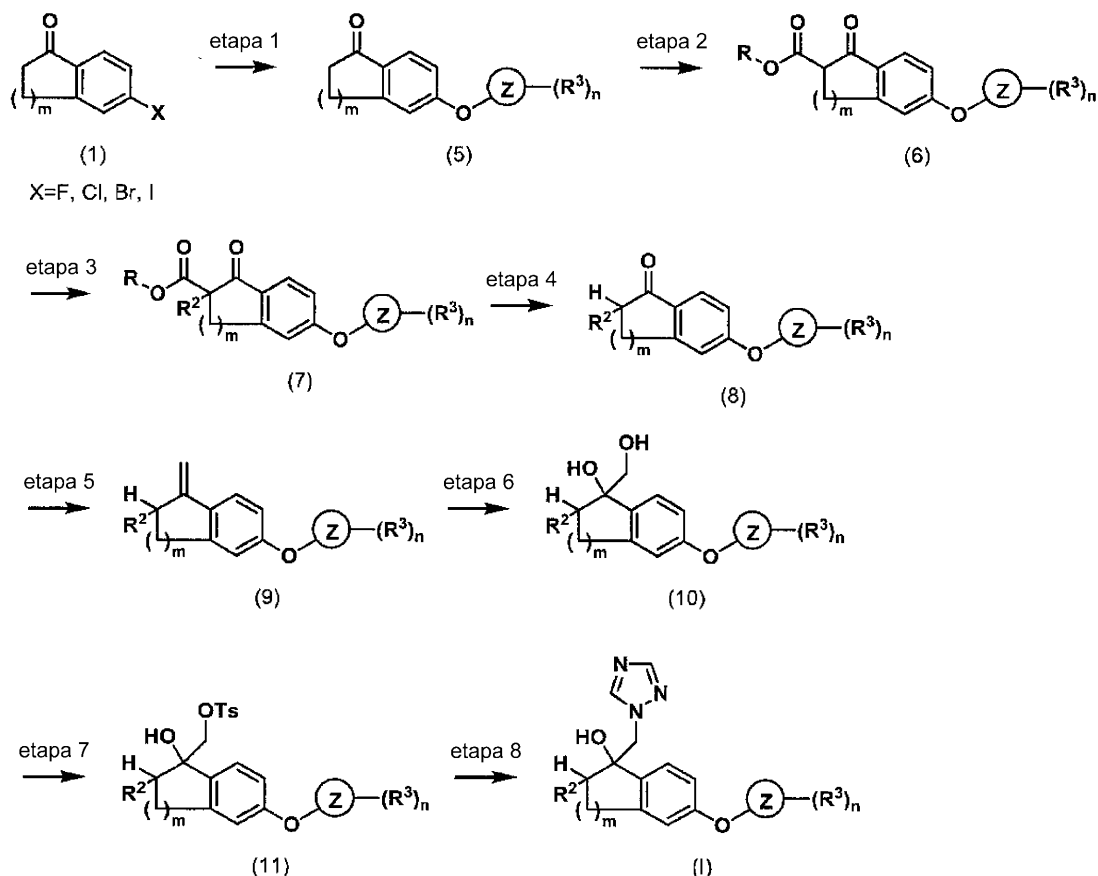
(2) Método 2 para a produção do derivado de azol

[0045] Quando R¹ é H, o derivado de azol (I) pode ser produzido a partir de um composto obtido por tecnologias conhecidas de acordo com um esquema de síntese 2 abaixo. Além disso, quando R¹ e R² são grupos alquila que são diferentes

um do outro, o derivado de azol (I) pode ser produzido a partir de um composto (8) obtido pelo esquema de síntese 2 abaixo.

[Fórmula química 5]

(Esquema de síntese 2)



[0046] (etapa 1) Um composto (5) é obtido a partir do composto (1) pela substituição do halogênio X do composto (1) por um anel heterocíclico aromático que tem um grupo fenol ou hidroxila substituído ou não substituído por uma reação de Ullmann ou uma reação de S_NAr . Observe que quando o hidrogênio está presente na posição α da cetona como no composto (1), uma reação lateral proveniente da posição α da cetona pode ser priorizada sob condições básicas de alta temperatura. Portanto, neste caso, a reação de S_NAr , que é uma condição relativamente branda, é adequada. Exemplos do mesmo incluem, mas não se

limitam a, um método para reação a 120 °C com o uso de F como X, carbonato de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente.

[0047] (etapa 2) Um composto (6) é obtido pelo aumento do teor de carbono do composto (5) sob a forma de β -cetoéster. Isso protege uma das posições substituídas e o metileno é ativado contra reações de deslocamento nucleofílicas. Exemplos do método para aumentar o teor de carbono incluem um método para reagir o carbonato de dialquila representado por ROCOOR (R é um grupo alquila e dois Rs podem ser iguais ou diferentes um do outro) como um reagente de reação e solvente por aquecimento sob refluxo. Observe que quando o composto (5) é alquilado diretamente, uma vez que um dissubstituente pode também ser obtido, é difícil sintetizar seletivamente o monossubstituente. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação com o uso de carbonato de dimetila como reagente e solvente de reação, hidreto de sódio como uma base, pela adição de uma pequena quantidade de metanol e aquecimento sob refluxo.

[0048] (etapa 3) Um composto (7) é obtido pela alquilação do metino ativo do composto (6). A alquilação pode ser feita por uma reação que usa um reagente alquilante como o iodeto de alquila. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à 80 °C com o uso de iodeto de isopropila como um reagente alquilante, hidreto de sódio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente.

[0049] (etapa 4) Um composto (8) é obtido pela hidrólise e descarbonização do éster do composto (7). Exemplos do mesmo incluem, mas não se limitam a, um método de reação que usa uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 30% como uma base e tetra-hidrofurano como um solvente, por aquecimento sob refluxo.

[0050] (etapa 5) Um composto (9), que é uma olefina, é obtido a partir do composto (8), que é uma cetona, por reação de Wittig. Observa-se que, quando R¹ e R² são H, as etapas 2, 3 e 4 podem ser omitidas, e o composto (5) pode ser diretamente olefinado. Exemplos do reagente de ilídeo que se torna o ilídeo de fósforo incluem brometo de metil trifenilfosfônio. Exemplos mais específicos dos

mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de brometo de metil trifenilfosfônio como um reagente de ilídeo, ter-butóxido de potássio como uma base e tetra-hidrofurano como um solvente.

[0051] (etapa 6) Um composto (10), que é o vic-diol, é sintetizado pela oxidação do composto (9) com a coexistência de quantidade catalítica de tetróxido de ósmio e reoxidante. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de uma quantidade catalítica de tetróxido de ósmio, óxido de N-metilmorfolina como um reoxidante, e uma mistura líquida de água e acetona como um solvente. Observe que o derivado de azol (I) pode ser obtido pela oxiranação do composto (9).

[0052] (etapa 7) Um composto (11) é obtido pela introdução de um grupo sulfonila como um grupo de saída no grupo hidróxi primário do composto (10). Os cloretos de sulfonila substituídos representados por R^4SO_2Cl são utilizados para a introdução de grupos de saída. Aqui, R^4 representa um grupo alquila, um grupo fenila ou um grupo naftila com 1 a 3 átomos de carbono, em que um átomo de hidrogênio pode ser substituído. R^4 é, de preferência, um grupo 4-metil fenila. Exemplos do mesmo incluem, mas não se limitam a, um método para reação a 0 °C com o uso de cloreto de p-toluenossulfonila como um reagente de introdução de grupo de saída, piridina como uma base e clorofórmio como um solvente.

[0053] (etapa 8) Um derivado de azol (I) é obtido pela azolação do composto (11) com o uso de um sal de metal alcalino de 1,2,4-triazol. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação a 120 °C com o uso do sal sódico de 1,2,4-triazol como um reagente de azolação e N-metil pirrolidona como um solvente.

[0054] Se R^1 e R^2 forem grupos alquila que são diferentes uns dos outros, a posição α da cetona do composto (8) pode ser alquilada e o R^1 diferente de R^2 pode ser introduzido. A alquilação pode ser feita por uma reação que usa um reagente alquilante como o iodeto de alquila. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de iodeto de

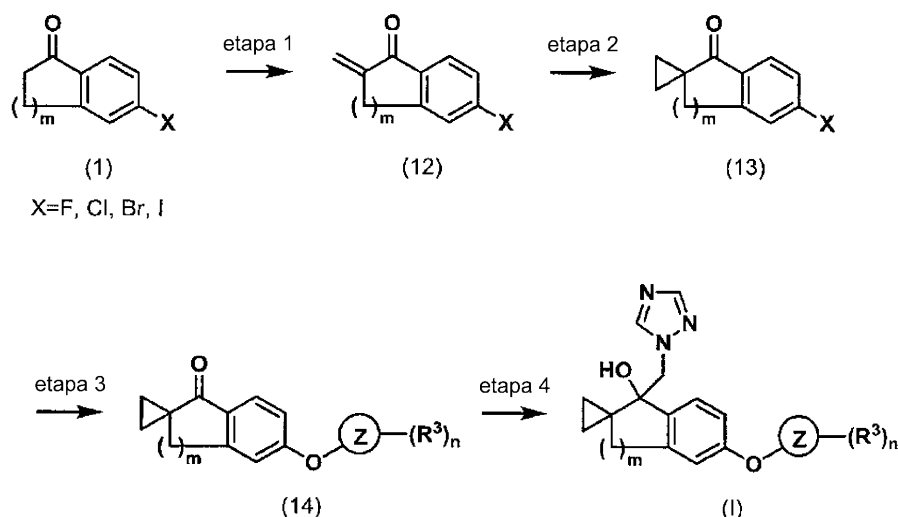
alquila como um reagente alquilante, hidreto de sódio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente. Ao executar a etapa 5 até a etapa 8 após a alquilação, é possível obter um derivado de azol (I), no qual R¹ e R² são grupos alquila, os quais são diferentes uns dos outros.

(3) Método 3 para a produção do derivado de azol

[0055] Quando R¹ e R² são ligados um ao outro para formar um anel ciclopropano com o átomo de carbono ao qual o R¹ e o R² estão ligados, o derivado de azol (I) pode ser produzido a partir de um composto obtido por tecnologias conhecidas de acordo com um esquema de síntese 3 abaixo.

[Fórmula química 6]

(Esquema de síntese 3)



[0056] (etapa 1) Um composto (12) é obtido pela introdução de metileno em uma posição α da cetona do composto (1). O método para introduzir metileno pode ser feito com referência ao método descrito no documento não patentário: Org. Syn. Coll., vol. 7 (1990), p332. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação de paraformaldeído com trifluoroacetato de N-metilanilínio por aquecimento sob refluxo em tetra-hidrofurano.

[0057] (etapa 2) Um anel de ciclopropano é introduzido mediante a possibilidade de que um ílideo de enxofre atue no exometileno na posição α da cetona do

composto (12) em uma reação de Corey-Chaykovsky, de modo a obter um composto (13). Em geral, quando se deixa que o ílideo de sulfoxônio atue, a adição de Michael ocorre, mas ocorre a oxiranação quando o ílideo de sulfônio é utilizado. Portanto, é preferencial usar um sal de sulfoxônio como o reagente de ílideo. Exemplos dos mesmos incluem, mas se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de iodeto de trimetilsulfoxônio como um reagente de ílideo, hidreto de sódio como uma base e sulfóxido de dimetila como solvente.

[0058] (etapa 3) Um composto (14) é obtido pela substituição do halogênio X do composto (13) com um anel heterocíclico aromático que tem um grupo fenol ou hidróxi substituído ou não substituído. Especificamente, esse é o mesmo método de síntese para o composto (3) na etapa 2 no esquema de síntese 1 descrito acima.

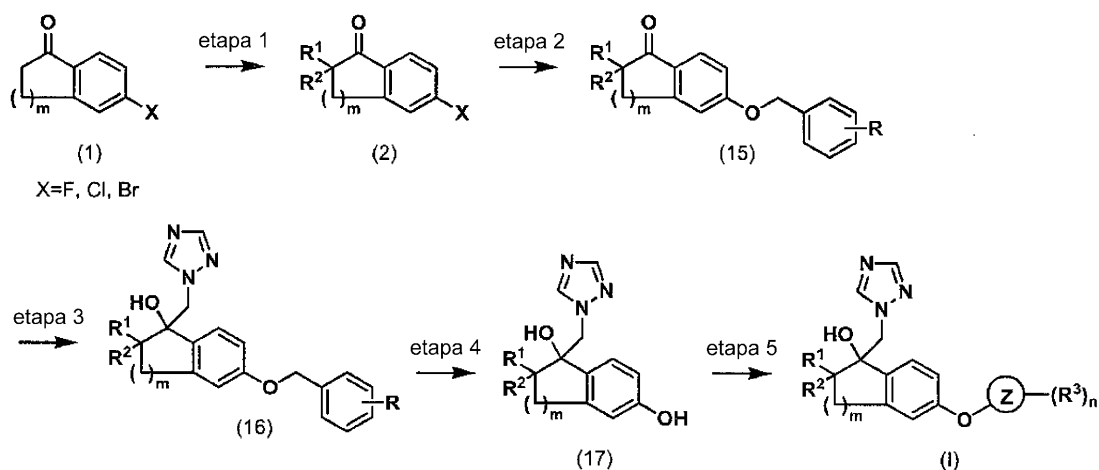
[0059] (etapa 4) Um composto (14) é oxiranaçado por uma reação de Corey-Chaykovsky seguida de azolação para obter um derivado de azol (I). Especificamente, esse é o mesmo método de síntese para o derivado de azol (I) na etapa 3 no esquema de síntese 1 descrito acima.

(4) Método 4 para a produção do derivado de azol

[0060] Quando Z é um anel heterocíclico aromático, o derivado de azol (I) pode ser produzido a partir de um composto obtido por tecnologias conhecidas de acordo com um esquema de síntese 4 abaixo.

[Fórmula química 7]

(Esquema de síntese 4)



[0061] (etapa 1) Um composto (2) é obtido pela alquilação da posição α da cetona de um composto (1). Especificamente, esse é o mesmo método de síntese para o composto (2) na etapa 1 no esquema de síntese 1 descrito acima.

[0062] (etapa 2) Um composto (15) é sintetizado pela reação de S_NAr entre o composto (2) e um álcool benzílico que tem um substituinte R. Nesse caso, F, tendo alta reatividade, é preferencial como X. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de F como X, ter-butóxido de potássio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente. Observe que exemplos de R incluem, mas não se limitam a, hidrogênio, halogênio e um grupo metóxi.

[0063] (etapa 3) Um composto (15) é oxiranoado por uma reação de Corey-Chaykovsky seguida de azolação para obter um composto (16). Especificamente, esse é o mesmo método de síntese para o derivado de azol (I) na etapa 3 no esquema de síntese 1 descrito acima.

[0064] (etapa 4) Um composto (17) é sintetizado pela redução catalítica do composto (16) sob uma atmosfera de hidrogênio com o uso de um catalisador à base de paládio. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação à temperatura ambiente com o uso de carbono de paládio como um catalisador e etanol como um solvente sob uma atmosfera de hidrogênio.

[0065] (etapa 5) O derivado de azol (I) é sintetizado pela reação do composto (17) com um anel heterocíclico que tem halogênio como um nucleófilo. Adequadamente, é utilizada uma reação de S_NAr . Quando uma reação de S_NAr é utilizada, F ou Cl é preferencial como o halogênio contido no anel heterocíclico, e F é mais preferencial. Exemplos dos mesmos incluem, mas não se limitam a, um método para reação a 60 °C com o uso de piridina obtida pela substituição de pelo menos um átomo de hidrogênio por um átomo de flúor, como um heterociclo que tem um halogênio, carbonato de cézio como uma base e N,N-dimetilformamida como um solvente.

[3. Método para produção do N-óxido do derivado de azol]

[0066] O N-óxido pode ser preparado mediante o tratamento do derivado de azol (I) de acordo com o método de oxidação na técnica relacionada. Por exemplo, o derivado de azol (I) pode ser preparado mediante o tratamento com um perácido orgânico (consulte o documento WO 03/64572 ou J. Med. Chem. 38 (11), 1892-903, 1995) como o ácido meta-cloroperbenzoico. Alternativamente, o derivado de azol (I) pode ser preparado mediante o tratamento com peróxido de hidrogênio, que é um oxidante inorgânico (consulte J. Heterocyc. Chem. 18 (7), 1305-8, 1981) ou oxona (consulte J. Am. Chem. Soc. 123 (25), 5962-5973, 2001). Essa oxidação pode fornecer o mono-N-óxido puro, ou uma mistura de diferentes N-óxidos. A mistura de N-óxidos pode ser separada por métodos conhecidos, como a cromatografia.

[4. Produto químico agrícola ou hortícola]

[0067] Uma vez que o derivado de azol (I) tem um grupo imidazolila ou 1,2,4-triazolila, ele forma um sal de adição ácido de ácidos inorgânicos ou de ácidos orgânicos, ou um complexo metálico. Portanto, ele pode ser utilizado como um ingrediente ativo de produtos químicos agrícolas ou hortícolas como parte de um sal de adição ácido e um complexo metálico.

(1) Efeito de controle de doenças vegetais

[0068] O produto químico agrícola ou hortícola da presente modalidade exibe um efeito de controle de doenças contra uma ampla variedade de doenças vegetais.

[0069] Exemplos de doenças aplicáveis incluem o seguinte. Observar que, entre parênteses após cada nome de doença, o(s) principal(is) fungo(s) patogênico(s) que causa(m) a doença é(são) indicado(s). Exemplos das mesmas incluem ferrugem asiática da soja (*Phakopsora pachyrhizi*), ferrugem americana da soja (*Phakopsora meibomiae*), mancha-parda da soja (*Septoria glycines*), mancha púrpura da soja (*Cercospora kikuchii*), mancha foliar de Alternaria da soja (*Alternaria* sp.), antracnose da soja (*Colletotrichum truncatum*), mancha olho-de-rã da soja (*Cercospora sojina*), podridão radicular de Rhizoctonia da soja (*Rhizoctonia solani*), crestamento foliar de

Rhizoctonia da soja (*Rhizoctonia solani*), queima da haste e da vagem da soja (*Diaporthe phaseolorum*), podridão radicular e do caule de phytophthora da soja (*Phytophthora sojae*), cancro do caule de colza (*Plenodomus lingam*), cancro do caule da colza (*Plenodomus biglobosus*), mancha clara foliar da colza (*Pyrenopeziza brassicae*), hérnia das crucíferas (*Plasmodiophora brassicae*), murcha de Verticillium da colza (*Verticillium longisporum*), mancha preta de Alternaria da colza (*Alternaria* spp.), brusone do arroz (*Pyricularia oryzae*), mancha marrom do arroz (*Cochliobolus miyabeanus*), crestamento bacteriano foliar do arroz (*Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*), crestamento da bainha do arroz (*Rhizoctonia solani*), podridão do caule do arroz (*Helminthosporium sigmoideum*), doença bakanae do arroz (*Gibberella fujikuroi*), crestamento das mudas do arroz (*Pythium aphanidermatum*), mal do pé do arroz (*Gaeumannomyces graminis*), oídio da cevada (*Blumeria graminis* f. sp. *hordei*), ferrugem do caule da cevada (*Puccinia graminis*), ferrugem amarela da cevada (*Puccinia striiformis*), faixa foliar da cevada (*Pyrenophora graminea*), escaldadura da cevada (*Rhynchosporium secalis*), carvão nu da cevada (*Ustilago nuda*), mancha reticular da cevada (*Pyrenophora teres*), ferrugem da cevada (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), oídio do trigo (*Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*), ferrugem marrom do trigo (*Puccinia recondita*), ferrugem amarela do trigo (*Puccinia striiformis*), ocelo do trigo (*Pseudocercospora herpotrichoides*), fusariose do trigo (*Fusarium graminearum*, *Microdochium nivale*), mancha foliar do trigo (*Phaeosphaeria nodorum*), septoriose do trigo (*Zymoseptoria tritici*), mofo branco do trigo (*Microdochium nivale*), mal do pé de trigo (*Gaeumannomyces graminis*), mancha avermelhada dos grãos de trigo (*Epicoccum* spp.), mancha amarela do trigo (*Pyrenophora tritici-repentis*), ferrugem da neve de Typhula do trigo (*Typhula incarnata*, *Typhula ishikariensis*), mancha dólar de gramíneas (*Sclerotinia homeocarpa*), mancha grande de gramíneas (*Rhizoctonia solani*), mancha marrom (*Rhizoctonia solani*), antracnose de gramíneas (*Colletotrichum graminicola*), mancha cinzenta de gramíneas (*Pyricularia grisea*), mancha anular necrótica de gramíneas (*Ophiosphaerella korrae*), doença do fio vermelho de

gramíneas (*Laetisaria fuciformis*), ferrugem de gramíneas (*Puccinia zoysiae*), mancha de verão de gramíneas (*Magnaporthe poae*), podridão da raiz de gramíneas (*Gaeumannomyces graminis*), mancha anelar marrom (*Waitea circinata*), anel de fadas de gramíneas (*Agaricus* spp., *Calvatia cyathiformis*, *Chlorophyllum molybdite*, *Clitocybe* spp., *Lepiota* spp., *Lepista subnuda*, *Lycoperdon* spp., *Marasmius oreades*, *Scleroderma* spp., *Tricholoma* spp. e similares), mofo da neve rosa de gramíneas (*Microdochium nivale*), mofo da neve cinzento de gramíneas (*Typhula incarnate*, *Typhula ishikariensis*), crestamento foliar de Curvularia de gramíneas (*Curvularia* sp.), mancha de Rhizoctonia (*Ceratobasidium* sp.), declínio de Zoysia (*Gaeumannomyces* sp., *Phialophora* sp.), carvão comum do milho (*Ustilago maydis*), antracnose do milho (*Colletotrichum graminicola*), ocelo do milho (*Kabatiella zae*), mancha cinzenta do milho (*Cercospora zae-maydis*), crestamento da folha do milho (*Setosphaeria turcica*), mancha do milho do norte (*Cochliobolus carbonum*), mancha marrom do milho (*Physoderma maydis*), ferrugem do milho (*Puccinia* spp.), queima foliar do milho do sul (*Bipolaris maydis*), queima foliar amarela do milho (*Phyllosticta maydis*), podridão do colmo do milho (*Gibberella zae*), ferrugem da cana-de-açúcar (*Puccinia* spp.), oídio de cucurbitáceas (*Sphaerotheca fuliginea*), atracnose de cucurbitáceas (*Colletotrichum lagenarium*, *Glomerella cingulata*), míldio do pepino (*Pseudoperonospora cubensis*), tombamento do pepino (*Phytophthora capsici*), murcha de Fusarium do pepino (*Fusarium oxysporum* f. sp. *cucumerinum*), fusariose da melancia (*Fusarium oxysporum* f. sp. *niveum*), oídio da macieira (*Podosphaera leucotricha*), mancha preta da macieira (*Venturia inaequalis*), ferrugem da macieira (*Monilinia mali*), mancha de alternaria da macieira (*Alternaria alternata*), cancro de Valsa da macieira (*Valsa ceratosperma*), mancha preta da pêra (*Alternaria kikuchiana*), oídio da pêra (*Phyllactinia pyri*), ferrugem da pêra (*Gymnosporangium asiaticum*), sarna da pêra (*Venturia nashicola*), oídio do morango (*Podosphaera aphanis*), podridão parda dos frutos de caroço (*Monilinia fructicola*), mofo azul dos cítricos (*Penicillium italicum*), oídio da uva (*Uncinula necator*), míldio da uva (*Plasmopara viticola*), podridão da uva madura

(*Glomerella cingulata*), ferrugem da uva (*Phakopsora euvitidis*), Sigatoka amarela da banana (*Mycosphaerella musicoka*), Sigatoka negra da banana (*Mycosphaerella fijiensis*), oídio do tomateiro (*Erysiphe cichoracearum*), pinta-preta do tomateiro (*Alternaria solani*), oídio da berinjela (*Erysiphe cichoracearum*), pinta-preta da batata (*Alternaria solani*), antracnose da batata (*Colletotrichum coccodes*), oídio da batata (*Erysiphe cichoracearum*, *Leveillula taurica*), requeima da batata (*Phytophthora infostans*), oídio do tabaco (*Erysiphe cichoracearum*), mancha castanha do tabaco (*Alternaria longipes*), mancha foliar cercospora da beterraba (*Cercospora beticola*), oídio da beterraba (*Erysiphe betae*), ferrugem foliar de beterraba (*Thanatephorus cucumeris*), podridão da beterraba (*Thanatephorus cucumeris*), podridão radicular da beterraba (*Aphanomyces cochlioides*), murcha do rabanete (*Fusarium oxysporum* f. sp. *raphani*), antracnose do chá (*Discula theae-sinensis*), crestamento bolhoso do chá (*Exobasidium vexans*), mancha redonda marrom do chá (*Pseudocercospora ocellata*, *Cercospora chaeae*), pinta-preta do chá (*Pestalotiopsis longiseta*, *Pestalotiopsis theae*), crestamento reticular do chá (*Exobasidium reticulatum*), mancha foliar de Alternaria do algodão (*Alternaria* spp.), antracnose do algodão (*Glomerella* spp.), crestamento de Ascochyta do algodão (*Ascochyta gossypii*), ferrugem do algodão (*Puccinia* spp., *Phakopsora gossypii*), mancha foliar e crestamento de Cercospora do algodoeiro (*Cercospora* spp.), podridão do capulho de Diplopia do algodão (*Diplopia* spp.), murcha de fusarium do algodão (*Fusarium* spp.), mancha de Phoma do algodão (*Phoma* spp.), mancha foliar de Stemphylium do algodão (*Stemphylium* spp.), mancha foliar tardia do amendoim (*Cercosporidium personatum*), mancha marrom do amendoim (*Cercospora arachidicola*), crestamento do amendoim (*Sclerotium rolfsii*), ferrugem do amendoim (*Puccinia arachidis*), mofo cinzento que afeta várias culturas (*Botrytis cinerea*), doenças causadas por Pythium (*Pythium* spp.) e doenças causadas por Sclerotium (*Sclerotinia sclerotiorum*). O Exemplos incluem também doenças transmitidas pelas sementes ou doenças de crescimento inicial de várias plantas causadas pelo gênero *Aspergillus*, pelo gênero *Cochliobolus*, pelo gênero *Corticium*, pelo gênero *Diplodia*, pelo gênero

Penicillium, pelo gênero *Fusarium*, pelo gênero *Gibberella*, pelo gênero *Mucor*, pelo gênero *Phoma*, pelo gênero *Phomopsis*, pelo gênero *Pyrenophora*, pelo gênero *Pythium*, pelo gênero *Rhizoctonia*, pelo gênero *Rhizopus*, pelo gênero *Thielaviopsis*, pelo gênero *Tilletia*, pelo gênero *Trichoderma* e pelo gênero *Ustilago*.

[0070] O produto químico agrícola ou hortícola, de acordo com a presente modalidade, pode ser utilizado como um fungicida. Além disso, o produto químico agrícola ou hortícola, de acordo com a presente modalidade, exibe um efeito de controle de doenças particularmente excelente contra doenças de ferrugem da folha de trigo, ferrugem marrom do trigo e oídio de trigo, entre as doenças descritas acima. Consequentemente, o produto químico agrícola ou hortícola é vantajosamente utilizado para controlar doenças do trigo, mas não se limita a tal aplicação.

[0071] O produto químico agrícola ou hortícola na presente modalidade pode ser utilizado para todas as plantas, e exemplos de plantas aplicáveis incluem os seguintes: Poaceae, como arroz, trigo, cevada, centeio, aveia, triticale, milho, sorgo, cana-de-açúcar, turfa, agróstis, capim bermuda, festuca e azevém; Leguminosae, como feijoeiro-soja, amendoim, feijoeiro vermelho, ervilha, feijoeiro adzuki, e alfafa; Convolvulaceae, como batata doce; Solanaceae, como cápsico, pimenta doce, tomateiro, berinjela, batateira e tabaco; Polygonaceae, como trigo-sarraceno; Asteraceae, como girassol; Araliaceae, como ginseng; Brassicaceae, como colza, repolho chinês, nabo, repolho, e rábano japonês; Chenopodiaceae, como beterraba; Malvaceae, como algodoeiro; Rubiaceae, como cafeeiro; Sterculiaceae como cacaueiro; Theaceae, como chá; Cucurbitaceae, como melancia; meloeiro, pepineiro, e aboboreira; Liliaceae, como cebola, alho-poró e alho; Rosaceae, como morangueiro, macieira, amendoeira, de damasco, ameixeira, pessegueiro amarelo, ameixeira japonesa, pessegueiro e pereira; Apiaceae, como cenoura; Araceae, como taro; Larvae, como mangueira; Bromeliaceae, como abacaxi; Caricaceae, como papaia; Ebenaceae, como caquizeiro; Ericaceae, como mirtilo; Juglandaceae, como noz pecã; Musaceae, como bananeira; Oleaceae, como oliveira; Palmae,

como coqueiro, e tamareira; Rutaceae, como laranjeira-mandarina, laranjeira, toranjeira, e limoeiro; Vitaceae, como videira; flores e plantas ornamentais, outras árvores diferentes de árvores frutíferas; e outras plantas ornamentais. Outros exemplos incluem plantas silvestres, cultivares, plantas e cultivares procriados por hibridização ou plasmogamia conhecida, e plantas e cultivares geneticamente recombinantes obtidos por manipulação genética. Exemplos de plantas e cultivares geneticamente recombinados incluem culturas agrícolas tolerantes a herbicidas, culturas agrícolas resistentes a pragas nas quais um gene de produção de proteína inseticida foi recombinado, culturas agrícolas resistentes a patógenos nas quais um gene produtor de derivados resistente a patógenos foi recombinado, culturas agrícolas de sabor aprimorado, culturas agrícolas de rendimento aprimorado, culturas agrícolas de preservação aprimorada, e culturas agrícolas de rendimento aprimorado. Exemplos específicos de cultivares recombinados incluem aqueles com os nomes comerciais como Roundup Ready, Liberty Link, B.t, BXN, Poast Compatible, AgriSure, Genuity, Optimum, Powercore, DroughtGard, YieldGard, Herculex, WideStrike, Twinlink, VipCot, GlyTol, Newleaf e Bollgard.

(2) Formulação

[0072] O produto químico agrícola ou hortícola é genericamente preparado pela mistura do derivado de azol (I), que é um ingrediente ativo, com um veículo sólido ou um veículo líquido (diluyente), um tensoativo e outro auxiliar de formulação e similares, e a formulação da mistura sob várias formas como um pó, um agente de hidratação, um grânulo e uma emulsão para uso.

[0073] Essas formulações são preparadas de modo que o derivado de azol (I) esteja contido como um ingrediente ativo em uma quantidade de 0,1 a 95%, em peso, e, com mais preferência, de 0,5 a 90%, em peso, e com mais preferência, de 1 a 80%, em peso. Exemplos do veículo sólido, veículo líquido, e tensoativo usados como auxiliares de formulação são os seguintes. Primeiro, exemplos do carreador sólido incluem carreadores em pó e carreadores granulares como minerais como

argila, talco, terra diatomácea, zeólita, montmorilonita, bentonita, argila ácida, argila ativada, atapulgita, calcita, vermiculita, perlita, pedra-pomes, e areia silicosa; materiais orgânicos sintéticos como ureia; sais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, sulfato de sódio, cal apagada, e bicarbonato de sódio; materiais inorgânicos sintéticos como sílica amorfa como carvão branco e dióxido de titânio; carreadores vegetais como farinha de madeira, caule (sabugo) de milho, casca de noz de noqueira (casca de noz), miolo de fruta, palhiço, serragem, farelo, farinha de soja, celulose em pó, amido, dextrina, e açúcares; e vários carreadores poliméricos como lignina reticulada, gel catiônico, gelatina gelificada por calor ou por um sal metálico polivalente, gel de polímero solúvel em água como ágar, polietileno clorado, polipropileno clorado, poli(acetato de vinila), poli(cloreto de vinila), copolímero de etileno-acetato de vinila, e resina de ureia-aldeído.

[0074] Exemplos do veículo líquido incluem solventes alifáticos (parafinas), solventes aromáticos (por exemplo, xileno, alquilbenzeno, alquilnaftaleno e nafta solvente), solventes mistos (querosene), óleos de máquina (hidrocarbonetos alifáticos de alto ponto de ebulição refinados), álcoois (por exemplo, metanol, etanol, isopropanol e ciclo-hexanol), álcoois poli-hídricos (por exemplo, glicol etilênico, glicol dietilênico, glicol propilênico, glicol hexilênico, poli(glicol etilênico) e poli(glicol propilênico)), derivados de álcool poli-hídrico (por exemplo, éter de glicol propilênico), cetonas (por exemplo, acetona, acetofenona, ciclo-hexanona, metilciclo-hexanona e γ -butirolactona), ésteres (éster metílico de ácido graxo (éster metílico de ácido graxo de óleo de coco), lactato de etil-hexila, carbonato de propileno, éster metílico de ácido dibásico (éster dimetílico de ácido succínico, éster dimetílico de ácido glutâmico e éster dimetílico de ácido adípico)), veículos contendo nitrogênio (N-alquilpirrolidonas), óleos e gorduras (por exemplo, óleo de coco, óleo de soja e óleo de semente de colza), solventes à base de amida [dimetilformamida, (N,N-dimetil)octanamida, N,N-dimetildecanoamida, éster metílico de ácido 5-

(dimetilamino)-2-metil-5-oxo-valérico, solventes à base de N-acilmorfolina (por exemplo, n° CAS 887947-29-7)], sulfóxido dimetílico, acetonitrila e água.

[0075] Exemplos dos tensoativos não iônicos incluem éster de ácido graxo de sorbitano, éster de ácido graxo de polioxietileno-sorbitano, éster de ácido graxo de sacarose, éster de ácido graxo de polioxietileno, éster de polioxietileno-ácido resinoso, diéster de ácido graxo de polioxietileno, éter alquílico de polioxietileno, éter alquilfenílico de polioxietileno, éter dialquilfenílico de polioxietileno, condensado de formalina - éter alquilfenílico de polioxietileno, polímero em bloco de polioxietileno/polioxipropileno, polímero em bloco de éter alquílico de polioxietileno/polioxipropileno, polioxietileno-alkilamina, amida de ácido graxo de polioxietileno, éter bisfenílico de ácido graxo de polioxietileno, éter benzilfenílico (ou fenilfenílico) de polioxietileno, éter estirilfenílico (ou fenilfenílico) de polioxietileno, éter de polioxietileno e silicone do tipo éster e fluorotensoativos, óleo de rícino-polioxietileno, óleo de rícino hidrogenado-polioxietileno, e alquilglicosídeos. Exemplos de tensoativos aniônicos incluem sais de sulfatos como alquilsulfato, éter alquílico de polioxietileno-sulfato, éter alquilfenílico de polioxietileno-sulfato, éter benzílico (ou estiril) fenílico (ou fenilfenílico) de polioxietileno-sulfato, polioxietileno, polímero em bloco de polioxipropileno-sulfato; sais de sulfonatos como parafina(alcano)-sulfonato, α -olefina-sulfonato, dialquilsulfossuccinato, alquilbenzenossulfonato, mono- ou dialquilnaftalenossulfonato, condensado de formalina-naftalenossulfonato, éter difenílico-alkil-dissulfonato [alkil-sulfonato-éter-difenílico-sulfonato], ligninassulfonato, éter alquilfenílico de polioxietileno-sulfonato, e semi-éster de éter alquílico de polioxietileno-ácido sulfosuccínico; sais de ácido graxo como ácidos graxos, N-metil-ácido-graxo-sarcosinatos, e ácidos resinosos; sais de fosfatos como fosfato de éter alquílico de polioxietileno, fosfato de éter mono- ou dialquilfenílico de polioxietileno, fosfato de éter benzílico (ou estiril) fenílico (ou fenilfenílico) de polioxietileno, polímero em bloco de polioxietileno/polioxipropileno, fosfatidilcolina fosfatidiletanolimina (lecitina), e alquilfosfatos. Exemplos dos tensoativos catiônicos

incluem sais de amônio como cloreto de alquiltrimetilamônio, cloreto de metilpolioxietilenoalquilamônio, brometo de alquil-N-metilpiridínio, cloreto de amônio mono- ou dialquilmetilado, dicloreto de alquilpentametilpropilenodiamina; e sais de benzalcônio como cloreto de alquildimetilbenzalcônio, e cloreto de benzetônio (cloreto de octilfenoxietoxietildimetilbenzilamônio).

[0076] Exemplos do outro auxiliar de formulação incluem sais inorgânicos utilizados como ajustadores de pH como sódio e potássio; eliminadores de espuma à base de flúor e à base de silício; sais solúveis em água como sal comum; polímeros solúveis em água utilizados como espessantes como goma xantana, goma guar, carboximetilcelulose, polivinilpirrolidona, polímero de carboxivinila, polímero acrílico, poli(álcool vinílico), derivados de amido e polissacarídeos, ácido algínico e sais do mesmo, estearatos metálicos, tripolifosfato de sódio, hexametáfosfato de sódio utilizados como dispersantes desintegrantes, antissépticos; corantes; antioxidantes; absorvedores de UV; e redutores de danos químicos.

[0077] Algumas formulações são usadas como elas são e algumas são diluídas com um diluente como água para uma concentração predeterminada antes do uso. A concentração do derivado de azol (I), quando diluído antes do uso, está, de preferência, na faixa de 0,0001 a 1%, em peso.

[0078] A quantidade do derivado de azol (I) utilizada é de 20 a 5000 g e, com mais preferência, de 50 a 2000 g por 1 ha de área agrícola e hortícola, como campos, campos de arroz, pomares e estufas. Uma vez que a concentração e a quantidade utilizadas diferem dependendo da forma do agente, do tempo de utilização, do método de utilização, da localização do uso, das culturas alvo e similares, a concentração e a quantidade podem ser aumentadas ou diminuídas dentro das faixas acima.

(3) Outros ingredientes ativos

[0079] O produto químico agrícola ou hortícola na presente modalidade pode ser utilizado em combinação com outros ingredientes ativos conhecidos para acentuar o desempenho como um produto químico agrícola ou hortícola. Exemplos

de outros ingredientes ativos conhecidos incluem ingredientes ativos conhecidos contidos em fungicidas, inseticidas, acaricidas, nematicidas, herbicidas e reguladores do crescimento vegetal.

(3-1) Ingredientes ativos para uso fungicida

[0080] Exemplos de componentes eficazes adequados para uso fungicida incluem compostos inibidores da biossíntese de esterol, compostos benzimidazol, compostos inibidores da succinato des-hidrogenase (compostos SDHI), compostos de estrobilurina, compostos de fenilamida, compostos dicarboximida, compostos de anilino pirimidina, compostos de múltiplos pontos, antibióticos, compostos de carbamato, compostos de quinolina, compostos organofosforados e compostos de carboxamida.

[0081] Exemplos dos compostos inibidores da biossíntese de esterol incluem azaconazol, bitertanol, bromuconazol, difenoconazol, ciproconazol, diniconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flutriafol, hexaconazol, imazalil, imibenconazol, metconazol, ipconazol, miclobutanil, pefurazoato, penconazol, procloraz, propiconazol, protioconazol, epoxiconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefom, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flusilazol, oxpoconazol, mefentrifluconazol, ipfentrifluconazol, 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorobenzil)-2-(clorometil)-2-metilciclopentan-1-ol, metil -2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-(4-clorobenzil)-2-hidróxi-1-metilciclopentano-1-carboxilato, fenpropimorfe, fenpropidina, espiroxamina, tridemorfe, bupirimato, fenarimol, pirifenox e triforina.

[0082] Exemplos dos compostos de benzimidazol incluem carbendazim, benomila, tiabendazol, tiofanato-metila, tiofanato metila e fuberidazol.

[0083] Exemplos dos compostos inibidores de succinato des-hidrogenase (compostos SDHI) incluem bixafeno, benzovindiflupir, boscalida, fluopirame, flutolanila, fluxapiraxade, furametpir, isofetamida, isopirazame, mepronila, penflufeno, pentiopirade, sedaxano, tifluzamida, fluindapir, piraziflumida, pidiflumetofeno, benodanila, carboxim, pirapropoína, inpirfluxame, isofluciprame e oxicarboxim.

[0084] Exemplos dos compostos de estrobilurina incluem azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina, fenamistrobina, fluoxastrobina, cresoxime-metila, metominostrobin, orisastrobina, picóxi-estrobina, piraclostrobina, triflóxi-estrobina, madestrobin, piribencarbe, piraóxi-estrobina, pirametoestrobina, flufenóxi-estrobina, enoxaestrobina, coumóxi-estrobina e triclopiricarbe.

[0085] Exemplos dos compostos de fenilamida incluem benalaxil, benalaxil M ou quiralaxil, metalaxil, metalaxil M ou mefenoxam e oxadixil.

[0086] Exemplos dos compostos de dicarboximida incluem procimidona, iprodiona e vinclozolin.

[0087] Exemplos dos compostos de anilino-pirimidina incluem ciprodinila, mepanipirim e pirimetanil.

[0088] Exemplos dos compostos de múltiplos pontos incluem mancozebe, manebe, metiram, propinebe, tirame (tiuram), zinebe, zirame, amobame, anilazina, ditianona, fluazinam, pencicuron, quintozeno, tolilfluanida, dodina, guazatina, iminocadina (acetato de iminoctadina e albesilato de iminoctadina), compostos de cobre [por exemplo, cloreto de cobre básico, hidróxido cúprico, sulfato de cobre básico, sulfato de cobre, cobre orgânico (cobre oxina), sulfonato de nonilfenol de cobre e DBEDC (4-dodecilbenzenossulfonato;etano-1,2-diamina de cobre)], hidrogenocarbonato (carbonato sódico de hidrogênio e carbonato potássico de hidrogênio), prata metálica, fentina, enxofre, captano, clorotalonila (TPN) e folpete.

[0089] Exemplos dos antibióticos incluem casugamicina, polioxina, estreptomicina, validamicina e oxitetraciclina.

[0090] Exemplos dos compostos de carbamato incluem bentiavalicarbe (bentiavalicarbe-isopropila), dietofencarbe, iprovalicarbe, propamocarbe e tolprocarbe.

[0091] Exemplos do composto de quinolina incluem ácido oxínico, piroquilon, quinoxifeno e tebufloquina.

[0092] Exemplos dos compostos organofosforados incluem dinocap, edifenfos (EDDP), fosetila (fosetil-alumínio), iprobenfos (IBP), meptildinocap e tolclofos-metila.

[0093] Exemplos dos compostos de carboxiamida incluem carpropamida, etaboxam, fenoxanila, siltiofam, tiadinila e isotianila.

[0094] Exemplos de outros compostos para uso fungicida incluem ametoctradina, amisulbrome, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanila, diclocimete, diclomezina, famoxadona, fenamidona, fenexamida, fenitropam, fludioxonila, fluopicolida, flusulfamida, flutianila, halpim, isoprotilana, isotianila, mandipropamida, metrafenona, oxatiapiprolina, ftalida, proquinazide, valifenalato, zoxamida, diclobentiazox, fempicoxamida, picarbutrazox, quinofumelina, dimetomorfe, flumorfe, bupirimato, ferimzona, acibenzolar (acibenzolar-S-metila), etridiazol, himexazol, probenazol, triciclazol, fenpirazamina, tecloftalam, hidróxi-isoxazol, fluoroimida, piriufenona, diflumentorime, quinometionato, aminofrifeno, diclobenazox, extrato de micélio de shitake e pesticidas biológicos (*Agrobacterium radiobactor*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas rhodesia*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus simplex*, *Bacillus amyloliquefaciens*, *Erwinia carotovora* não patogênica, *Lactobacillus plantarum* e *Variovorax paradoxus*).

(3-2) Ingredientes ativos para uso inseticida

[0095] Exemplos de componentes eficazes adequados para uso inseticida incluem compostos organofosforados, compostos de carbamato, compostos piretroides, compostos de neristoxina, compostos neonicotinóides, compostos benzoililureia, outros compostos de controle de crescimento de insetos, compostos de cloro orgânico e compostos derivados de produtos naturais.

[0096] Exemplos dos compostos organofosforados incluem acefato, azinfós-metila, cadusafós, cloroetoxifós, clorfenvinfós, clorpirifós, cianofós, demetona-S-metila, diazinona, diclorvós (DDVP), dicrotofós, dimetoato, dissulfotone, etiona, etoprofós, EPN, fenamifós, fenitrotiona (MEP), fentiona (MPP), fostiazato, imiciafós, isofenfós, isoxationa, malationa, metamidofós, metidationa, mevinfós, monocrotofós, ometoato, oxidementon metila, parationa, parationa-metila, fentoato, forato, fosadona, fosmete, fosfamidona, foxime, pirimifós-metila, profenofós, protiofós, piraclófós, piridafentiona, quinalfós, tebupirinfós, terbufós, triazofós e triclorfona (DEP).

[0097] Exemplos dos compostos de carbamato incluem alanicarbe, aldicarbe, benfuracarbe, BPMC, carbarila (NAC), carbofurano, carbosulfano, cartape, fenoxicarbe (BPMC), formetanato, isoisoprocarbe (MIPC), metiocarbe, metomila, oxamila, pirimicarbe, tiodicarbe, XMC, bendiocarbe, etiofencarbe, fenobcarbe, fenotiocarbe, furatiocarbe, metolcarbe e xililcarbe.

[0098] Exemplos dos compostos piretroides incluem acrinatrina, aletrina, cipermetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, cipermetrina, deltametrina, dimeflutrina, esfenvalerato, etofenprox, fenpropatrina, flubrocitrinato, flucitrinato, fluvalinato, halfenprox, cialotrina, metoflutrina, monfluorotrina, permetrina, proflutrina, teflutrina, tralometrina, ciflutrina, imiprotrina, piretrina, cloropraletrina, epsilon-metoflutrina e cifenotrina.

[0099] Exemplos dos compostos de neristoxina incluem cartape, bensultape, tioclam, monosultape e bissultape.

[0100] Exemplos dos compostos neonicotinoides incluem acetamida, clotianidina, dinotefurano, imidacloprida, nitenpiram, tiacloprida e tiametoxam.

[0101] Exemplos do composto de benzoilureia incluem bistrifluron, clorfluazuron, diflubenzuron, flucicloخورon, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, teflubenzuron, e triflumuron.

[0102] Exemplos de outros compostos de controle de crescimento de insetos incluem buprofezin, cromafenozida, ciromazina, halofenozida, metoxifenozida, tebufenozida e piriproxifeno.

[0103] Exemplos dos compostos de cloro orgânicos incluem aldrina, dieldrina, endosulfano, metóxiclor, lindano e DDT.

[0104] Exemplos dos compostos derivados de produtos naturais incluem abamectina, esporos vivos e toxinas cristalinas derivadas de *Bacillus thuringiensis* e misturas dos mesmos, bensultape, benzoato de emamectina, lepimectina, milbemectina, espinetoram, espinosade, óleo de máquina, amido, amido reduzido

sacarificado, óleo de semente de colza, oleato de sódio, monoésteres de ácido graxo com glicerol ou propanodiol e fosfato férrico.

[0105] Exemplos de outros compostos para uso inseticida incluem avermectina, clorantraniliprol, clorfenapir, ciantraniliprol, diafentiuron, etiprol, fipronil, flonicamida, flubendiamida, fluensulfona, flupiradifurona, indoxacarbe, metaflumizona, metaldeído, pimetrozina, piridalil, pirifluquinazona, silafluofeno, espirotetramate, sulfoxaflor, tolfenpirade, afidopiropeno, broflanilida, ciclaniliprol, dicloromezotiaz, flometoquina, fluazaindolizina, fluhexafon, fluxametamida, piriprol, tetraniliprol, triflumezopirim, metopreno, ticlopirazoflor, flupirimina, espiropidiona, benzpirimoxano, cialodiamida e sulfluramida.

(3-3) Ingredientes ativos para uso acaricida

[0106] Exemplos de ingredientes ativos adequados para uso acaricida (ingrediente ativo acaricida) incluem acequinocil, amidoflumete, amitraz, azociclotina, bifenazato, bromopropilato, clorfensona, quinometionato, fenisobromolato, benzoximato, clofentezina, cienopirafeno, ciflumetofeno, ciexatina, diflovidazina, dienoclor, etoxazol, fenazaquina, óxido de fenbutatina, fenpiroximato, fenotiocarbe, fluacripirim, hexitiazox, propargite (BPPS), piflubumida, piridabeno, pirimidifeno, espiroclifofeno, espiromesifeno, tebufenpirade, tetradifona, acinonapir e óleos misturados.

(3-4) Ingredientes ativos para uso nematicida

[0107] Exemplos do ingrediente ativo mais adequado para uso nematicida (ingrediente ativo nematicida) incluem D-D (1,3-dicloropropeno), DCIP (éter diclorodi-isopropílico), isotiocianato de metila, metam sódico, cadusafos, fostiazato, imiciafos, tartarato de morantel, cloridrato de levamisol, nemadectina e tioxazafeno.

(3-5) Ingredientes ativos para uso como regulador do crescimento vegetal

[0108] Exemplos dos ingredientes ativos ótimos dos reguladores do crescimento vegetal incluem aminoetoxivinilglicina, clormequate, clorprofame, ciclanilida, dicegulaco, daminozida, etefona, flurprimidol, flumetralina, forclorfenurona, giberelina, sais de hidrazida maleica, cloreto de mepiquate, metil

ciclopropeno, benzilaminopurina, paclobutrazol, pro-hexadiona, thidiazuron, tribufos (fosforotritioato de tributila), trinexapac-etila e uniconazol.

[4] Método de controle de doenças vegetais

[0109] O produto químico agrícola ou hortícola na presente modalidade pode ser utilizado, por exemplo, em terras cultivadas como campos, arrozais, gramados e pomares ou terras não cultivadas. Além disso, o produto químico agrícola ou hortícola na presente modalidade pode ser utilizado não apenas no tratamento de folhagem como aspersão de folhagem, mas também no tratamento de não folhagem como o tratamento de sementes, incluindo o tratamento de bulbos e tubérculos, o tratamento por encharcamento do solo e o tratamento de águas superficiais. Portanto, o método para o controle de doenças vegetais da presente modalidade inclui uma etapa de execução do tratamento foliar ou do tratamento não foliar com o uso do produto químico agrícola ou hortícola descrito acima. Quando tratamento não foliar é realizado, a quantidade de trabalho necessária pode ser reduzida, em comparação com quando tratamento foliar é realizado.

[0110] Na aplicação pelo tratamento de sementes, o agente é fixado à semente pela mistura de um agente de hidratação, um pó e similares com a semente, e agitação, ou por imersão da semente em um agente de hidratação diluído e similares. O tratamento de sementes inclui também tratamento de revestimento de sementes. A quantidade de ingredientes ativos utilizados no caso de tratamento de sementes é, por exemplo, de 0,01 a 10000 g e, de preferência, de 0,1 a 1000 g por 100 kg de sementes. As sementes tratadas com o produto químico agrícola ou hortícola podem ser utilizadas do mesmo modo que as sementes comuns.

[0111] No caso de aplicação por tratamento por irrigação, uma cova de plantio ou os arredores da mesma pode ser tratada com grânulos ou similares no momento do transplante de mudas ou similares, ou as sementes ou a terra em volta de uma planta pode ser tratada com grânulos, um pó molhável, ou similares. A quantidade total de ingredientes ativos utilizados no caso do tratamento por encharcamento do

solo é, por exemplo, de 0,01 a 10000 g e, de preferência, de 0,1 a 1000 g por 1 m² de área agrícola ou hortícola.

[0112] No caso de aplicação por meio de tratamento da superfície com água, a água de superfície de um campo de arroz pode ser tratada com grânulos ou similares. A quantidade de ingredientes ativos utilizados no caso de tratamento das águas superficiais é, por exemplo, de 0,1 a 10000 g e, de preferência, de 1 a 1000 g por 10 hectares (ha) da plantação de arroz.

[0113] A quantidade de ingredientes ativos utilizados para a pulverização foliar é, por exemplo, de 20 a 5000 g e, de preferência, de 50 a 2000 g por 1 ha de área agrícola ou hortícola, como um campo, uma plantação de arroz, um pomar e uma estufa.

[0114] Adicionalmente, uma vez que a concentração e quantidade utilizadas diferem dependendo da forma do agente, tempo de utilização, método de utilização, localização do uso, culturas alvo e similares, a concentração e a quantidade podem ser aumentadas ou diminuídas dentro das faixas acima.

[5. Protetores de material industrial]

(1) Efeito de proteção de material industrial

[0115] O derivado de azol (I) exibe um excelente efeito na proteção de materiais contra uma ampla variedade de micro-organismos prejudiciais que corroem os materiais industriais e, dessa forma, pode ser utilizado como um protetor de materiais industriais. Exemplos de tais micro-organismos incluem os micro-organismos mencionados abaixo.

[0116] Exemplos dos mesmos incluem aspergillus (*Aspergillus* sp.), trichoderma (*Trichoderma* sp.), penicillium (*Penicillium* sp.), geotrichum (*Geotrichum* sp.), chaetomium (*Chaetomium* sp.), cadophora (*Cadophora* sp.), ceratostomella (*Ceratostomella* sp.), cladosporium (*Cladosporium* sp.), corticium (*Corticium* sp.), lentinus (*Lentinus* sp.), lenzites (*Lenzites* sp.), phoma (*Phoma* sp.), polysticus (*Polysticus* sp.), pullularia (*Pullularia* sp.), stereum (*Stereum* sp.), trichosporium (*Trichosporium* sp.), aerobacter (*Aerobacter* sp.), bacillus (*Bacillus* sp.), desulfovibrio

(*Desulfovibrio* sp.), *Pseudomonas* (*Pseudomonas* sp.), *Flavobacterium* (*Flavobacterium* sp.) e *Micrococcus* (*Micrococcus* sp.), que são micro-organismos que degradam o papel/a polpa (incluindo bactérias formadoras de lodo); *Aspergillus* (*Aspergillus* sp.), *Penicillium* (*Penicillium* sp.), *Chaetomium* (*Chaetomium* sp.), *Myrothecium* (*Myrothecium* sp.), *Curvularia* (*Curvularia* sp.), *Gliomastix* (*Gliomastix* sp.), *Memnoniella* (*Memnoniella* sp.), *Sarcopodium* (*Sarcopodium* sp.), *Stschybotrys* (*Stschybotrys* sp.), *Stemphylium* (*Stemphylium* sp.), *Zygorhynchus* (*Zygorhynchus* sp.), *Bacillus* (*Bacillus* sp.) e *Staphylococcus* (*Staphylococcus* sp.), que são micro-organismos que degradam fibras; *Fomitopsis palustris*, *Coriolus versicolor*, *Aspergillus* (*Aspergillus* sp.), *Penicillium* (*Penicillium* sp.), *Rhizopus* (*Rhizopus* sp.), *Aureobasidium* (*Aureobasidium* sp.), *Gliocladium* (*Gliocladium* sp.), *Cladosporium* (*Cladosporium* sp.), *Chaetomium* (*Chaetomium* sp.), e *Trichoderma* (*Trichoderma* sp.), que são micro-organismos que apodrecem a madeira; *Aspergillus* (*Aspergillus* sp.), *Penicillium* (*Penicillium* sp.), *Chaetomium* (*Chaetomium* sp.), *Cladosporium* (*Cladosporium* sp.), *Mucor* (*Mucor* sp.), *Paecilomyces* (*Paecilomyces* sp.), *Pilobolus* (*Pilobolus* sp.), *Pullularia* (*Pullularia* sp.), *Trichosporon* (*Trichosporon* sp.) e *Trichothecium* (*Trichothecium* sp.), que são micro-organismos que deterioram o couro; *Aspergillus* (*Aspergillus* sp.), *Penicillium* (*Penicillium* sp.), *Rhizopus* (*Rhizopus* sp.), *Trichoderma* (*Trichoderma* sp.), *Chaetomium* (*Chaetomium* sp.), *Myrothecium* (*Myrothecium* sp.), *Streptomyces* (*Streptomyces* sp.), *Pseudomonas* (*Pseudomonas* sp.), *Bacillus* (*Bacillus* sp.), *Micrococcus* (*Micrococcus* sp.), *Serratia* (*Serratia* sp.), *Margarinomyces* (*Margarinomyces* sp.) e *Monascus* (*Monascus* sp.), que são micro-organismos que degradam borracha plástica; *Aspergillus* (*Aspergillus* sp.), *Penicillium* (*Penicillium* sp.), *Cladosporium* (*Cladosporium* sp.), *Aureobasidium* (*Aureobasidium* sp.), *Gliocladium* (*Gliocladium* sp.), *Botryodiplodia* (*Botryodiplodia* sp.), *Macrosporium* (*Macrosporium* sp.), *Monilinia* (*Monilinia* sp.), *Phoma* (*Phoma* sp.), *Pullularia* (*Pullularia* sp.), *Sporotrichum* (*Sporotrichum* sp.), *Trichoderma* (*Trichoderma* sp.), *Bacillus* (*Bacillus*

sp.), proteus (*Proteus* sp.), pseudomonas (*Pseudomonas* sp.) e serratia (*Serratia* sp.), que são micro-organismos que deterioram tintas.

(2) Formulação

[0117] Um protetor de material industrial contendo o derivado de azol (I) como o ingrediente ativo pode conter também vários componentes além do derivado de azol (I). Um protetor de material industrial contendo o derivado de azol (I) como o ingrediente ativo pode ser dissolvido ou disperso em um veículo líquido adequado ou misturado com um veículo sólido. O protetor de material industrial contendo o derivado de azol (I) como um ingrediente ativo pode conter, ainda, um emulsificante, um dispersante, um agente difusor, um agente de penetração, um agente umectante ou um estabilizador. Além disso, exemplos do tipo de agente do protetor de material industrial contendo o derivado de azol (I) como um ingrediente ativo incluem pó umedecível, pós, grânulos, comprimidos, pastas, agentes de suspensão e materiais de aspersão. Um protetor de material industrial contendo o derivado de azol (I) como ingrediente ativo pode incluir outros fungicidas, inseticidas ou antidegradantes e similares.

[0118] O veículo líquido não é particularmente limitado, desde que não reaja com o ingrediente ativo. Exemplos do veículo líquido incluem água, álcoois (por exemplo, álcool metílico, álcool etílico, etilenoglicol e celossolve), cetonas (por exemplo, acetona e cetona etílica e metílica), éteres (por exemplo, éter dimetílico, éter dietílico, dioxano e tetra-hidrofurano), hidrocarbonetos aromáticos (por exemplo, benzeno, tolueno, xileno e metil naftaleno), hidrocarbonetos alifáticos (por exemplo, gasolina, querosene, óleo de lamparina, óleo mecânico e óleo combustível), amidas ácidas (por exemplo, dimetilformamida e N-metil pirrolidona), hidrocarbonetos halogenados (por exemplo, clorofórmio e tetracloreto de carbono), ésteres (por exemplo, ésteres de acetato de etila e ésteres de glicerol de ácidos graxos), nitrilas (por exemplo, acetonitrila) e sulfóxido de dimetila.

[0119] Além disso, pós ou grânulos finos como argila caulim, bentonita, argila ácida, pirofillita, talco, terra diatomácea, calcita, ureia, sulfato de amônio e similares podem ser utilizados como o veículo sólido.

[0120] Os sabões, ácidos alquil sulfônicos, ácidos alquil aril sulfônicos, sulfossuccinatos de dialquila, sais de amônio quaternário, oxialquilaminas, ésteres de ácido graxo e tensoativos à base de óxido de polialquilenos e anidrossorbitol podem ser utilizados como o emulsificante e o dispersante.

[0121] Quando o derivado de azol (I) está contido como um ingrediente ativo na formulação, a razão de teor do mesmo depende do tipo de agente e do propósito de uso, e a razão de teor pode ser de 0,1 a 99,9%, em peso, em relação à massa total da formulação. Observe que, em uso real, a concentração de tratamento é, de preferência, ajustada pela adição de solventes, diluentes, extensores e similares, conforme for adequado, de modo que o teor de tratamento seja genericamente de 0,005 a 5%, em peso, e, de preferência, de 0,01 a 1%, em peso.

[0122] Conforme descrito acima, o derivado de azol (I) exibe excelente atividade fungicida contra vários tipos de fungos que causam doenças em plantas. Ou seja, o produto químico agrícola ou hortícola contendo o derivado de azol (I) como um ingrediente ativo tem baixa toxicidade para seres humanos e animais, e excelente segurança no manuseio, e pode exibir um alto controle de doenças contra uma ampla variedade de doenças vegetais.

[Sumário da invenção]

[0123] Conforme descrito acima, o derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, é um derivado de azol representado pela fórmula geral (I) acima, ou um N-óxido ou um sal aceitável do mesmo.

[0124] Na fórmula (I), A é N ou CH;

R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C₁-C₆, um grupo cicloalquila C₃-C₈ ou um grupo cicloalquil C₃-C₈-alquila-C₁-C₄;

R¹ e R² podem ser ligados um ao outro para formar um anel;

Z é um grupo fenila ou um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados dentre O, N e S;

R³ é halogênio, um grupo hidroxila, um grupo amino, um grupo nitrilo, um grupo nitro, um grupo pentafluorossulfanila, um grupo alquila C₁-C₄, um grupo haloalquila C₁-C₄, um grupo alcóxi C₁-C₄ ou um grupo haloalcóxi C₁-C₄;

R³ é ligado a qualquer posição de substituição de Z em um número de n; e n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

m é 1 ou 2.

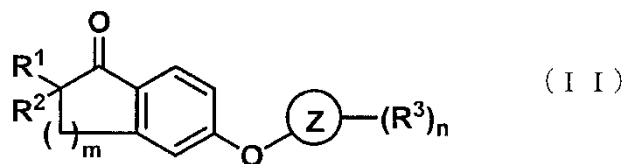
[0125] Além disso, um derivado de azol preferencial (I), de acordo com uma modalidade da presente invenção, é um derivado de azol (I), em que R¹ e R² são cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C₁-C₆, um grupo cicloalquila C₃-C₈, um grupo cicloalquil-C₃-C₈-alquila-C₁-C₄ e em que R¹ e R² podem ser ligados para formar um anel.

[0126] Além disso, no derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, m é, de preferência, 1.

[0127] Além disso, no derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, na fórmula geral (I) acima, Z é, de preferência, um grupo fenila.

[0128] O método para a produção de um derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, é um método de produção do derivado de azol descrito acima mediante a reação do composto representado pela fórmula geral (II) abaixo com a coexistência de 1,2,4-triazol ou imidazol ou um sal de metal alcalino do mesmo e ilídeo de enxofre.

[Fórmula química 8]



[em que, R¹, R², R³, Z, m, e n são iguais a R¹, R², R³, Z, m e n na fórmula (I), respectivamente].

[0129] Além disso, os produtos químicos agrícolas ou hortícolas ou protetores de material industrial contendo o derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, como um ingrediente ativo estão também incluídos no escopo da presente invenção.

[0130] As modalidades da presente invenção serão descritas com mais detalhes a seguir usando exemplos. A presente invenção não é, obviamente, limitada aos exemplos abaixo, e nem é preciso dizer que vários aspectos são possíveis para os detalhes. Adicionalmente, a presente invenção não é limitada às modalidades descritas acima, e várias modificações são possíveis dentro do escopo indicado nas reivindicações. As modalidades obtidas pela combinação, de modo adequado, dos meios técnicos revelados pelas modalidades estão também incluídas no escopo técnico da presente invenção. Além disso, todos os documentos descritos no presente relatório descritivo estão aqui incorporados, por referência.

[Exemplos]

<Exemplo de síntese 1. Síntese de 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-7) (Esquema de síntese 1)>

Síntese de 5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0131] 9,61 g de hidreto de sódio a 55% foram pesados e lavados com hexano normal. Em seguida, 300 mL de N,N-dimetilformamida foram adicionados e resfriados com agitação em um banho de gelo. Para isso, 15,02 g de 5-fluoroindanona foram adicionados em porções. Posteriormente, 31,27 g de iodometano foram lentamente adicionados por gotejamento. Após o gotejamento, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Após a reação, a solução de reação foi vertida em água gelada e extraída com tolueno. A camada orgânica foi lavada com água, uma solução salina saturada, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi

purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 14,21 g de um composto alvo como um sólido amarelo. Rendimento: 80,0%.

[0132] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,76 (dd, $J = 8,1, 5,2$ Hz, 1H), 7,10 a 7,06 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 1,24 (s, 6H).

Síntese 1 de 5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0133] 8,91 g de 5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona sintetizada na seção anterior foram pesados, 90 mL de N,N-dimetilformamida, 12,86 g de 4-clorofenol e 13,82 g de carbonato de potássio foram adicionados e aquecidos a 120 °C durante 6 horas. A solução de reação foi deixada para resfriar naturalmente e vertida em água gelada. A mistura foi extraída com tolueno, a camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 2 N, água e uma solução salina saturada, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 13,82 g de um composto alvo como um líquido amarelo. Rendimento: 92,8%.

[0134] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,97 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 2,92 (s, 2H), 1,23 (s, 6H).

Síntese 2 de 5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0135] 239,4 mg de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona, 194,0 mg de p-clorofenol, 5 mL de N,N-dimetilformamida, 277,8 mg de carbonato de potássio, 38,3 mg de iodeto de cobre e 139,8 mg de tris(2,4-pentanodionato) ferro (III) foram pesados, e aquecidos e agitados a 135 °C durante 9 horas. A solução de reação foi resfriada à temperatura ambiente, água foi adicionada e extraída com tolueno, a camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada e seca sobre sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e 178,9 mg de um material bruto foram obtidos. O produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para produzir 104,8 mg do composto do título. Rendimento: 36,5%.

Síntese de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorofenóxi) -2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-7)

[0136] 104,8 mg de 5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona sintetizada na seção anterior foram pesados, e 1 mL de N-metil pirrolidona e 66,8 mg de sal de triazol sódico foram adicionados e aquecidos a 80 °C. A isso, 76,1 mg de brometo de trimetilsulfoxônio e 42,6 mg de ter-butóxido de sódio foram divididos, cada um, em quatro porções e adicionados a cada 30 minutos. A temperatura do banho de óleo foi aumentada para 90 °C após 70 minutos da adição de reagente inicial e aumentada para 100 °C após 130 minutos da adição de reagente inicial. Três horas após a adição de reagente inicial, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e água foi adicionada e extraída com tolueno. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 61,1 mg de um composto alvo como um sólido branco. Rendimento: 45,3%.

[0137] RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

<Exemplo de síntese 2. Síntese de 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-7) (Esquema de síntese 1')>

Síntese de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-bromo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol

[0138] 654,7 mg de 5-bromo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona foram pesados e 8,3 mL de N-metil pirrolidona e 500,8 mg de sal de triazol sódico foram adicionados e aquecidos a 80 °C. 142,8 mg de brometo de trimetilsulfoxônio e 82,5 mg de ter-butóxido de sódio foram, cada um, divididos em quatro porções e adicionados à mistura a cada 30 minutos. A temperatura do banho de óleo foi aumentada para 90 °C após 70 minutos da adição de reagente inicial e aumentada para 100 °C após 130

minutos da adição de reagente inicial. Três horas após a adição de reagente inicial, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e água foi adicionada, e extraída com tolueno. A camada orgânica foi lavada com água e uma solução salina saturada, e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 462,2 mg de um composto alvo como um líquido castanho. Rendimento: 53%.

[0139] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 1H), 2,80 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,74 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).

Síntese de 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(4-clorofenóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-7)

[0140] 368,2 mg de 1-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-bromo-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol sintetizado na seção anterior foram dissolvidos em 5,7 mL de N,N-dimetilformamida, 365,1 mg de carbonato de potássio, 218,9 mg de 4-clorofenol, 43,4 mg de iodeto de cobre e 161,0 mg de tris(2,4-pentanodionato) ferro (III) foram adicionados, e a mistura foi agitada a 135 °C durante 9 horas. Adicionou-se água à solução de reação obtida, e a extração com tolueno foi, então, executada. A camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada, e seca em sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para fornecer 51,7 mg do composto do título. Rendimento: 12,3%.

[0141] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

<Exemplo de síntese 3. Síntese de ácido (5-(4-clorofenóxi)-1-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-il) metil 4-metilbenzenossulfônico (Esquema de síntese 2)

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0142] 301 mg de 5-fluoroindanona e 515 mg de 4-clorofenol foram dissolvidos em 3,6 mL de N,N-dimetilformamida, e 553 mg de carbonato de potássio foram adicionados. Após o aquecimento e a agitação a 120 °C durante 4 horas, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se água. A mistura foi extraída com tolueno, e a camada orgânica obtida foi lavada com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 314 mg de um composto alvo como uma substância oleosa castanha. Rendimento: 60,5%.

[0143] RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,09 a 3,06 (m, 2H), 2,71 a 2,68 (m, 2H).

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-1-metileno-2,3-di-hidro-1H-indeno

[0144] 1,294 g de 5-(4-clorofenóxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona, 3,572 g de brometo de metil trifenilfosfônio e 20 mL de tetra-hidrofurano desidratado foram pesados, e enquanto se agitava à temperatura ambiente, uma mistura líquida de 1,122 g de ter-butóxido de potássio e 10 mL de tetra-hidrofurano desidratado foi adicionada por gotejamento durante 2 horas. A solução de reação foi concentrada até um terço por agitação durante 1 hora após o gotejamento. Quando ocorreu precipitação pela adição de hexano, a precipitação foi removida por filtração em celite, e o filtrado foi lavado com água e solução salina saturada, e a camada orgânica passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 1,025 g de um composto alvo como uma substância oleosa incolor. Rendimento: 79,9%.

[0145] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,45 (dd, $J = 7,0, 2,2$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,99 a 6,90 (m, 2H), 6,86-6,83 (m, 2H), 5,36 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,99 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,96 a 2,90 (m, 2H), 2,86 a 2,80 (m, 2H).

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-1-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol

[0146] Pesou-se 1,133 g de solução aquosa de N-óxido de N-metilmorfolina a 50% e adicionou-se 1,0 mL de água. Uma pequena quantidade de tetraóxido de ósmio, e 1,025 g de 5-(4-clorofenóxi)-1-metileno-2,3-di-hidro-1H-indeno, conforme sintetizado na seção anterior, e 0,8 mL de acetona foram adicionados. A solução de reação foi agitada vigorosamente durante 9 horas à temperatura ambiente, e uma solução aquosa de tiosulfato de sódio foi adicionada à solução de reação. Adicionou-se acetato de etila e a matéria insolúvel foi removida por filtração em celite. O filtrado foi extraído com acetato de etila e lavado com água e solução salina saturada e a camada orgânica foi passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação, e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica para obter 0,850 g de um composto alvo como um sólido cinza. Rendimento: 73,2%.

[0147] RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,31 a 7,29 (m, 1H), 6,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,87 a 6,84 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 4,68 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,89 a 2,81 (m, 1H), 2,75 a 2,67 (m, 1H), 2,35 a 2,28 (m, 1H), 1,93 a 1,83 (m, 1H).

Síntese de ácido (5-(4-clorofenóxi)-1-hidróxi-2,3-di-hidro-1H-inden-1-il)metil 4-metilbenzenossulfônico

[0148] 0,850 g de 5-(4-clorofenóxi)-1-(hidroximetil)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol sintetizado na seção anterior, e 2,9 mL de clorofórmio foram pesados, e 0,447 g de piridina e 0,838 g de cloreto de p-toluenossulfonila foram adicionados sob resfriamento com água gelada e agitados durante 5 horas em um banho de gelo. Após a reação, a solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio foi adicionada à solução de reação e extraída com acetato de etila, e a camada orgânica foi passada através de uma coluna

de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 0,686 g de um composto alvo como uma substância oleosa incolor. Rendimento: 52,7%.

[0149] RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 a 6,99 (m, 2H), 6,84 a 6,81 (m, 2H), 5,56 (br, 1H), 4,06 a 3,97 (m, 2H), 2,87 a 2,80 (m, 1H), 2,69 a 2,61 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,18 a 2,12 (m, 1H), 1,98 a 1,90 (m, 1H).

<Exemplo de síntese 4. Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-2-isopropil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona (Esquema de síntese 2)>

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxilato de metila

[0150] 134 mg de hidreto de sódio a 55% foram pesados e lavados com hexano. A isso, 1,0 mL de carbonato de dimetila e 10 μL de metanol desidratado foram adicionados e aquecidos a 80 °C. Após o aquecimento, uma mistura líquida de 313,7 mg de 5-(4-clorofenóxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona sintetizada na seção anterior e 3,0 mL de carbonato de dimetila foram adicionados. Depois de aquecer sob refluxo a 100 °C durante 1,5 hora, a solução de reação foi vertida em água gelada após o resfriamento. Uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e extraída com tolueno, e a camada orgânica obtida foi lavada com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 228 mg de um composto alvo como uma substância oleosa castanha. Rendimento: 59,4%.

[0151] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 a 7,37 (m, 2H), 7,05 a 7,03 (m, 2H), 7,01 a 6,98 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,74 (dd, J = 8,3, 4,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, J = 17,4, 3,8 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 17,4, 8,2 Hz, 1H).

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-2-isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxilato de metila

[0152] 35,6 mg de hidreto de sódio a 55% foram pesados e lavados com hexano. A isso, 1,0 mL de N,N-dimetilformamida foi adicionado e resfriado em um banho de gelo, e uma mistura líquida de 228,3 mg de 5-(4-clorofenóxi)-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxilato de metila e 1,2 mL de N,N-dimetilformamida foi adicionada. 134,8 mg de iodeto de isopropila foram, então, adicionados e aquecidos a 80 °C durante 1,5 hora. A solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada. O produto resultante foi extraído com acetato de etila e a camada orgânica obtida foi lavada com água e uma solução salina saturada, e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 93,7 mg de um composto alvo como uma substância oleosa amarela. Rendimento: 36,2%.

[0153] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,97 a 6,93 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,64 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,92 a 2,85 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,74 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Síntese de 5-(4-clorofenóxi)-2-isopropil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0154] 1,1 mL de tetra-hidrofurano e 1,1 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 30%, em peso, foram adicionados a 90,1 mg de 5-(4-clorofenóxi)-2-isopropil-1-oxo-2,3-di-hidro-1H-indeno-2-carboxilato de etila sintetizado na seção anterior, e a mistura foi aquecida durante 4,5 horas. Após resfriamento da solução de reação, ela foi neutralizada com ácido clorídrico diluído e extraída com tolueno. A camada orgânica obtida foi lavada com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 50,0 mg de um composto alvo como um sólido branco. Rendimento: 66,2%.

[0155] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,96 a 6,92 (m, 2H), 3,06 (dd, $J = 17,6, 8,1$ Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 17,6, 4,0$ Hz, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,44 a 2,36 (m, 1H), 1,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

<Exemplo de síntese 5. Síntese de 1'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5'-(4-clorofenóxi)-1',3'-di-hidroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'-ol (Composto n° I-17) (Esquema de síntese 3)>

Síntese de 5-fluoro-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0156] 1,350 g de paraformaldeído e 3,317 g de trifluoroacetato de N-metilanilina foram pesados, e uma mistura líquida de 1,503 g de 5-fluoroindanona e 10 mL de tetra-hidrofurano foi adicionada. A mistura foi aquecida sob refluxo durante 3 horas, resfriada até a temperatura ambiente, 20 mL de éter dietílico foram adicionados, e a mistura foi agitada e decantada. A camada orgânica foi lavada com uma diluição de duas vezes de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, lavada adicionalmente com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação a 30 °C para obter 1,313 g de um composto alvo como um sólido verde escuro. Rendimento: 80,9%.

[0157] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (dd, $J = 8,4, 5,4$ Hz, 1H), 7,18 a 7,10 (m, 2H), 6,37 a 6,36 (m, 1H), 5,66 a 5,65 (m, 1H), 3,76 (s, 2H).

Síntese de 5'-fluoroespiro [ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[0158] 0,364 g de hidreto de sódio a 55% foi pesado e lavado com hexano. 10 mL de sulfóxido de dimetila foram adicionados e 1,839 g de iodeto de trimetilsulfoxônio foram adicionados em duas porções. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 15 minutos e uma solução mista de 1,232 g de 5-fluoro-2-metileno-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona e 10 mL de sulfóxido de dimetila foi adicionada e lavada com 2,8 mL de sulfóxido de dimetila. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e a solução de reação foi vertida em água gelada e a solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada. A mistura

foi extraída com tolueno, e a camada orgânica obtida foi lavada com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 0,523 g de um composto alvo como um cristal branco. Rendimento: 39,0%.

[0159] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,78 (dd, $J = 8,5, 5,4$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,10 (td, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 3,22 (s, 2H), 1,47 a 1,44 (m, 2H), 1,17 a 1,15 (m, 2H).

Síntese de 5'-(4-clorofenóxi)espiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona

[0160] 353 mg de 5'-fluoroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona sintetizada na seção anterior foram pesados, 3,6 mL de N,N-dimetilformamida, 514 mg de 4-clorofenol e 554 mg de carbonato de potássio foram aquecidos e agitados a 120 °C durante 6 horas. Após a reação, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e adicionou-se água. A mistura foi extraída com tolueno e a camada orgânica obtida foi lavada com solução aquosa de NaOH a 1 M e água, e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 499 mg de um composto alvo como uma substância oleosa incolor. Rendimento: 87,4%.

[0161] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 a 7,35 (m, 2H), 7,05 a 6,99 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 3,15 (s, 2H), 1,45 a 1,42 (m, 2H), 1,14 a 1,11 (m, 2H).

Síntese de 1'-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5'-(4-clorofenóxi)-1',3'-di-hidroespiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'-ol (Composto n° I-17)

[0162] 497 mg de 5'-(4-clorofenóxi)espiro[ciclopropano-1,2'-inden]-1'(3'H)-ona sintetizada na seção anterior foram dissolvidos em 5,2 mL de N-metil pirrolidona, e 319 mg de sal de triazol sódico foram adicionados e aquecidos a 80 °C. 363 mg de brometo de trimetilsulfoxônio e 202 mg de ter-butóxido de sódio foram, cada um, divididos em quatro porções e adicionados à mistura a cada 30 minutos. A temperatura do banho de óleo foi aumentada para 90 °C após 70 minutos da adição

de reagente inicial e aumentada para 100 °C após 130 minutos da adição de reagente inicial. Três horas após a adição de reagente inicial, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, e água foi adicionada, e extraída com tolueno. A camada orgânica obtida foi lavada com água e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 59,1 mg de um composto alvo como um sólido branco. Rendimento: 9,2%.

[0163] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,11 a 1,06 (m, 1H), 0,82 a 0,77 (m, 1H), 0,73 a 0,67 (m, 1H), 0,43 a 0,38 (m, 1H).

<Exemplo de síntese 6. Síntese de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-5-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-18)
(Esquema de síntese 4) >

Síntese de 5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona

[0164] 1,782 g de 5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona, 1,191 g de álcool benzílico e 30 mL de N,N-dimetilformamida foram pesados, e 1,235 g de ter-butóxido de potássio foi adicionado sob resfriamento em banho de gelo. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e adicionou-se água. A mistura foi extraída com tolueno, e a camada orgânica foi lavada uma vez com uma solução salina saturada e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 2,450 g de um composto alvo. Rendimento: 92,0%.

[0165] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 5H), 6,99 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Síntese de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol

[0166] 0,483 g de hidreto de sódio a 55% foram pesados e lavados com hexano. Em seguida, 14,4 mL de sulfóxido de dimetila desidratado e 2,441 g de iodeto de trimetilsulfônio foram adicionados e agitados a 25 °C durante 30 minutos. Uma mistura líquida de 2,450 g de 5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ona sintetizada na seção anterior e 2,0 mL de sulfóxido de dimetila desidratado foi adicionada e lavada com 2,0 mL de sulfóxido de dimetila desidratado. A mistura foi agitada a 25 °C durante 4 horas, então, 1,278 g de 1,2,4-triazol e 2,809 g de diazabicyclodeceno foram adicionados e agitados a 80 °C durante 3 horas. A solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada sob condições geladas. A mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi lavada com uma solução salina saturada e passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para obter 0,746 g de um composto alvo como um sólido branco. Rendimento: 23,2%.

[0167] RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,94 a 6,90 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,37 (dd, J = 12,2, 9,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H), 3,67 a 3,64 (m, 1H), 2,83 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 2,71 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-diol

[0168] 488,8 mg de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(benzilóxi)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol sintetizado na seção anterior foram suspensos em 2,8 mL de etanol, 129,8 mg de paládio-carbono a 10% (cerca de 55% de umidade) foram adicionados, e o hidrogênio foi introduzido por um balão. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 8 horas e o efluente foi removido por filtração em celite. O filtrado foi concentrado, e o produto bruto obtido foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica para obter 331,9 mg de um composto alvo como um sólido branco. Rendimento: 91,5%.

[0169] RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9,43 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,87 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 (dd, J = 11,0, 4,8 Hz, 1H), 3,81 (dd, J = 11,0, 5,2 Hz, 1H), 2,75 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 2,69 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,38 (s, 3H).

Síntese de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-5-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)óxi)-2,3-di-hidro-1H-inden-1-ol (Composto n° I-18)

[0170] 130,1 mg de 1-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-2,2-dimetil-2,3-di-hidro-1H-indeno-1-diol, sintetizado na seção anterior, 124,2 mg de 2-fluoro-5-trifluorometilpiridina, 249,9 mg de carbonato de céσιο e 1,0 mL de N,N-dimetilformamida desidratada foram pesados e aquecidos a 60 °C durante 4 horas. Após a reação, a solução de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, adicionou-se água, a mistura foi extraída com acetato de etila e a camada orgânica foi passada através de uma coluna de terra diatomácea. O solvente foi removido por destilação e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel para produzir 124,1 mg de um composto alvo como uma substância oleosa incolor. Rendimento: 61,1%.

[0171] RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 a 7,07 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,89 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

<Exemplo de síntese 7. Síntese de outros compostos>

[0172] Os compostos correspondentes aos n°s de composto I-1 a I-6 e I-8 a I-16 foram sintetizados mediante a alteração adequada do composto utilizado e das condições nos exemplos de síntese 1 a 5 descritos acima. Os dados de medição de RMN para cada um dos compostos sintetizados são indicados nas Tabelas 2 e 3.

[Tabela 2]

N° do composto	RMN de ^1H (CDCl_3)
I-1	7,29 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,70 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-2	8,39 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 9,2, 4,2 Hz, 2H), 7,00 (dt, J = 9,2, 4,2 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 2,72 a 2,67 (m, 2H), 1,89 a 1,72 (m, 3H), 1,55 a 1,48 (m, 1H).
I-3	7,89 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,27(d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,91 a 2,78 (m, 2H), 2,05 a 1,92 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,99 (s, 3H).
I-4	7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,33 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-5	7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,24 a 7,19 (m, 1H), 7,10 a 7,06 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 1H), 2,74 (s, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).
I-6	7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 a 7,05 (m, 1H), 6,95 a 6,94 (m, 1H), 6,86 a 6,82 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).
I-7	7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-8	7,96 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).

N° do composto	RMN de ^1H (CDCl_3)
I-9	7,98 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,83 a 6,80 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

[Tabela 3]

N° do composto	RMN de ^1H (CDCl_3)
I-10	7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,65 a 6,64 (m, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-11	7,96 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,04 a 7,00 (m, 2H), 6,96 a 6,93 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,73 (s, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).
I-12	7,97 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,14 a 7,07 (m, 1H), 6,82 a 6,77 (m, 2H), 6,70 a 6,68 (m, 1H), 6,64 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-13	7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,3 Hz: 2H), 6,98 a 6,95 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,65 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,00 (s, 3H).
I-14	7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (d, J - 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J - 8,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,77 (s, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).
I-15	8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,29 a 7,23 (m, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).
I-16	8,11 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 8,7, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

N° do composto	RMN de ¹ H (CDCl) ₃
I-17	7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,29 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,55 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 1,11 a 1,06 (m, 1H), 0,82 a 0,77 (m, 1H), 0,73 a 0,67 (m, 1H), 0,43 a 0,38 (m, 1H).
I-18	8,47 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 a 7,07 (m, 3H), 4,47 (m, 1H), 4,28 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,48 (s, 1H), 2,89 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 0,75 (s, 3H).

< Exemplo de formulação >

[0173] Hidratos e emulsões foram formulados conforme exposto a seguir, com o uso de qualquer derivado de azol sintetizado descrito nesta patente.

Exemplo de formulação 1 (pó umedecível)

Derivado de azol	20,0 partes
Lauril sulfato de sódio	2 partes
Condensado de sal sódico de ácido alquil naftaleno sulfônico e formalina	5 partes
Estearato de zinco	0,2 parte
Carbono branco	3 partes
Argila 69,8	partes

[0174] Os componentes acima foram pulverizados e misturados para formar um pó umedecível.

Exemplo de formulação 2 (emulsão)

Derivado de azol	2,0 partes
Mistura de éter polioxialquilenos alquílicos/sal de metal de ácido alquilbenzeno sulfônico/alquil benzeno	15,0 partes
5-(Dimetilamino)-2-metil-5-oxopentanoato de metila	12,5 partes
Mistura de N,N-dimetil-octanamida/N,N-dimetil-decanoamida	37,3 partes

Nafta solvente

33,2 partes

[0175] Os componentes acima foram uniformemente misturados e dissolvidos, para resultar em uma emulsão.

<Exemplo de teste 1: Teste de atividade antimicrobiana para patógenos vegetais >

[0176] A ação antimicrobiana do composto, de acordo com uma modalidade da presente invenção, contra vários fungos filamentosos patogênicos de plantas foi testada por um teste em placa de Petri.

[0177] O composto da presente invenção foi dissolvido em sulfóxido de dimetila e adicionado a um meio de cultura ágar batata dextrose ("PDA" -potato dextrose agar) resfriado até cerca de 60 °C após a esterilização em autoclave, até uma concentração química predeterminada, e 1% (V/V) foi adicionado ao meio de cultura PDA. O meio de cultura foi vertido na placa de Petri e um meio de cultura em placa contendo o composto da presente invenção foi preparado misturando-se bem para que a concentração química no meio de cultura PDA fosse uniforme.

[0178] Por outro lado, os plugues de micélio de vários patógenos vegetais anteriormente cultivados no meio de cultura PDA foram perfurados com uma broca de cortiça tendo um diâmetro de 4 mm e inoculados no meio de cultura em placa contendo o produto químico supracitado. Um diâmetro de colônia micelial sobre a placa quimicamente tratada foi medido após a cultura na temperatura durante um período de tempo predeterminado de acordo com a Tabela 4. A taxa de inibição da proliferação de fungos (%) foi calculada pela seguinte fórmula em comparação com um diâmetro da colônia micelial sobre a placa não tratada, sem o produto químico.

$$R = 100 (dc - dt)/dc$$

(em que R = % de taxa de inibição da proliferação de fungos (%), dc = diâmetro da colônia micelial sobre a placa não tratada, dt = diâmetro da colônia micelial sobre a placa tratada com o produto químico)

[0179] Os resultados obtidos foram avaliados em cinco etapas, de acordo com os critérios mostrados na Tabela 5. Quanto maior o índice de atividade antimicrobiana, melhor a ação antimicrobiana.

[Tabela 4]

Abreviações	Nome do fungo	Temperatura da cultura (°C)	Dias de cultura (dias)
Z. t	<i>Zymoseptoria tritici</i>	25	14
F. g	<i>Fusarium graminearum</i>	25	3
R. s	<i>Rhynchosporium secalis</i>	25	14

[Tabela 5]

Taxa de inibição da proliferação de fungos	Índice de atividade antimicrobiana
80% ou mais	5
Menos de 80% e 60% ou mais	4
Menos de 60% e 40% ou mais	3
Menos de 40% e 20% ou mais	2
Menos de 20%	1

Exemplo de teste A: *Zymoseptoria tritici*

[0180] Um teste antimicrobiano foi executado com o uso de *Fusarium zebranium* pelo método descrito acima. Todos os compostos I-1, I-4 a I-13 e I-15 a I-17 mostraram o índice antibacteriano de 5 a 100 mg/L da substância de teste.

Exemplo de teste B: *Fusarium zebranium*

[0181] Um teste antimicrobiano foi executado com o uso de *Fusarium zebranium* pelo método descrito acima. Todos os compostos I-1, I-4 a I-13 e I-15 a I-17 mostraram o índice antibacteriano de 5 a 100 mg/L da substância de teste.

Exemplo de teste C: Rhinchosporium secalis

[0182] Um teste antibacteriano foi executado com o uso de *Rhynchosporium secalis* de acordo com o método supracitado. Todos os compostos I-1, I-4 a I-13 e I-15 a I-17 mostraram o índice antibacteriano de 5 a 100 mg/L da substância de teste.

<Exemplo de teste 2: Teste de efeito de controle da doença do mofo cinzento do pepino>

[0183] O composto da presente invenção foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) do mesmo adicionado à água, de modo que a concentração se tornasse 100 g/ha e pepinos no estágio de cotilédone (variedade: Hanjiro Fushinari) cultivados com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm) foram pulverizados a uma razão de 1.000 L/ha. Depois que as folhas pulverizadas foram secas ao ar, um disco de papel (8 mm de diâmetro) impregnado com a suspensão de esporos de *Botrytis cinerea* foi colocado e mantido sob condições de alta umidade de 20 °C. Após a inoculação, uma razão da área da mancha causada pela doença do mofo cinzento de pepino foi investigada no dia 4 e uma taxa de controle foi calculada de acordo com a seguinte fórmula.

$$\text{Taxa de controle (\%)} = (1 - \text{taxa média de incidência na seção pulverizada} / \text{taxa média de incidência na seção não pulverizada}) \times 100$$

[0184] A taxa de incidência foi determinada também com base na Tabela 6 abaixo.

[Tabela 6]

Taxa de incidência	Razão da área de mancha da doença (%)
0	0
0,1	<5
0,5	<10
1	<20
2	<40

3	<60
4	<80
5	≤100

[0185] Nos testes acima, tanto os compostos I-4, I-6 a I-8 quanto I-10 a I-12 exibiram uma taxa de controle de doenças de 80% ou mais.

<Exemplo de teste 3: Teste do efeito de controle da doença do míldio do pepino>

[0186] O composto da presente invenção foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) do mesmo adicionado à água, de modo que a concentração se tornasse 100 g/ha e pepinos no estágio de cotilédone (variedade: Hanjiro Fushinari) cultivados com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm) foram pulverizados a uma razão de 1.000 L/ha. As folhas foram secas ao ar e, então, inoculadas por aspersão com a suspensão de esporos (ajustada para 1×10^5 células/mL) de *Pseudoperonospora cubensis* e mantidas a 20 °C sob as condições de alta umidade. Após a inoculação, a razão da área de mancha da doença do míldio do pepino foi investigada no dia 7, e a taxa de controle foi calculada do mesmo modo que no Exemplo de teste 2.

[0187] Nos testes acima, ambos os compostos I-17 exibiram uma taxa de controle de 90% ou mais.

<Exemplo de teste 4: Teste de efeito de controle da doença do oídio de trigo>

[0188] Trigo (variedade: Norin n° 61) foi cultivado desde o primeiro até o segundo estágio de folha com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm). O exemplo de teste foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) do mesmo foi adicionado à água, de modo que uma concentração se tornou 100 g/ha, e o trigo foi pulverizado a uma razão de 1.000 L/ha. Uma dispersão sobre o corpo da planta foi seca ao ar e, em seguida, o esporo de *Erysiphe graminis f. sp tritici* de mudas do oídio de trigo foi polvilhado e inoculado. Depois disso, ela foi mantida em uma estufa. Do dia 7 ao dia 14 após a inoculação, a razão da área de mancha da doença do oídio de trigo foi investigada, e a taxa de controle de doenças foi calculada do mesmo modo que no Exemplo de teste 2.

[0189] Nos testes acima, tanto os compostos I-4, I-7, I-10, I-15 quanto I-17 exibiram uma taxa de controle de doenças de 80% ou mais.

<Exemplo de teste 5: Teste de efeito do controle da doença da ferrugem marrom do trigo >

[0190] Trigo (variedade: Norin n° 61) foi cultivado desde o primeiro até o segundo estágio de folha com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm). O composto da presente invenção foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) foi adicionado à água, de modo que uma concentração se tornou 100 g/ha e o trigo foi pulverizado a uma razão de 1.000 L/ha. Após a dispersão sobre o corpo da planta ter secado ao ar, o esporo de *Puccinia recondita* (ajustado para 200 pedaços/campo de visão, Gramin S adicionado a 60 ppm) foi inoculado por pulverização, e mantido a 20 °C sob condições de alta umidade durante 24 horas. Depois disso, ele foi mantido em uma estufa. Do dia 10 ao dia 14 após a inoculação, a razão da área de mancha da doença da ferrugem marrom do trigo foi investigada, e a taxa de controle foi calculada do mesmo modo que no Exemplo de teste 2.

[0191] Nos testes acima, todos os compostos I-7, I-10, I-12, e I-15 a I-17 exibiram uma taxa de controle de doenças de 80% ou mais.

<Exemplo de teste 6: Teste do efeito do controle da doença septoriose foliar do trigo >

[0192] Trigo (variedade: Norin n° 61) foi cultivado desde o primeiro até o segundo estágio de folha com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm). O composto da presente invenção foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) foi adicionado à água, de modo que uma concentração se tornou 100 g/ha, e o trigo foi pulverizado a uma razão de 1.000 L/ha. Após a dispersão sobre o corpo da planta ter secado ao ar, o esporo de *Zymoseptoria tritici* (ajustado para 1×10^7 /mL, Gramin S adicionado a 60 ppm) foi inoculado por pulverização, e mantido a 20 °C sob condições de alta umidade durante 72 horas. Posteriormente, ele foi mantido em uma câmara de climatização artificial. Do dia 27 ao dia 33 após a inoculação, a razão

da área de mancha da doença da mancha foliar de trigo foi investigada, e a taxa de controle de doenças foi calculada do mesmo modo que no Exemplo de teste 2.

[0193] Nos testes acima, todos os compostos I-1, I-5, I-7, I-10 a I-12 e I-15 a I-17 exibiram uma taxa de controle de doenças de 80% ou mais.

<Exemplo de teste 7: Teste do efeito do controle da doença de ferrugem da soja asiática>

[0194] Soja (variedade: Enrei) foi cultivada desde o primeiro até o segundo estágio de folha com o uso de um pote de plástico quadrado (6,5 cm x 6,5 cm). O composto da presente invenção foi dissolvido em acetona, 0,5% (V/V) foi adicionado à água, de modo que uma concentração se tornou 100 g/ha, e a soja foi pulverizada a uma razão de 1.000 L/ha. Após a dispersão sobre o corpo da planta ter secado ao ar, o esporo de *Phakopsora pachyrhizi* (ajustado para 1×10^6 /mL, Gramin S adicionado a 60 ppm) foi inoculado por pulverização, e mantido a 25 °C sob condições de alta umidade durante 24 horas. Depois disso, ele foi mantido em uma estufa. Do dia 15 ao 20 após a inoculação, uma razão da área de mancha da doença da ferrugem da soja asiática foi investigada, e uma taxa de controle de doenças foi calculada de acordo com a seguinte fórmula.

$$\text{Taxa de controle (\%)} = (1 - \text{taxa média de incidência na seção pulverizada} / \text{taxa média de incidência na seção não pulverizada}) \times 100$$

[0195] A taxa de incidência foi determinada também com base na Tabela 7 abaixo.

[Tabela 7]

Taxa de incidência	Razão da área de mancha da doença (%)
0	0
0,5	<5
1	<10
2	<25

3	<50
4	<100
5	100

[0196] Nos testes acima, todos os compostos I-4 a I-7, I-9 a I-13 e I-15 a I-17 exibiram uma taxa de controle de doenças de 80% ou mais.

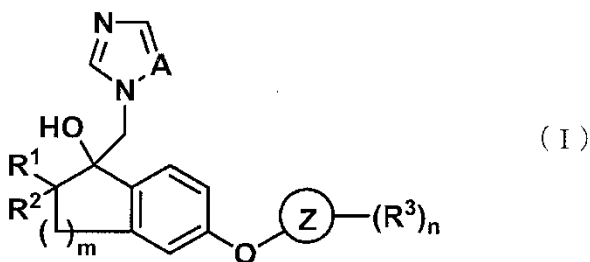
[Aplicabilidade Industrial]

[0197] O derivado de azol, de acordo com uma modalidade da presente invenção, pode ser adequadamente utilizado como um ingrediente ativo de um fungicida agrícola e hortícola e um protetor de material industrial.

REIVINDICAÇÕES

1. Derivado de azol representado pela fórmula geral (I) abaixo, ou um N-óxido ou um sal aceitável do mesmo,

[Produto químico 1]



caracterizado por A ser N ou CH;

R¹ e R² serem cada um independentemente hidrogênio, um grupo alquila C₁-C₆, um grupo cicloalquila C₃-C₈ ou um grupo cicloalquil C₃-C₈-alquila-C₁-C₄;

R¹ e R² poderem ser ligados um ao outro para formar um anel;

Z ser um grupo fenila ou um anel heterocíclico aromático de 5 ou 6 membros contendo 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos selecionados dentre O, N e S;

R³ ser halogênio, um grupo hidroxila, um grupo amino, um grupo nitrilo, um grupo nitro, um grupo pentafluorossulfanila, um grupo alquila C₁-C₄, um grupo haloalquila C₁-C₄, um grupo alcóxi C₁-C₄ ou um grupo haloalcóxi C₁-C₄;

R³ ser ligado a qualquer posição de substituição de Z em um número de n;

n ser 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; e

m ser 1 ou 2.

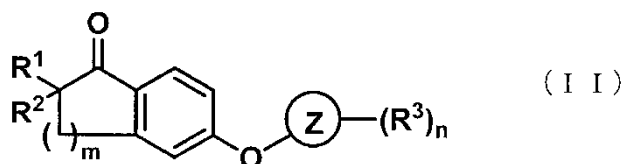
2. Derivado de azol ou N-óxido ou sal aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por m ser 1 na fórmula geral (I).

3. Derivado de azol, ou o N-óxido ou o sal aceitável do mesmo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por Z ser um grupo fenila na fórmula geral (I).

4. Método para produzir o derivado de azol, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender:

produzir o derivado de azol pela reação de um composto representado pela fórmula geral (II) abaixo com a coexistência de 1,2,4-triazol ou imidazol ou um sal de metal alcalino do mesmo e ilídeo de enxofre,

[Produto químico 2]



sendo que, R^1 , R^2 , R^3 , Z, m e n são iguais a R^1 , R^2 , R^3 , Z, m e n na fórmula (I), respectivamente.

5. Produto químico agrícola ou hortícola ou protetor de material industrial, caracterizado por compreender: o derivado de azol conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 como um ingrediente ativo.