



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

**(11) PI 0817626-4 B1**

**(22) Data do Depósito:** 01/10/2008

**(45) Data de Concessão:** 21/06/2016



---

**(54) Título:** ÁCIDOS 2-SUBSTITUÍDO-6-AMINO-5-ALQUIL, ALQUENIL OU ALQUINIL-4-PIRIMIDINACARBOXÍLICOS E ÁCIDOS 6-SUBSTITUÍDO-4-AMINO-3-ALQUIL, ALQUENIL OU AQUINIL PICOLÍNICOS, COMPOSIÇÃO HERBICIDA QUE OS COMPREENDE E MÉTODO PARA CONTROLAR VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL.

**(51) Int.Cl.:** C07D 213/79; C07D 239/48; A01N 43/40; A01N 43/54

**(30) Prioridade Unionista:** 01/05/2008 US 61/049,536, 02/10/2007 US 60/997,210

**(73) Titular(es):** DOW AGROSCIENCES LLC

**(72) Inventor(es):** JEFFREY EPP, PAUL SCHMITZER, TERRY BALKO, JAMES RUIZ, CARLA YERKES, THOMAS SIDDALL, WILLIAM LO

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"ÁCIDOS 2-SUBSTITUÍDO-6-AMINO-5-ALQUIL, ALQUENIL OU ALQUINIL-4-PIRIMIDINACARBOXÍLICOS E ÁCIDOS 6-SUBSTITUÍDO-4-AMINO-3-ALQUIL, ALQUENIL OU ALQUINIL PICOLÍNICOS, COMPOSIÇÃO HERBICIDA QUE OS**  
5 **COMPREENDE E MÉTODO DE CONTROLAR VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL".**  
REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDO RELACIONADO

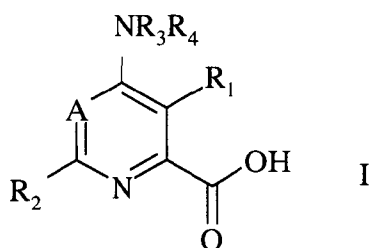
Este pedido reivindica benefício do Pedido Provisório dos Estados Unidos de Número Serial 60/997.210, depositado em 2 de outubro de 2007 e do Pedido de Número Serial 61/049.536 depositado no dia 1 de maio  
10 de 2008. Esta invenção refere-se a certos novos 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidina-carboxilatos e 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolinatos e aos seus derivados e ao uso destes compostos como herbicidas.

Vários ácidos pirimidina carboxílicos e suas propriedades pesticidas foram descritos na técnica. WO 2005/063721 A1, WO 2007/092184 A2  
15 e Patente US 7.300.907 B2 descrevem um gênero de ácidos 2-substituído-6-amino-4-pirimidinacarboxílicos e seus derivados com halogênio, ciano, tiocianato, nitro, alquila, haloalquila, alcóxi, tioalquila e substituintes de amino na posição 5 e seu uso como herbicidas.

Vários ácidos picolínicos e suas propriedades pesticidas foram descritos na técnica. Patentes US 6.297.197 B1; 6.784.137 B2; e 7.314.849 B2 e Publicação de Pedido de Patente US 2004/0198608 A1 descrevem um  
20 gênero de ácidos 6-substituído-4-aminopicolínicos e seus derivados com halogênio, ciano, tiocianato, nitro, alquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, tioalquila e substituintes de arilóxi na posição 3 e seu uso como herbicidas.

Foi constatado agora que certos ácidos 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxílicos e ácidos 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolínicos e seus derivados são herbicidas superiores com um amplo espectro de controle de erva daninha contra plantas silvestres, gramas e junça bem como ervas daninhas de folha  
30 ampla e com excelente seletividade para espécies de planta benéficas. Os compostos também possuem perfis toxicológicos ou ambientais excelentes.

A invenção inclui compostos de Fórmula I:

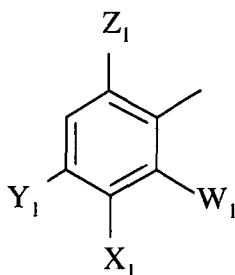


em que

A representa N ou CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquitioalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tioalquilalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinila ou C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinila, formila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilcarbonila,;

R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila ou



10 em que

W<sub>1</sub> representa H ou halogênio;

X<sub>1</sub> representa H, halogênio, nitro, ciano, formila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialquilsilila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquiniltio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila, ou, quando

são empregados juntos  $X_1$  e  $Y_1$ , representam  $-O(CH_2)_nCH_2-$  ou  $-O(CH_2)_nO-$ , em que  $n = 1$  ou  $2$ ; e

$Z_1$  representa H ou halogênio;

$R_3$  e  $R_4$  independentemente representam H,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  alquenila,  $C_3-C_6$  alquinila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, amino,  $C_1-C_6$  acila,  $C_1-C_6$  carboalcóxi,  $C_1-C_6$  alquilcarbamila,  $C_1-C_6$  alquilsulfonila,  $C_1-C_6$  trialquilsilila ou  $C_1-C_6$  dialquifosfonila ou  $R_3$  e  $R_4$  empregados juntos com N representam um anel saturado de 5 ou 6 membros; e

$R_5$  representa H ou halogênio;

$R_6$  representa H,  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila; e

$R_7$  representa  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila;

e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico.

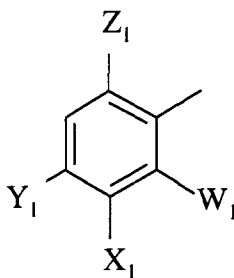
Compostos preferidos de fórmula (I) incluem as seguintes clas-

ses:

(1) compostos de fórmula (I) em que  $R_1$  é  $C_1-C_2$  alquila,  $C_1-C_2$  haloalquila,  $C_2-C_3$  alquenila ou  $C_2-C_3$  haloalquenila, mais preferivelmente em que  $R_1$  é vinila.

(2) compostos de fórmula (I) em que  $R_2$  é ciclopropila.

(3) compostos de fórmula (I) em que  $R_2$  é



(4) compostos de classe (3) em que  $W_1$  representa H ou F,  $X_1$  representa H, halogênio,  $C_1-C_4$  alquila,  $C_1-C_4$  haloalquila,  $C_1-C_4$  alcóxi,  $C_1-C_4$  haloalcóxi ou  $-NR_6R_7$ ,  $Y_1$  representa Cl ou halometila, e  $Z_1$  representa H ou F.

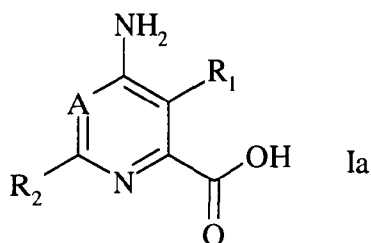
(5) compostos de fórmula (I) em que  $R_3$  e  $R_4$  são H ou  $C_1-C_6$  alquila.

Será apreciado por aqueles versados na técnica, que os compostos mais preferidos são geralmente aqueles que estão compreendidos

em combinações das classes preferidas acima.

A invenção inclui composições herbicidas que compreendem uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de Fórmula I e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico em uma mistura com um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. A invenção também inclui um método de uso dos compostos e composições da presente invenção para matar ou controlar vegetação indesejável por aplicação de uma quantidade herbicida do composto à vegetação ou ao local da vegetação bem como ao solo antes do aparecimento da vegetação.

Os compostos herbicidas da presente invenção são derivados de ácidos 6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxílicos ou ácidos 4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolínicos da fórmula:

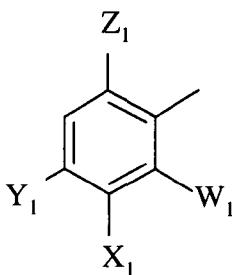


em que

A representa N ou CR<sub>5</sub>;

R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquitioalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> tioalquilalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinila ou C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinila, formila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquilcarbonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilcarbonila;

R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila ou



em que

W<sub>1</sub> representa H ou halogênio;

X<sub>1</sub> representa H, halogênio, nitro, ciano, formila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquiltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialquilsilila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquiniltio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila, ou, quando são empregados juntos X<sub>1</sub> e Y<sub>1</sub>, representam -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>- ou -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- em que n = 1 ou 2; e

Z<sub>1</sub> representa H ou halogênio;

R<sub>5</sub> representa H ou halogênio

R<sub>6</sub> representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila; e

R<sub>7</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila.

O grupo amino na posição 6 do anel de pirimidina ou na posição 4 do anel de piridina pode ser não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi ou amino. O grupo amino pode ser também derivado como uma amida, um carbamato, uma ureia, uma sulfonamida, uma sililamina ou um fosforamidato. Tais derivados são capazes de decompor na amina. Um grupo amino não-substituído ou um substituído com um ou dois substituintes de alquila é preferido.

Os ácidos carboxílicos de Fórmula Ia acredita-se que sejam os compostos que de fato matam ou controlam a vegetação indesejável e são tipicamente preferidos. Os análogos destes compostos nos quais, o grupo ácido do ácido pirimidina carboxílico ou ácido picolínico é derivado para formar um substituinte relacionado que pode ser transformado dentro das plan-

tas ou do ambiente em um grupo ácido, possuem essencialmente o mesmo efeito herbicida e estão dentro do escopo da invenção. Portanto, um "derivado agricolamente aceitável", quando usado para descrever a funcionalidade do ácido carboxílico na posição 4 do anel de pirimidina ou na posição 2 do anel de piridina, é definido como qualquer sal, éster, acil-hidrazida, imidato, tioimidato, amidina, amida, ortoéster, acilcianida, haleto de acila, tioéster, tionoéster, ditioéster, nitrila ou qualquer outro derivado ácido bem-conhecido na técnica, cujo (a) substancialmente não afeta a atividade herbicida do ingrediente ativo, isto é, o ácido 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxílico ou o ácido 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolínico, e (b) é ou pode ser hidrolisado, oxidado ou metabolizado em plantas ou solo no ácido 4-pirimidinacarboxílico ou no ácido picolínico de Fórmula 1a que, dependendo do pH, está na forma dissociada ou não dissociada. Os derivados agricolamente aceitáveis preferidos do ácido carboxílico são sais agricolamente aceitáveis, ésteres e amidas. Igualmente, um "derivado agricolamente aceitável", quando usado para descrever a funcionalidade de amina na posição 6 ou 4, é definido como qualquer sal, sililamina, fosforilamina, fosfinimina, fosforamidato, sulfonamida, sulfilimina, sulfoximina, amina, hemiaminal, amida, tiomida, carbamato, tiocarbamato, amidina, ureia, imina, nitro, nitroso, azida, ou qualquer outro derivado contendo nitrogênio bem-conhecido na técnica, cujo (a) não afeta substancialmente a atividade herbicida do ingrediente ativo, isto é, o ácido 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxílico ou o ácido 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolínico, e (b) é ou pode ser hidrolisado em plantas ou solo em uma amina livre. *N*-Óxidos que também são capazes de romper na pirimidina ou piridina de origem também são abrangidos pelo escopo desta invenção.

Sais adequados incluem aqueles derivados de metais de álcali ou alcalino-terrosos e aqueles derivados de amônia e aminas. Cátions preferidos incluem cátions de sódio, potássio, magnésio e amônio da fórmula:



em que  $R_8$ ,  $R_9$  e  $R_{10}$  cada qual, independentemente representam hidrogênio

ou C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquenila ou C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquinila, cada um dos quais são opcionalmente substituídos por um ou mais grupos hidróxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquiltio ou fenila, contanto que R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> sejam estericamente compatíveis. Adicionalmente, qualquer dois dentre R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> e R<sub>10</sub> juntos podem representar uma porção difuncional alifática contendo 1 a 12 átomos de carbono e até dois átomos de oxigênio ou enxofre. Sais dos compostos de Fórmula I podem ser preparados por tratamento de compostos de Fórmula I com um hidróxido de metal, tal como hidróxido de sódio, ou uma amina, tal como amônia, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina ou benzilamina. Sais de amina são formas frequentemente preferidas dos compostos de Fórmula I, porque eles são solúveis em água e prestam-se à preparação de composições herbicidas com base aquosa desejáveis.

Ésteres adequados incluem aqueles derivados de álcoois de C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquenila ou C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquinila, tal como metanol, *iso*-propanol, butanol, 2-etil-hexanol, butoxietanol, metoxipropanol, álcool alílico, álcool propargílico ou ciclo-hexanol. Ésteres podem ser preparados acoplado-se os ácidos 4-pirimidinacarboxílicos ou ácidos picolínicos com o álcool usando qualquer número de agentes de ativação adequados, tais como aqueles usados para acoplamentos de peptídeo, tal como diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) ou carbonil diimidazol (CDI), reagindo-se o cloreto de ácido correspondente de um ácido 4-pirimidinacarboxílico ou ácido picolínico da Fórmula I com um álcool apropriado, reagindo-se o ácido 4-pirimidinacarboxílico correspondente ou ácido picolínico da Fórmula I com um álcool apropriado na presença de um catalisador ácido ou por transesterificação. Amidas adequadas incluem aquelas derivadas de amônia ou de aminas mono ou di-substituídas por C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alquila, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquenila ou C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> alquinila, tais como porém não limitadas a dimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, ciclododecilamina, benzilamina ou aminas cíclicas ou aromáticas com ou sem heteroátomos adicionais tais como porém não limitados a aziridina, azetidina, pirrolidina, pirrol, imidazol, tetrazol ou morfolina. Amidas podem ser preparadas reagindo-se o ácido 4-pirimi-



dinacarboxílico correspondente ou cloreto de ácido picolínico, anidrido misto, ou éster carboxílico da Fórmula I com amônia ou uma amina apropriada.

Os termos "alquila", "alquenila" e "alquinila", bem como termos derivados tais como "alcóxi", "acila", "alquiltio" e "alquilsulfonila", quando aqui  
5 usados, incluem dentro de seu escopo cadeia linear, cadeia ramificada e porções cíclicas. Os termos "alquenila" e "alquinila" são pretendidos incluir uma ou mais ligações insaturadas.

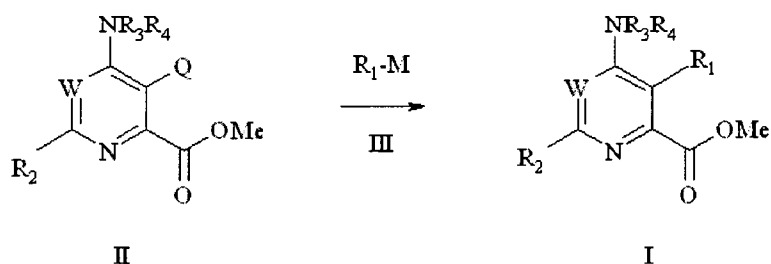
O termo "arila", bem como termos derivados tal como "arilóxi", refere-se a uma fenila.

10 A menos que de outra maneira especificamente limitada, o termo "halogênio" incluindo termos derivados tal como "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo.

Os termos "haloalquila," "haloalcóxi" e "haloalquiltio" referem-se a grupos alquila e alcóxi substituídos com, de 1 ao número possível máximo  
15 de átomos de halogênio.

Os compostos de Fórmula I podem ser feitos usando procedimentos químicos bem-conhecidos. Muitos detalhes processuais por preparar compostos de Fórmula I podem ser constatados nos seguintes pedidos de patente: WO 2007/082076 A1; WO 2005/063721 A1; Patentes US 7.300.907  
20 B2; 6.297.197 B1; 6.784.137 B2; 7.314.849 B2; e Publicação de Pedido de Patente US 2004/0198608 A1. Intermediários não especificamente mencionados nos pedidos de patente acima são qualquer um comercialmente disponível, podem ser feitos por rotinas descritas na literatura química, ou podem ser sintetizados facilmente a partir de materiais de partida comerciais  
25 utilizando procedimentos padrão.

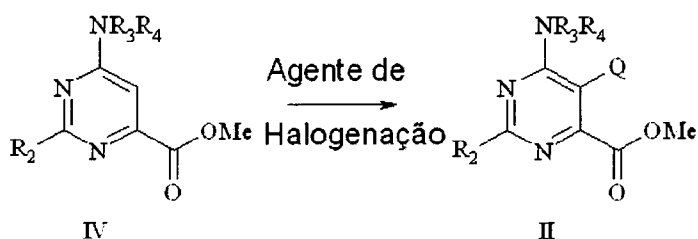
Como mostrado no Esquema 1, muitos ésteres de ácido 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxílicos ou ésteres de ácido 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil)picolínicos da Fórmula I podem ser preparados por reação de um 5-halopirimidina ou 3-  
30 halopiridina apropriadamente substituído da Fórmulas II e um composto organometálico de tipo III em um solvente inerte na presença de um catalisador de metal de transição.

Esquema 1

Neste caso, W pode ser N ou CR<sub>5</sub>; Q pode ser cloro, bromo ou iodo; R<sub>1</sub> pode ser grupo alquila, haloalquila, alquenila, haloalquenila ou alquinila; e M pode ser tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)estanho ou B(OR<sub>11</sub>)(OR<sub>12</sub>), onde R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentes um do outro, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, ou quando empregados juntos formam um grupo etileno ou propileno; e "Catalisador" pode ser um catalisador de metal de transição, em particular um catalisador de paládio tal como dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II). O método do Esquema 1 é ilustrado nos Exemplos 17, 18, 21, 22, 24, 25, 27, 28, e 30.

Como mostrado no Esquema 2, muitos ésteres de ácido 2-(substituído)-6-amino-5-halo-4-pirimidinacarboxílico de Fórmula II podem ser feitos de compostos de Fórmula IV por reação com um reagente de halogenação tal como *N*-bromossuccinimida em um solvente tal como clorofórmio ou acetonitrila. Neste caso, Q pode ser cloro, bromo ou iodo. O método do Esquema 2 é ilustrado no Exemplo 16.

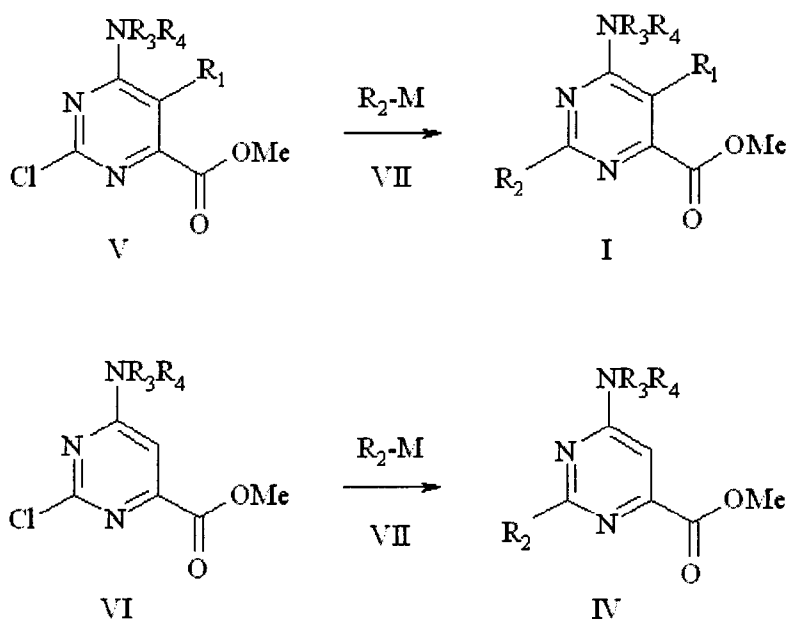
15

Esquema 2

Como mostrado no Esquema 3, muitos ésteres de ácido 2-(substituído)-6-amino-4-pirimidinacarboxílico de Fórmulas I e IV podem ser preparados por reação de 2-cloropirimidinas adequadamente substituídas de Fórmulas V e VI e um composto organometálico do tipo VII em um solvente i-

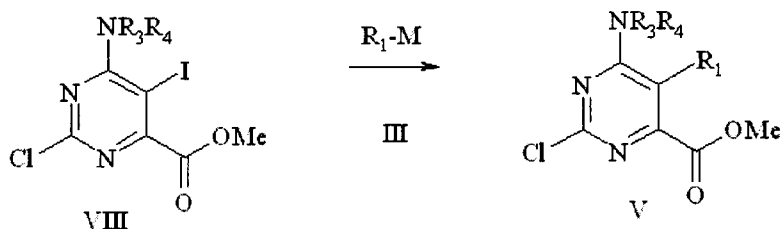
nete na presença de um catalisador de metal de transição.

Esquema 3



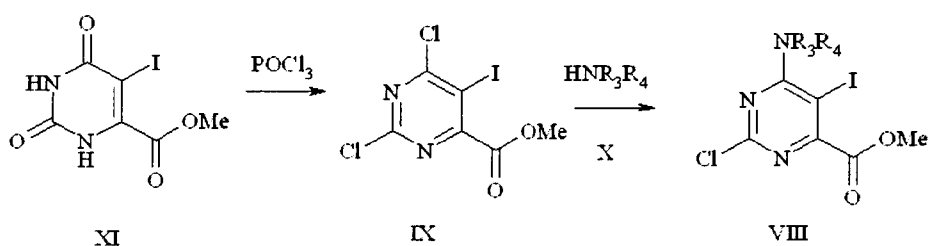
Neste caso, R<sub>1</sub> pode ser um grupo alquila, haloalquila, alquenila, haloalquenila, ou alquinila; R<sub>2</sub> pode ser um grupo alquila, haloalquila, alqueni-  
 5 la, haloalquenila ou arila; M pode ser tri-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquil)estanho ou B(OR<sub>11</sub>)  
 (OR<sub>12</sub>), onde R<sub>11</sub> e R<sub>12</sub> são independentes um do outro, hidrogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
 alquila, ou quando empregados juntos formam um grupo etileno ou propile-  
 no; e "Catalisador" pode ser um catalisador de metal de transição, em parti-  
 cular um catalisador de paládio tal como dicloreto de bis(trifenilfosfina) palá-  
 dio(II). Os métodos do Esquema 3 são ilustrados nos Exemplos 15 e 19.

10 Como mostrado no Esquema 4, muitos ésteres de ácido 2-cloro-  
 6-amino-5-alquil, alquenil ou alquinil-4-pirimidinacarboxílicos de Fórmula V  
 podem ser obtidos por reação de pirimidinas adequadamente substituídas de  
 Fórmula VIII e um composto organometálico do tipo III em um solvente inerte  
 na presença de um catalisador de metal de transição.

Esquema 4

Neste caso  $R_1$  pode ser um grupo alquila, haloalquila, alquenila, haloalquenila ou alquinila; M pode ser tri-( $C_1$ - $C_4$  alquil)estanho ou  $B(OR_{11})(OR_{12})$ , onde  $R_{11}$  e  $R_{12}$  são independentes um do outro, hidrogênio,  $C_1$ - $C_6$  alquila, ou quando empregados juntos formam um grupo etileno ou propileno; e "Catalisador" pode ser um catalisador de metal de transição, em particular um catalisador de paládio tal como dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II). O método do Esquema 4 é ilustrado no Exemplo 13.

Como mostrado no Esquema 5, muitas pirimidinas de ésteres de ácido 2-cloro-6-amino-5-iodo-4-pirimidinacarboxílicos da Fórmula VIII podem ser obtidas por reação de pirimidinas de Fórmula IX com aminas de tipo X. Pirimidinas de Fórmula IX podem ser preparadas de compostos de Fórmula XI por reação com reagentes tal como oxicloreto de fósforo líquido ou na presença de uma quantidade catalítica de dimetilformamida. Os métodos do Esquema 5 são ilustrados nos Exemplos 11 e 12.

Esquema 5

É reconhecido que alguns reagentes e condições de reação descritos aqui ou na literatura química para preparar compostos de Fórmula I podem não ser compatíveis com certas funcionalidades presentes nos intermediários. Nestes exemplos, a incorporação de sequências de prote-

ção/desproteção ou interconversões de grupo funcional na síntese ajudará a obter os produtos desejados. O uso e escolha dos grupos de proteção ficarão evidentes por alguém versado na síntese química.

5 Alguém versado na técnica reconhecerá que, em alguns casos, depois da introdução de um determinado reagente como descrito aqui ou na literatura química, pode ser necessário realizar etapas sintéticas rotineiras adicionais não descritas em detalhe para concluir a síntese de compostos de Fórmula I. Alguém versado na técnica reconhecerá da mesma forma que pode ser necessário realizar uma combinação de etapas descritas aqui ou  
10 na literatura química em uma ordem exceto aquela indicada pela sequência particular apresentada para preparar os compostos de Fórmula I.

Finalmente, alguém versado na técnica também reconhecerá que compostos de Fórmula I e os intermediários descritos aqui ou na literatura química podem ser submetidos a várias reações eletrofílicas, nucleofílicas,  
15 cas, de radical, organometálicas, oxidação, e redução para adicionar os substituintes ou modificar os substituintes existentes.

Os compostos de Fórmula I foram constatados ser úteis como pré-emergência e herbicidas pós-emergência. Eles podem ser empregados em taxas não-seletivas (mais altas) de aplicação para controlar um amplo  
20 espectro da vegetação em uma área ou em taxas mais baixas de aplicação para o controle seletivo de vegetação indesejável. Áreas de aplicação incluem pasto e terras de pastagem natural, margens de estrada e mão direita de vias, fios de alta-tensão e qualquer região industrial, bem como relva e ambientes ornamentais onde o controle de vegetação indesejável é desejável.  
25 Outro uso é o controle de vegetação não desejada em culturas tais como milho, arroz e cereais. Eles também podem ser usados para controlar a vegetação indesejável em culturas de árvore tais como planta cítrica, maçã, borracha, óleo de palma, silvicultura e outros. É normalmente preferido empregar os compostos após emergência. Foi também preferido usar normalmente os compostos para controlar um amplo espectro de plantas silvestres,  
30 folha larga e ervas daninhas de grama e junça. O uso dos compostos para controlar a vegetação indesejável em culturas estabelecidas é especialmen-

te indicado. Enquanto cada um dentre os compostos 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxilato e 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil) picolínicos abrangidos pela Fórmula I está dentro do escopo da invenção, o grau de atividade herbicida, a seletividade da cultura, e o espectro de controle da erva daninha obtido varia, dependendo dos substituintes presentes. Um composto apropriado para qualquer utilidade herbicida específica pode ser identificado usando a informação apresentada aqui e teste de rotina.

O termo herbicida é aqui usado para significar um ingrediente ativo que mata, controla ou de outra maneira adversamente modifica o crescimento das plantas. Uma quantidade herbicidamente eficaz ou de controle de vegetação é uma quantidade de ingrediente ativo que causa um efeito adversamente modificador e inclui divergências de desenvolvimento natural, morte, regulamento, dessecação, retardamento, e similares. Os termos planta e vegetação incluem sementes germinativas, que aparecem mudas e vegetação estabelecida.

Atividade herbicida é exibida pelos compostos da presente invenção quando eles são diretamente aplicados à planta ou ao lugar da planta em qualquer fase de crescimento ou antes da plantação ou emergência. O efeito observado depende das espécies da planta a ser controlada, da fase de crescimento da planta, dos parâmetros de aplicação de diluição e tamanho da gota do *spray*, do tamanho de partícula dos componentes sólidos, das condições ambientais na hora de uso, do composto específico empregado, dos adjuvantes específicos e veículos empregados, do tipo de terra, e similares, bem como a quantidade de substância química aplicada. Estes e outros fatores podem ser ajustados como é conhecido na técnica para promover a ação herbicida seletiva ou não-seletiva. Geralmente, é preferido aplicar os compostos de Fórmula I pós-emergência à vegetação indesejável relativamente imatura para alcançar o controle máximo das ervas daninhas.

As taxas de aplicação de 1 a 1.000 g/Ha são geralmente empregadas em operações pós-emergência; para aplicações pré-emergência, as taxas de 10 a 2.000 g/Ha são geralmente empregadas. As taxas mais altas

geralmente designadas dão controle não-seletivo de uma ampla variedade de vegetação indesejável. As taxas mais baixas tipicamente dão controle seletivo e podem ser empregadas no lugar das culturas.

Os compostos herbicidas da presente invenção são frequentemente aplicados juntamente com um ou mais outros herbicidas para controlar uma variedade mais ampla de vegetação indesejável. Quando usado juntamente com outros herbicidas, os compostos agora reivindicados podem ser formulados com o outro herbicida ou herbicidas, tanque misturado com o outro herbicida ou herbicidas ou aplicados consecutivamente com o outro herbicida ou herbicidas. Alguns dos herbicidas que podem ser empregados juntamente com os compostos da presente invenção incluem: *herbicidas de amida* tais como alidoclor, beflubutamid, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamid, ciprazol, dimetenamid, dimetenamid-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halosafen, isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamid, propizamida, quinonamid e tebutam; *herbicidas de anilida* tais como cloranocril, cisanilida, clomeprop, cipromid, diflufenican, etobenzanid, fenasulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor, picolinafen e propanil; *herbicidas de arilalanina* tais como benzoilprop, flamprop e flamprop-M; *herbicidas de cloroacetanilida* tais como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatil, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, S-metolaclor, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor e xilaclor; *herbicidas de sulfonanilida* tais como benzoflúor, perfluadona, pirimisulfan e profluazol; *herbicidas de sulfonamida* tais como asulam, carbasulam, fenasulam e orizalin; *herbicidas antibióticos* tais como bilanafos; *herbicidas de ácido benzoico* tais como cloramben, dicamba, 2,3,6-TBA e tricamba; *herbicidas de ácido pirimidiniloxibenzoico* tais como bispiribac e piriminobac; *herbicidas de ácido pirimidiniltiobenzoico* tal como piritiobac; *herbicidas de ácido ftálico* tal como clortal; *herbicidas de ácido picolínico* tal como aminopirialid, clopiralid e picloram; *herbicidas de ácido quinolinacarboxílico* tais como quinclorac e quinmerac; *herbicidas arsenicais* tais como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de

potássio e arsenito de sódio; *herbicidas de benzoilciclo-hexanodiona* tais como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona e tembotriona; *herbicidas de benzofuranil alquilsulfonato* tais como benfuresato e etofumesato; *herbicidas de carbamato* tais como asulam, carboxazol clorprocarb, diclormato, fenasulam, carbutilato e terbucarb; *herbicidas de carbanilato* tais como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etila, profam e *sweep*; *herbicidas de ciclo-hexeno oxima* tais como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, profoxidim, setoxidim, tepraloxidim e tralcoxidim; *herbicidas de ciclopropilisoaxazol* tais como isoxaclortol e isoxaflutol; *herbicidas de dicarboximida* tais como benzfendizona, cinidon-etila, flumezina, flumiclorac, flumioxazin e flumipropin; *herbicidas de dinitroanilina* tais como benfluralin, butralin, dinitramina, etalfluralin, flucloralin, isopropalin, metalpropalin, nitralin, orizalin, pendimetalin, prodiamina, profluralin e trifluralin; *herbicidas de dinitrofenol* tais como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen e medinoterb; *herbicidas de éter difenílico* tal como etoxifen; *herbicidas de éter nitrofenílico* tais como acifluorfen, aclonifen, bifenox, chlometoxifen, clornitrofen, etnipromid, fluorodifen, fluoroglicofen, fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen e oxifluorfen; *herbicidas de ditiocarbamato* tais como dazomet e metam; *herbicidas alifáticos halogenados* tais como alorac, cloropon, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, iodometano, brometo de metila, ácido monocloroacético, SMA e TCA; *herbicidas de imidazolinona* tais como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin e imazetapir; *herbicidas inorgânicos* tais como sulfamato de amônio, bórax, clorato de cálcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potássio, cianato de potássio, azida de sódio, clorato de sódio e ácido sulfúrico; *herbicidas de nitrila* tais como bromobonil, bromoxinil, cloroxinil, diclobenil, iodobonil, ioxinil e piraclonil; *herbicidas de organofósforo* tais como amiprofos-metila, anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato e piperofos; *herbicidas de fenóxi* tais como bromofenoxim, clomeprop, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbom, etnipromid, fenteracol e trifopsima; *herbicidas fenoxiacéticos*



tais como 4-CPA, 2,4-D, 3,4-DA, MCPA, MCPA-tioetila e 2,4,5-T; *herbicidas fenoxibutíricos* tais como 4-CPB, 2,4-DB, 3,4-DB, MCPB e 2,4,5-TB; *herbicidas fenoxipropiônicos* tais como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop e mecoprop-P; *herbicidas ariloxifenoxipropiônicos* tais como clorazifop, clodinafop, clofop, cihalofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiaprop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxa-  
5 pirifop, metamifop, propaquizafof, quizalofop, quizalofop-P e trifop; *herbicidas de fenilenodiamina* tais como dinitramina e prodiamina; *herbicidas de pirazolila* tais como benzofenap, pirazolinato, pirassulfotol, pirazoxifen, piroxassulfona e topramezona; *herbicidas de pirazolilfenila* tais como fluazolato e piraflufen; *herbicidas de piridazina* tais como credazina, piridafol e piridato; *herbicidas de piridazinona* tais como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufempir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon e pidanon; *herbicidas de piridina* tais como aminopirialid, cliodinato, clopiralid, ditiopir, fluroxipir, haloxidina, picloram, picolinafen, piriclor, tiazopir e triclopir; *herbicidas de pirimidinadiamina* tais como iprimidam e tioclorim; *herbicidas de amônio quaternário* tais como ciperquat, dietamquat, difenzoquat, diquat, morfanquat e paraquat; *herbicidas de tiocarbamato* tais como butilato, cicloato, di-alato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prossulfocarb, piributicarb, sulfallato, tiobencarb, tiocarbazil, tri-alato e verno-  
20 lato; *herbicidas de tiocarbonato* tais como dimexano, EXD e proxan; *herbicidas de tioureia* tais como metiuron; *herbicidas de triazina* tais como diprope-  
25 trin, triaziflam e tri-hidroxitriazina; *herbicidas de clorotriazina* tais como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, proci-  
25 azina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina e trietazi-  
30 na; *herbicidas de metoxitriazina* tais como atraton, metometon, prometon, secbumeton, simeton e terbumeton; *herbicidas de metiltiotriazina* tais como ametrin, aziprotrina, cianatrin, desmetrin, dimetametrin, metoprotrina, prome-  
30 trin, simetrin e terbutrin; *herbicidas de triazinona* tais como ametrídiona, ami-  
30 buzin, hexazinona, isometiozin, metamitron e metribuzin; *herbicidas de triazol* tais como amitrol, cafenstrol, epronaz e flupoxam; *herbicidas de triazolona* tais como amicarbazona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona,

propoxicarbazona, sulfentrazona e tiencarbazona-metila; *herbicidas de triazolopirimidina* tais como cloransulam, diclossulam, florassulam, flumetsulam, metossulam, penoxsulam e piroxsulam; *herbicidas de uracila* tais como butafenacila, bromacila, flupropacila, isocila, lenacila e terbacila; 3-feniluracilas;

5 *herbicidas de ureia* tais como benztiазuron, cumiluron, cicluron, dicloralureia, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiазuron, monisouron e noruron; *herbicidas de fenilureia* tais como anissuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clorotoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenu-

10 ron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildinron, metobenzuron, metobromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron e tidiazuron; *herbicidas de pirimidinilsulfonilureia* tais como amidossulfuron, azinsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclossulfamuron, etoxissulfuron, flazassulfuron, flucetossulfuron, flupirsulfuron, foransulfuron, halossulfuron, imazossulfuron, mesossulfuron,

15 nicossulfuron, ortossulfamuron, oxassulfuron, primissulfuron, pirazossulfuron, rinsulfuron, sulfometuron, sulfossulfuron e trifloxissulfuron; *herbicidas de triazinilsulfonilureia* tais como clorsulfuron, cinossulfuron, etametsulfuron, iodossulfuron, metsulfuron, prossulfuron, tifensulfuron, triassulfuron, tribenuron, triflussulfuron e tritossulfuron; *herbicidas de tiadiazolilureia* tais como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafluron e tidiazuron; e herbicidas não classifi-

20 cados tais como acroleína, álcool alílico, azafenidin, benazolin, bentazon, benzobiciclon, butidazol, cianamida de cálcio, cambendiclor, clorfenaco, clorfemprop, clorflurazol, clorflurenol, cinmetilin, clomazona, CPMF, cresol, ortodictlorobenzeno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, metazol, isotiocianato de metila, nipiraclufen,

25 OCH, oxadiargil, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorofenol, pentoxazona, acetato fenilmercúrico, pinoxaden, prossulfalin, piribenzoxim, piriftalid, quinoclamina, rodetanil, sulglicapin, tidiazimin, tridifano, trimeturon, tripropindan e tritac. Os compostos herbicidas da presente invenção podem, também, ser

30 usados juntamente com glifosato, glifosinato, dicamba, imidazolinonas ou 2,4-D em culturas tolerantes a glifosato, tolerantes a glifosinato, tolerantes a dicamba, tolerantes a imidazolinona ou tolerantes a 2,4-D. É geralmente pre-

ferido usar os compostos da invenção em combinação com herbicidas que são seletivos para a cultura a ser tratada e que complementam o espectro de ervas daninhas controladas por estes compostos na taxa de aplicação empregada. É também geralmente preferido aplicar os compostos da invenção e outros herbicidas complementares ao mesmo tempo, como uma formulação de combinação ou como uma mistura em tanque.

Os compostos da presente invenção podem geralmente ser empregados em combinação com protetores herbicidas conhecidos, tais como benoxacor, bentiocarb, brassinólida, cloquintocet (mexil), ciometrinil, daimuron, diclormid, diciclonon, dimepiperato, dissulfoton, fenclorazol-etila, fenclo-  
rim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen-etila, mefempir-dietila, MG 191, MON 4660, anidrido naftálico (NA), oxabetrinil, R29148 e amidas de ácido N-fenil-sulfonilbenzoico, para aumentar sua seletividade. Eles podem adicionalmente ser empregados para controlar a vegetação indesejável em muitas culturas que foram tolerantes ou resistentes a eles ou a outros herbicidas por manipulação genética ou por mutação e seleção. Por exemplo, milho, trigo, arroz, soja, beterraba açucareira, algodão, óleo de colza, e outras culturas que foram tornadas tolerantes ou resistentes a compostos que são inibidores de acetolactato sintase em plantas sensíveis podem ser tratadas. Muitas culturas tolerantes ao glifosato e glifosinato podem ser tratadas igualmente, sozinhas ou em combinação com estes herbicidas. Algumas culturas (por exemplo, algodão) foram tornadas tolerantes aos herbicidas auxínicos tal como ácido 2,4-diclorofenoxiacético. Estes herbicidas podem ser usados para tratar tais culturas resistentes ou outras culturas tolerantes à auxina.

Enquanto é possível utilizar os compostos 2-(substituído)-6-amino-5-(alquil, alquenil ou alquinil)-4-pirimidinacarboxilato e 6-(substituído)-4-amino-3-(alquil, alquenil ou alquinil) picolinato de Fórmula I diretamente como herbicidas, é preferível usá-los em misturas que contêm uma quantidade herbicidamente eficaz do composto juntamente com pelo menos um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável. Veículos ou adjuvantes adequados não devem ser fitotóxicos para valiosas culturas, particularmente nas concentrações empregadas na aplicação das composições para controle de

erva daninha seletivo na presença de culturas, e não devem reagir quimicamente com os compostos de Fórmula I ou outros ingredientes da composição. Tais misturas podem ser projetadas para aplicação diretamente às ervas daninhas ou seu lugar ou podem ser concentrados ou formulações que normalmente são diluídos com os veículos e adjuvantes adicionais antes da aplicação. Elas podem ser sólidas, tais como, por exemplo, pós, grânulos, grânulos dispersíveis em água, ou pós umectáveis, ou líquidos, tais como, por exemplo, concentrados emulsificáveis, soluções, emulsões ou suspensões.

10                   Adjuvantes e veículos agrícolas adequados que são úteis na preparação das misturas herbicidas da invenção são bem-conhecidos por aqueles versados na técnica.

Veículos líquidos que podem ser empregados incluem água, tolueno, xileno, nafta de petróleo, óleo de cultura, acetona, metil etil cetona, ciclo-hexanona, tricloroetileno, percloroetileno, acetato de etila, acetato de amila, acetato de butila, éter monometílico de propileno glicol e éter monometílico de dietileno glicol, metanol, etanol, isopropanol, álcool de amila, etileno glicol, propileno glicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetil alquilamidas, dimetilsulfóxido, fertilizantes líquidos e similares. Água é geralmente o veículo de escolha para a diluição de concentrados.

20                   Veículos sólidos adequados incluem talco, argila de pirofilita, sílica, argila de *attapulgus*, argila de caulim, diatomito, giz, terra de diatomácea, cal, carbonato de cálcio, argila de bentonita, terra de Fuller, cascas de caroço de algodão, farinha de trigo, farinha de soja, pedra-pomes, pó de madeira, farinha de casca de noz, lignina, e similares.

É normalmente desejável incorporar um ou mais agentes tensoativos nas composições da presente invenção. Tais agentes tensoativos são vantajosamente empregados em ambas as composições sólidas e líquidas, especialmente aquelas designadas a ser diluídas com veículo antes da aplicação. Os agentes tensoativos podem ser aniônicos, catiônicos ou não-iônicos no caráter e podem ser empregados como agentes emulsificantes, agentes de umectação, agentes de suspensão, ou para outros propósitos.

Agentes tensoativos típicos incluem sais de sulfatos de alquila, tais como lauril sulfato de dietanol amônio; sais de alquilarilsulfonato, tal como dodecil-benzenossulfonato de cálcio; produtos de adição de óxido de alquilfenol-alquilenos, tal como etoxilato de nonilfenol-C<sub>18</sub>; produtos de adição de óxido de álcool alquilenos, tal como etoxilato de tridecil álcool-C<sub>16</sub>; sabões, tal como estearato de sódio; sais de alquilnaftaleno-sulfonato, tais como dibutilnaftalenossulfonato de sódio; ésteres de dialquila de sais de sulfossucinato, tal como di(2-etilexil)sulfossucinato de sódio; ésteres de sorbitol, tal como oleato de sorbitol; aminas quaternárias, tal como cloreto de lauril trimetilamônio; ésteres de polietileno glicol de ácidos graxos, tal como estearato de polietileno glicol; copolímeros de bloco de óxido de etileno e óxido de propileno; e sais de ésteres de mono e dialquil fosfato.

Outros adjuvantes geralmente usados em composições agrícolas incluem os agentes de compatibilização, agentes antiespumantes, agentes de isolamento, agentes de neutralização e tampões, inibidores de corrosão, tinturas, odorantes, agentes de expansão, auxiliares de penetração, agentes de aderência, agentes de dispersão, agentes espessantes, depressores do ponto de congelamento, agentes antimicrobianos, e similares. As composições também podem conter outros componentes compatíveis, por exemplo, outros herbicidas, reguladores de crescimento de planta, fungicidas, inseticidas, e similares e podem ser formuladas com fertilizantes líquidos ou sólidos, veículos de fertilizante de particulado tais como nitrato de amônio, ureia e similares.

A concentração dos ingredientes ativos nas composições herbicidas desta invenção é geralmente de 0,001 a 98 por cento em peso. As concentrações de 0,01 a 90 por cento em peso são frequentemente empregadas. Nas composições designadas ser empregadas como concentrado, o ingrediente ativo está geralmente presente em uma concentração de 5 a 98 por cento em peso, preferivelmente 10 a 90 por cento em peso. Tais composições são tipicamente diluídas com um veículo inerte, tal como água, antes da aplicação. As composições diluídas normalmente aplicadas às ervas daninhas ou ao lugar das ervas daninhas geralmente contêm 0,0001 a 1 por-

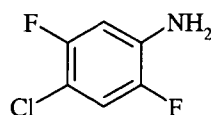
cento em peso de ingrediente ativo e preferivelmente contêm 0,001 a 0,05 por cento em peso.

As composições presentes podem ser aplicadas às ervas daninhas ou ao seu lugar pelo uso de solo convencional ou borrifadores aéreos, pulverizadores, e aplicadores de grânulo, difusão em água parada, por adição à água de irrigação, e por outros meios convencionais conhecidos por aqueles versados na técnica.

Os seguintes Exemplos são apresentados para ilustrar os vários aspectos desta invenção e não deveriam ser interpretados como limitações às reivindicações.

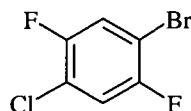
Exemplos:

1. Preparação de 4-Cloro-2,5-difluorofenilamina



Di-hidrato de cloreto de estanho (II) (15,5 g, 68,7 mmols) foi dissolvido em acetato de etila (50 mL) e 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitrobenzeno (2,65 g, 13,7 mmols) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi em seguida agitada a 70°C durante 1 hora. A mistura reacional foi em seguida cuidadosamente adicionada a bicarbonato de sódio aquoso saturado e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada várias vezes mais com água, secada, filtrada, concentrada e purificada por cromatografia rápida em sílica-gel (hexano/éter dietílico) para produzir o composto do título como um sólido branco (1,65 g, 73,9% de rendimento): <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,81 (br s, 2H).

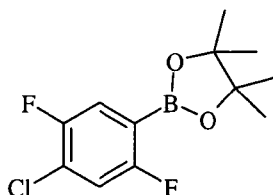
2. Preparação de 1-Bromo-4-cloro-2,5-difluorobenzeno



Brometo de cobre (II) anidro (2,7 g, 12,1 mmols) e nitrito de *t*-butila (1,56 g, 15,1 mmols) foram combinados em acetonitrila anidra (25 mL). A mistura resultante foi aquecida a 65°C e uma solução de 4-cloro-2,5-difluoro-fenilamina (1,65 g, 10,1 mmols) em acetonitrila anidra (2 mL) foi adi-

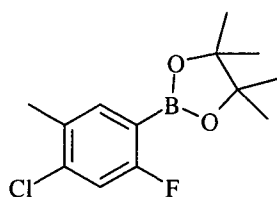
cionada gota a gota (evolução de gás vigorosa foi notada). Depois que a mistura reacional resfriou em temperatura ambiente, foi adicionado em HCl a 2N e extraído duas vezes com éter dietílico. Os extratos orgânicos foram em seguida combinados, lavados com HCl a 2N, lavados com bicarbonato de sódio saturado, secados, concentrados e purificados por cromatografia rápida em sílica-gel (hexano) para produzir o composto do título como um sólido branco (1,11 g, 48,4% de rendimento):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (dd, 2H), 7,21 (dd, 2H).

3. Preparação de 2-(4-Cloro-2,5-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



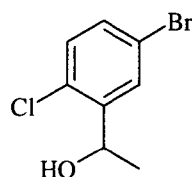
1-Bromo-4-cloro-2,5-difluorobenzeno (1,11 g, 4,9 mmols) foi dissolvido em tetra-hidrofurano (THF; 15 mL) e resfriado a  $-10^\circ\text{C}$ . Uma solução de 2,0M de isopropila-cloreto de magnésio (2,7 mL, 5,4 mmols) em THF foi adicionada gota a gota por seringa. A mistura reacional foi agitada a  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 hora, permitida aquecer durante  $0^\circ\text{C}$  durante 1 hora, em seguida resfriada novamente a  $-10^\circ\text{C}$ . Uma solução de 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 5,4 mmols) em THF (1,0 mL) foi em seguida adicionada gota a gota, e a mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida adicionada a éter dietílico e extraída duas vezes com hidróxido de sódio de 1N. As fases aquosas foram combinadas, acidificadas em pH 3 com HCl concentrado, e extraídas com diclorometano duas vezes. As fases orgânicas foram combinadas, secadas, filtradas e concentradas para produzir o composto do título (0,97 g, 72,3% de rendimento) que foi usado sem outra purificação:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 1,36 (s, 12H).

Outro composto preparado pelo procedimento do Exemplo 3 é:



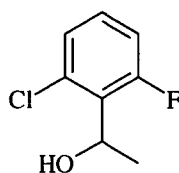
2-(4-Cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:  $^1\text{H}$   
 RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,58 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

#### 4. Preparação de 1-(5-Bromo-2-clorofenil)-etanol



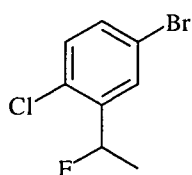
Boridreto de sódio (1,182 g, 51,4 mmols) foi adicionado a uma  
 5 solução agitada de 1-(5-bromo-2-clorofenil)etanona (10 g, 42,8 mmols) em  
 metanol a 0 °C. A mistura branca borbulhante resultante foi permitida aque-  
 cer em temperatura ambiente e agitada durante 2 horas. A mistura reacional  
 foi extinguida com acetona (50 mL) e concentrada por evaporação rotativa.  
 O resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi seca-  
 10 da e concentrada para produzir o composto do título (10 g, 99% de rendi-  
 mento) como um sólido branco:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d, 1H), 7,32 (m,  
 1H), 7,19 (m, 1H), 5,23 (q, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,48 (d, 3H).

Outro composto preparado pelo procedimento do Exemplo 4 é:



1-(2-Cloro-6-fluorofenil)etanol:  $^1\text{H}$  RMN (300 M Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14-7,22 (m,  
 15 2H), 6,99 (m, 1H), 5,38 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,63 (dd, 3H,  $J=1, 7$  Hz).

#### 5. Preparação de 4-Bromo-1-cloro-2-(1-fluoroetil)-benzeno



Trifluoreto de Bis(2-metoxietil)aminoenxofre (4,5 g, 20,34 mmols)

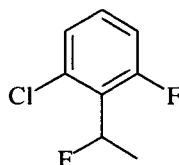


foi adicionado a uma solução agitada de 1-(5-bromo-2-clorofenil)etanol (3,99 g, 16,95 mmols) em diclorometano (50 mL) a 0 °C. A solução resultante foi agitada a 0°C durante 3 horas. A mistura reacional foi extinguida com uma solução a 5% de bicarbonato de sódio aquoso (100 mL), e a mistura reacional

5 bifásica borbulhante resultante foi agitada vigorosamente a 0°C durante 15 minutos. A mistura reacional foi diluída com água (50 mL) e extraída duas vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 1M de ácido clorídrico, secadas e concentradas por evaporação rotativa. O produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (hexano)

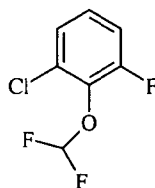
10 para produzir o composto do título (2,65 g, 11,16 mmols, 65,8% de rendimento) como um óleo claro: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,88 (dq, 1H), 1,61 (dd, 3H).

Outro composto preparado pelo procedimento do Exemplo 5 é:



15 1-Cloro-3-fluoro-2-(1-fluoroetil)benzeno: <sup>1</sup>H RMN (300 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,26 (m, 2H), 7,02 (m, 1H), 6,12 (dq, 1H, J = 6, 46 Hz), 1,76 (ddd, 3H, J = 1, 7, 23 Hz).

#### 6. Preparação de 1-Cloro-2-difluorometóxi-3-fluorobenzeno



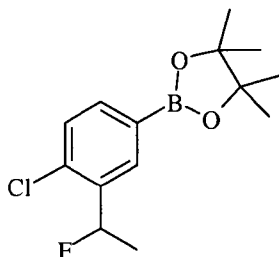
2-Cloro-6-fluorofenol (1,8 g, 12,33 mmols) foi dissolvido em dimetilformamida (DMF; 22 mL) e água (2,2 mL). Carbonato de potássio (2,55 g, 18,5 mmols) e clorodifluoroacetato de sódio (4,7 g, 30,8 mmols) foram em seguida adicionados, e a solução foi aquecida a 100°C durante 3 horas. A

20 mistura reacional resfriada foi em seguida diluída com HCl concentrado (10 mL), e a solução resultante foi agitada durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com éter dietílico, lavada com água, lavada duas vezes com 1M

de NaOH, lavada uma vez com salmoura, secada, filtrada e concentrada sob vácuo para produzir o composto do título (1 g, 41% de rendimento) que foi usado em reações subsequentes sem outra purificação.

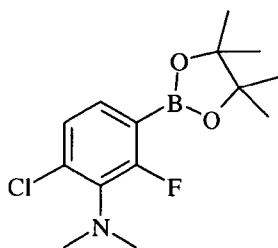
7. Preparação de 2-[4-Cloro-3-(1-fluoroetil)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

5



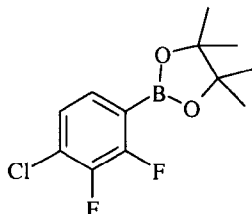
4-Bromo-1-cloro-2-(1-fluoroetil)benzeno (2,55 g, 10,74 mmols) foi dissolvido em éter dietílico seco (50 mL) e resfriado a  $-75^{\circ}\text{C}$ . *n*-Butil-lítio (4,72 mL, 11,81 mmols) foi adicionado gota a gota mantendo a temperatura abaixo de  $-70^{\circ}\text{C}$ . A mistura reacional foi em seguida agitada durante 15 minutos, em seguida 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,197 g, 11,81 mmols) foi adicionado e a mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura reacional foi em seguida diluída com água e éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada com HCl a 12N, e o produto foi em seguida extraído com éter dietílico. A fase orgânica foi secada e concentrada sob vácuo para produzir o composto do título (1,55 g, 5,45 mmols, 50,7% de rendimento) como um sólido branco:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,96 (dq, 1H), 1,64 (dd, 3H), 1,34 (s, 12H).

Outro composto preparado pelo procedimento do Exemplo 7 é:



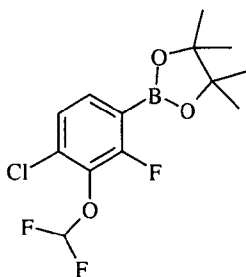
20 [6-Cloro-2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]-dimetilamina:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 2,85 (d, 6H), 1,36 (s, 12H).

8. Preparação de 2-(4-Cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



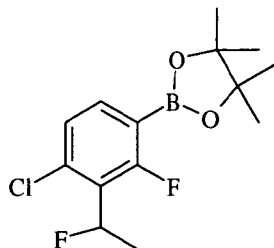
Uma solução de 2,5M de n-butil-lítio (2,69 ml, 6,73 mmols) em hexano foi adicionada gota a gota a uma solução de 1-cloro-2,3-difluoro-  
 5 benzeno (1 g, 6,73 mmols) em THF (25 mL) resfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Depois de 45 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2-isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,253 g, 6,73 mmols) foi adicionado gota a gota depois do que a mistura reacional foi permitida aquecer em temperatura ambiente. A mistura reacional foi diluída com água e acetato de etila, e a fase orgânica foi extraída duas vezes  
 10 com água. Os extratos aquosos foram combinados, acidificados com HCl a 12N em pH 3, e extraídos com acetato de etila. O extrato orgânico foi secado e concentrado sob vácuo para produzir o composto do título como um produto oleoso (0,93 g, 50% de rendimento):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,42 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 1,37 (s, 12H).

15 Outro composto preparado pelo procedimento do Exemplo 8 é:



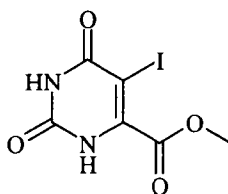
2-(4-Cloro-3-difluorometóxi-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,1 (m, 1H), 7,02 (m, 1H), 6,8 (t, 1H), 1,23 (s, 12H).

9. Preparação de 2-(4-Cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Uma solução de 2,5M de n-butil-lítio (13 mL, 33 mmols) foi adicionada a uma solução agitada de di-isopropilamina (5,0 mL, 35 mmols) em THF (50 mL) a -78°C. A solução incolor resultante foi agitada a -78°C durante 20 minutos, aquecida a 0°C durante 20 minutos, e em seguida resfriada outra vez a -78°C durante 20 minutos. Uma solução de 1-cloro-3-fluoro-2-(1-fluoroetil)benzeno (4,8 g, 27 mmols, 1,0 equiv) em THF (20 mL) a -78°C foi transferida para solução-base por meio de cânula. A solução marrom-escura resultante foi agitada a -78°C durante 2 horas. 2-Isopropóxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (8,3 mL, 41 mmols, 1,5 equiv) foi adicionado, e a solução marrom foi aquecida lentamente a 23°C durante 20 horas. A mistura reacional foi diluída com 0,1M de ácido clorídrico (300 mL) e extraída com diclorometano três vezes. Os extratos orgânicos combinados foram secados, filtrados e concentrados por evaporação rotativa para proporcionar o composto do título como um óleo marrom que solidificou-se em um semissólido em repouso (7,7 g, 94% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (300 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,13 (dq, 1H, J = 6, 46 Hz), 1,75 (ddd, 3H, J = 1, 7, 23 Hz), 1,36 (s, 12 H).

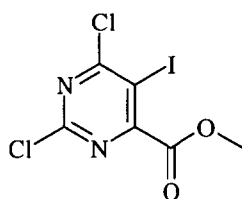
20 10. Preparação de éster metílico de ácido 5-iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico



Orotato de metila (20,0 g, 118 mmols) foi combinado com iodo (12,8 g, 50 mmols) e ácido periódico (4,8 g, 21 mmols) em metanol (250 mL)

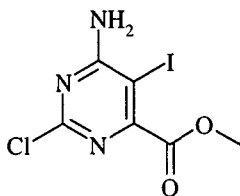
e aquecido em refluxo durante 20 horas. Depois de resfriar em temperatura ambiente, os voláteis foram removidos por evaporação rotativa. O resíduo sólido foi suspenso em água, coletado por filtração, lavado bem com água e secada sob vácuo a 70°C para fornecer o composto do título (34 g, 97% de rendimento) como um sólido. Foi usado sem outra purificação. MS: m/z = 296.

11. Preparação de éster metílico de ácido 2,6-dicloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico



Éster metílico de ácido 5-iodo-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetra-hidropirimidina-4-carboxílico (5,0 g, 17 mmols) foi adicionado a POCl<sub>3</sub> (30 mL), tratado com 0,5 mL de DMF e aquecido em refluxo durante 3 horas. O POCl<sub>3</sub> em excesso foi removido sob vácuo, e o resíduo foi agitado com gelo e extraído com diclorometano. O extrato de diclorometano foi lavado com água, seco e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica (5-15% de acetato de etila / hexano) para produzir o composto do título (2,7 g, 48% de rendimento). MS: m/z = 332.

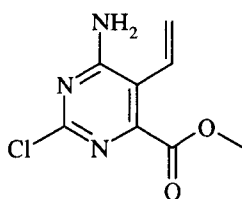
12. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-cloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico



Éster metílico de ácido 2,6-dicloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico (12 g, 36 mmols) foi dissolvido em dimetilsulfóxido seco (DMSO; 100 mL) e tratado com uma corrente de amônia em uma tal taxa quando combinada com resfriamento com banho de água externo para manter a temperatura na faixa de 20-30°C. Depois de 90 minutos, a adição de amônia foi concluída, e amônia em excesso foi removida a partir da mistura por pulverização com

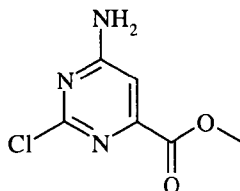
uma corrente de nitrogênio durante 20 minutos. A mistura foi vertida em água (200 mL) com agitação, e o produto precipitado foi extraído com acetato de etila (75 mL) duas vezes. Os extratos de acetato de etila combinados foram lavados duas vezes com água (50 mL), uma vez com solução de NaCl saturada, secados e evaporados para produzir o composto do título (10 g, 89% de rendimento) que foi usado sem outra purificação. MS: M/Z = 313.

13. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico



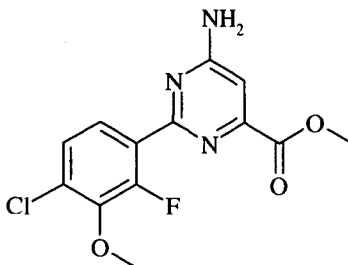
Éster metílico de ácido 6-amino-2-cloro-5-iodopirimidina-4-carboxílico (10 g, 32 mmols) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (100 mL), tratado com viniltributilestanano (11,6 mL, 12,6 g, 40 mmols) e pulverizado com uma corrente de nitrogênio durante 10 minutos. Dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (1,1 g, 1,6 mmols, 5 % em mol) foi adicionado, e a mistura foi aquecida em refluxo sob uma atmosfera de nitrogênio durante 3 horas. A mistura foi resfriada, agitada com KHF<sub>2</sub> aquoso a 10% durante 30 minutos, e filtrada através de terra de diatomácea para remover sólidos. A massa filtrante foi lavada com mais 1,2-dicloroetano e acetato de etila. Os filtrados combinados foram lavados com água, lavados com NaHCO<sub>3</sub> saturado, lavados com salmoura, secados e evaporados. O material bruto foi cromatografado em sílica (5-20% de acetato de etila / diclorometano contendo 2% de ácido acético) para produzir o composto do título (4,5 g, 70% de rendimento). Este material continha aproximadamente PPh<sub>3</sub> a 5%, porém foi usado sem outra purificação. MS: m/z = 213. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,77 (dd, 1H), 6,4 (br, 2H), 5,70 (d, 1H), 5,61 (d, 1H).

14. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico



Amônia foi borbulhada lentamente por uma solução de éster metílico de ácido 2,6-dicloro-pirimidina-4-carboxílico (20,0 g, 97 mmols, veja H. Gershon, *J. Org. Chem.* 1962, 27, 3507-3510 para preparação) em DMSO (100 mL) resfriado com um banho de gelo para manter a temperatura abaixo de 70°C. Quando a temperatura da solução reacional começou a declinar, nenhuma amônia adicional foi adicionada. Quando a temperatura da solução reacional alcançou 44°C, o banho de gelo foi removido. Quando a temperatura da solução reacional alcançou 32°C, a mistura reacional foi diluída com 200 mL de água e filtrada. O produto filtrado foi lavado com água, lavado com acetato de etila, e secado sob vácuo para fornecer o composto do título (14,4 g, 79% de rendimento) que foi usado sem outra purificação. Cromatografia *rápida* em sílica-gel produziu uma amostra analiticamente pura do composto do título: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,7 (br s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H).

15. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico



Éster metílico de ácido 6-amino-2-cloropirimidina-4-carboxílico (2,25 g, 12 mmols, ácido 4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilborônico (3,27 g, 16 mmols), e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (842 mg, 1,2 mmol) foram combinados em 12 mL de 1,2-dimetoxietano e 12 mL de água. A mistura

reacional foi aquecida a 80°C durante 2 horas, e a mistura reacional resfriada foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com água, secada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel para produzir o composto do título (2,0 g, 53,5% de rendimento): ponto de fusão 188-190°C: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,25 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (s, 3H).

Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 15 incluem:

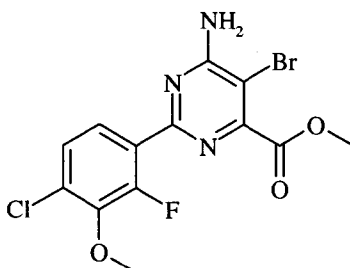
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 192-194°C.

Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão decompõe acima de 195°C.

Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 210-213°C.

Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 218-220°C.

16. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro -2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico



Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil) pirimidina-4-carboxílico (778 mg, 2,5 mmols) e N-bromossucinimida (489 mg, 2,75 mmols) foram combinados em clorofórmio (10 mL) e aquecidos em refluxo durante 12 horas. A mistura reacional resfriada foi concentrada, e o produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel para produzir o composto do título (752 mg, 77% de rendimento): ponto de fusão 173-175°C: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 16 in-



cluem:

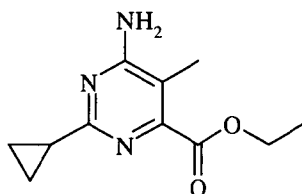
Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluorofenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 186-188°C.

5 Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-clorofenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão: decompõe acima de 154°C.

Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-3-metoxifenil) pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 146-151°C.

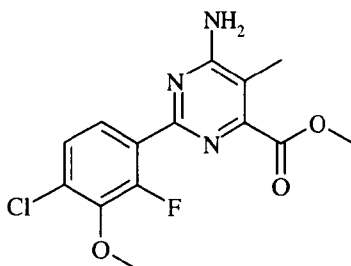
Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico: ponto de fusão 197-200°C.

10 17. Preparação de éster etílico de ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-metilpirimidina-4-carboxílico (Composto 1)



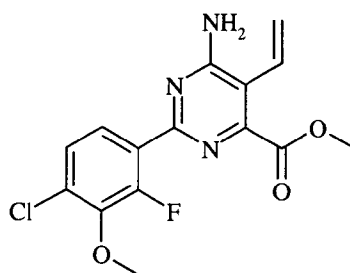
Éster etílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico (300 mg, 1,05 mmol; veja WO 2005/063721 A1 para preparação), tetrametilestanho (937 mg, 5,24 mmols), e dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (74 mg, 0,105 mmol) foi combinados em 5 mL de 1,2-dicloroetano e aquecido em um reator de micro-ondas CEM a 150°C durante 20 minutos. A mistura reacional resultante foi filtrada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (gradiente de acetato de etila / hexano) seguido por uma purificação por cromatografia de fase reversa para produzir o composto do título (116 mg, 50% de rendimento): ponto de fusão 130-132°C: <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6,85 (br s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 0,84 (d, 4H).

Outro composto preparado pelo método do Exemplo 17 é:



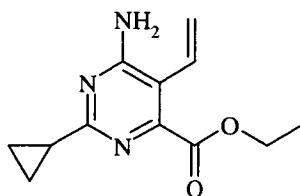
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilpirimidina-4-carboxílico (Composto 2): ponto de fusão 168-170°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 5,21 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

5 18. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 3)

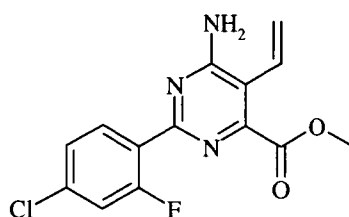


Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,5 g, 3,84 mmols), tributil(vinil)estanho (2,436 g, 7,68 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,270 g, 0,384 mmol) foram combinados em 1,2-dicloroetano (4 mL) e aquecidos a 130°C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi concentrada sobre sílica-gel e purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (1,06 g, 82% de rendimento): ponto de fusão 145-147°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,84 (dd, 1H), 5,68 (m, 2H), 5,43 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,95 (s, 3H).

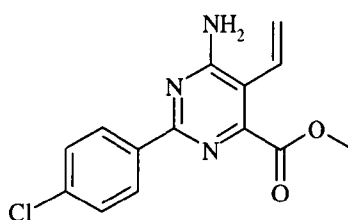
Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 18 incluem:



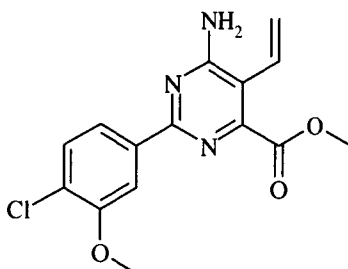
Éster etílico de ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 4): ponto de fusão 155-157°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,69 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,39 (1, 2H), 2,07 (m, 1H), 1,38 (t, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,96 (m, 1H).



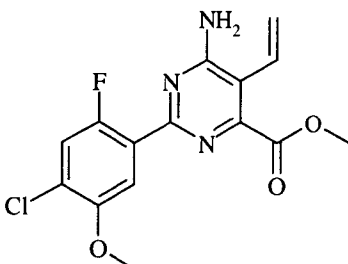
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 5): ponto de fusão 137-139°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



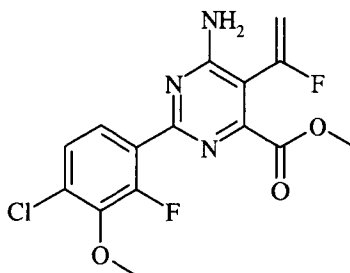
5 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 6): ponto de fusão 164-167°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,3 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,37 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H).



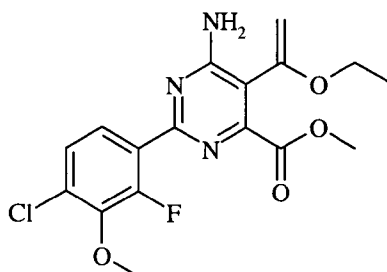
10 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 7): ponto de fusão 144-148°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,6 (m, 2H), 5,39 (br s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 (s, 3H).



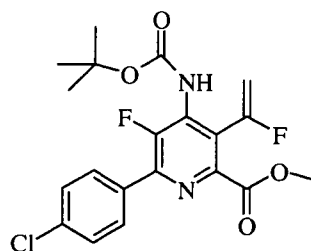
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 8): ponto de fusão 161-164°C;  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,52 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 5,50 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).



- 5 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluorovinil)pirimidina-4-carboxílico (utilizou tributil-(1-fluorovinil)estano preparado de acordo com os procedimentos constatados em Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502) (Composto 9):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,52 (br s, 2H), 5,23 (dd, 1H), 4,9 (dd, 1H), 3,99 (d, 10 3H), 3,95 (s, 3H).



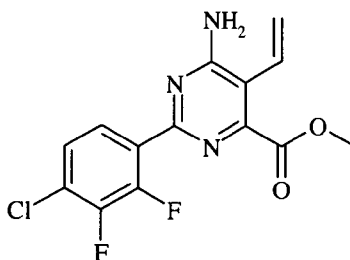
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-etoxivinil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 10):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 5,62 (br s, 2H), 4,5 (dd, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,92 (q, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).



- 15 Éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-(1-fluorovinil)piridina-2-carboxílico (utilizou tributil-(1-fluorovi-

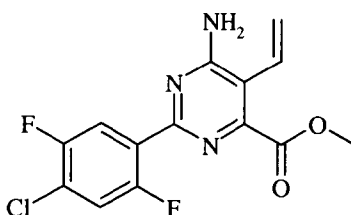
nil)-estano preparado de acordo com os procedimentos constatados em Bull. Chem. Soc. Jpn. 2002, 75(11), 2497-2502):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,25 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H). Este composto é o material de partida para o Composto 30 no Exemplo 29.

5 19. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (Composto 11)

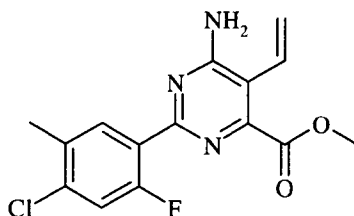


Éster metílico de ácido 6-amino-2-cloro-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,6 g, 2,81 mmols), 2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolano (1,0 g, 3,65 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfina)-paládio(II) (197 mg, 0,28 mmol), e fluoreto de céσιο (0,85 g, 5,6 mmols) foram combinados em 10 mL de 1,2-dimetoxietano (DME) e 10 mL de água. A mistura reacional foi aquecida em um reator de micro-ondas CEM a 100°C durante 15 minutos (outros pares de temperatura/tempo usados nos exemplos subsequentes foram 110°C durante 15 minutos; 150°C durante 5 minutos). A mistura reacional resfriada foi diluída com acetato de etila, lavada com água, secada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (0,336 g, 36,7% de rendimento) como um sólido amarelo (ponto de fusão 130-132°C);  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,8 (dd, 1H), 5,62-5,7 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H).

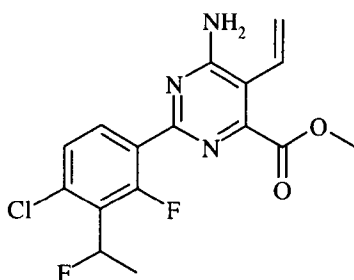
20 Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 19 incluem:



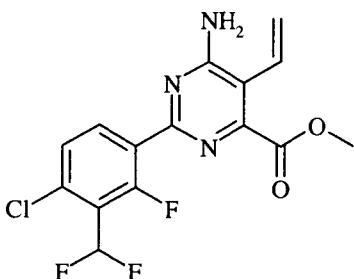
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 12):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,84 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H).



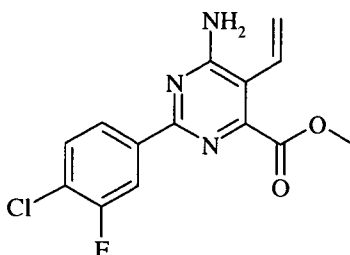
5 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-5-metilfenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 13):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,83 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,81 (dd, 1H), 5,6-5,71 (m, 2H), 5,41 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).



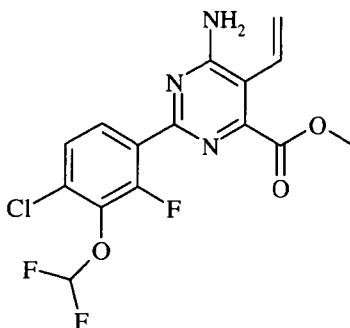
10 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 14): ponto de fusão 144-147°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H,  $J = 12, 18$  Hz), 6,17 (dq, 1H,  $J = 6, 46$  Hz), 5,62-5,72 (m, 2H), 5,46 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,79 (ddd, 3H,  $J = 1, 7, 23$  Hz).



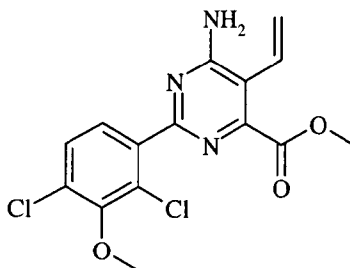
15 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometil-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 15):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (m, 1H), 7,31 (br d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,03 (dd, 1H,  $J = 1, 53$  Hz), 6,83 (dd, 1H,  $J = 12,5, 18$  Hz), 5,63-5,73 (m, 2H), 5,44 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H).



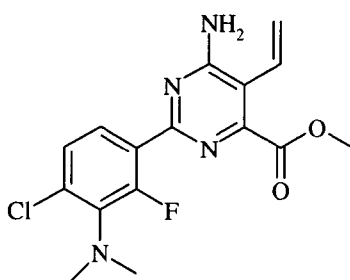
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 16):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19-8,11(m, 2H,) 7,44 (t,  $J = 7,9$  Hz, s, 1H), 6,79 (dd,  $J = 11, 6$ Hz 1H), 5,68-5,60 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).



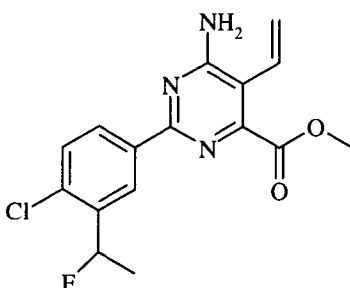
5 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometóxi-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 17):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H,) 7,30 (dd,  $J = 6,92, 1,65$  Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J = 11, 6$  Hz, 1H), 6,63 (t,  $J = 73$  Hz, 1H), 5,8 (dd,  $J = 7,26, 1,3$  Hz, 2H), 5,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).



10 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 18):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H), 5,63-5,7 (m, 2H), 5,53 (br s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,91 s, 3H).

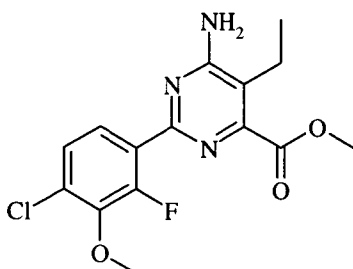


Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 19):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57 (dd, 1H), 7,2 (dd, 1H), 6,83 (dd, 1H), 5,62-5,70 (m, 2H), 5,42 (br s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,9 (d, 6H).



- 5 Éster metílico de ácido 6-amino-2-[4-cloro-3-(1-fluoroetil)fenil]-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 20):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,53 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,78 (dd, 1H), 5,99 (dt, 1H), 5,6-5,66 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,69 (dd, 3H).

- 10 20. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etil-pirimidina-4-carboxílico (Composto 21)

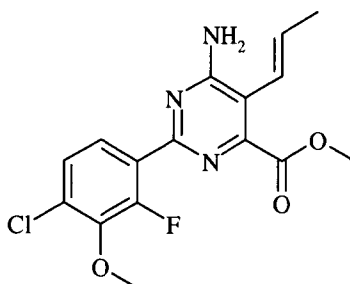


- 15 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (200 mg, 0,7 mmol) foi dissolvido em etanol (10 mL), hidróxido de paládio (20% em carbono, 50 mg) foi adicionado, e a mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio durante 4 horas. O catalisador foi em seguida filtrado, o filtrado concentrado, e o pro-



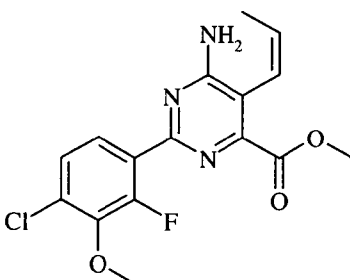
duto purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de hexano / acetato de etila) para produzir o composto do título (148 mg, 62% de rendimento): ponto de fusão 144-146°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,61 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,19 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 2,68 (q, 2H), 1,28 (t, 3H).

5 21. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((E)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 22)



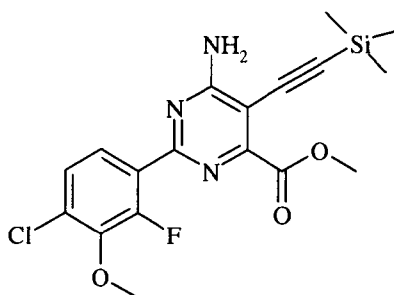
Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (400 mg, 1,02 mmol), ácido *trans*-propenil borônico (2132 mg, 1,54 mmol), dicloreto de bis(trifenilfosfina) paládio(II) (72 mg, 0,1 mmol), e fluoreto de céσιο (311 mg, 2,05 mmols) foram combinados em 1,2-dimetoxietano (2 mL) e água (2 mL), e aquecidos a 100°C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi dividida entre acetato de etila e água; e a fase orgânica foi secada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de hexano / acetato de etila) em seguida purificado novamente por HPLC de fase reversa para produzir o composto do título: ponto de fusão 133-135°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,35 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 1,94 (dd, 3H).

20 Outro composto preparado pelo método do Exemplo 21 é:



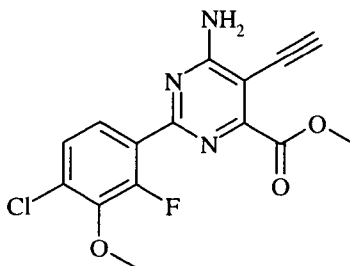
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 23): ponto de fusão 91-93°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,32 (br s, 2H), 4,0 (d, 3H), 3,93 (s, 3H).

5 **22. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-trimetilsilaniletinilpirimidina-4-carboxílico**



Éster metílico de ácido 6-amino-5-bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (1,0 g, 2,56 mmols), trimetil((tributiles-tanil) etinil)silano (1,98 g, 5,12 mmols), e dicloreto de bis(trifenilfosfina) palá-dio(II) (0,18 g, 0,256 mmol) foram combinados em 1,2-dicloroetano (10 mL) e aquecidos em um reator de micro-ondas CEM a 110°C durante 15 minutos. A mistura reacional resfriada foi concentrada sob vácuo, em seguida purifi-cada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de diclorometano / acetato de etila). Uma segunda purificação por cromatografia *rápida* em síli-15 ca-gel (gradiente de hexano / acetato de etila) produziu o composto do título (0,829 g, 79% de rendimento): ponto de fusão 126-128°C.

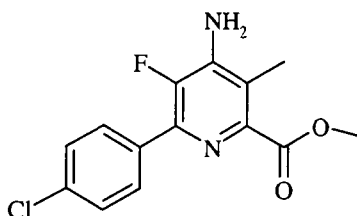
**23. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etinil-pirimidina-4-carboxílico (Composto 24)**



20 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-trimetil-silaniletinilpirimidina-4-carboxílico (1,2 g, 2,94 mmols) foi dissolvido

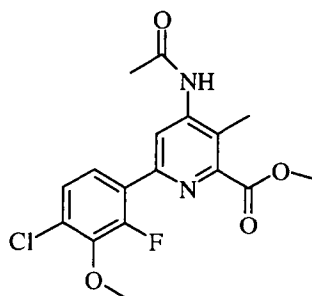
em metanol (20 mL) e carbonato de potássio (0,203 g, 1,471 mmol) foi adicionado. Depois de 1 hora de agitação em temperatura ambiente, o precipitado que formou-se foi filtrado, lavado com metanol, dissolvido em diclorometano e lavado com água. A fase orgânica foi secada e concentrada para  
 5 produzir o composto do título (0,410 g, 41,5% de rendimento): ponto de fusão 174-176°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,7 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,82 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,00 (dd, 3H), 3,85 (s, 1H).

24. Preparação de éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-metilpiridina-2-carboxílico (Composto 25)



10 Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico (0,400 g, 1,269 mmol), tetrametilestanano (3,41 g, 19,04 mmols), e dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,089 g, 0,127 mmol) foram combinados e aquecidos a 130°C durante 25 minutos em um  
 15 reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi concentrada em sílica-gel e purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (0,143 g, 38,2% de rendimento):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,88 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 4,41 (br s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

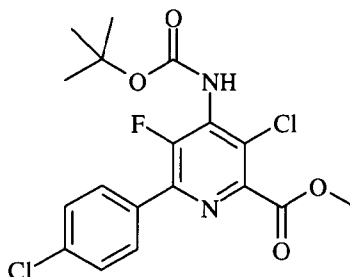
20 25. Preparação de éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico



Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol), tetrametilestanho

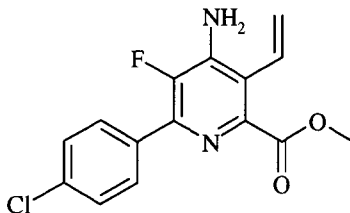
(924 mg, 5,17 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (91 mg, 0,129 mmol), e trifenildifluorossilicato de tetrabutylamônio (1,395g, 2,58 mmols) foram combinados em 2 mL de acetonitrila e aquecidos em um reator de micro-ondas CEM a 110°C durante 15 minutos. A mistura reacional resultante foi filtrada e concentrada. Este produto intermediário foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de acetato de etila / hexano) para produzir o composto do título (419 mg, 88% de rendimento). ponto de fusão 182-184°C.

26. Preparação de éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilamino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico



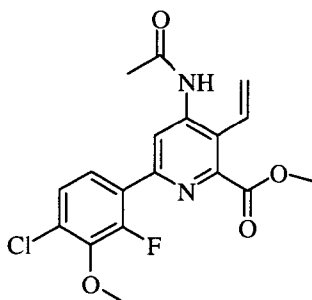
Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoropiridina-2-carboxílico (3 g, 9,5 mmols) foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e dicarbonato de di-terc-butila (4,6 g, 21 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente. Depois de 1 hora, a mistura reacional foi concentrada, e o produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de acetato de etila/hexano). Este intermediário bis-protetido (3,2 g, 6,2 mmols) foi em seguida dissolvido em diclorometano (25 mL) e ácido trifluoroacético (1,42 g, 12,4 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante 4 horas em temperatura ambiente, em seguida concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel para produzir o composto do título (2 g, 4,82 mmols, 50,7% de rendimento durante as duas etapas) como um sólido branco:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 6,48 (br s, 1H), 4,0 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

27. Preparação de éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Composto 26)



Éster metílico de ácido 4-amino-3-cloro-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-  
 5 piridina-2-carboxílico (0,5 g, 1,59 mmol), tributil(vinil)estanho (1,01 g, 3,17  
 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,111 g, 0,159 mmol), e  
 trifenildifluorossilicato de tetrabutilamônio (1,71 g, 3,17 mmols) foram combi-  
 nados em acetonitrila (3 ml) e aquecidos a 110°C durante 15 minutos em um  
 reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi concentrada  
 em sílica-gel e purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente  
 10 de hexano/acetato de etila) duas vezes para produzir o composto do título  
 (46 mg, 5% de rendimento) como um sólido esbranquiçado, ponto de fusão  
 81-83°C. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,9 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,89 (dd, 1H), 5,7 (dd,  
 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,72 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H).

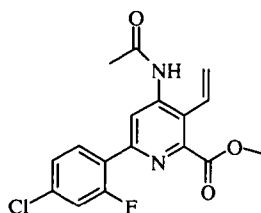
15 28. Preparação de éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico



Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-  
 metoxifenil)piridina-2-carboxílico (0,5 g, 1,29 mmol), tributil(vinil)estanho  
 (0,821 g, 2,58 mmols), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II) (0,091 g,  
 0,129 mmol), e trifenildifluorossilicato de tetrabutilamônio (1,4 g, 2,58 mmols)  
 20 foram combinados em acetonitrila (3 ml) e aquecidos a 110°C durante 15  
 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi  
 concentrada em sílica-gel e purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel

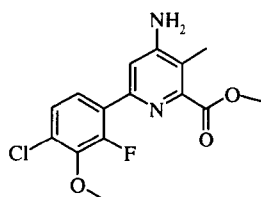
(gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (0,293 g, 60% de rendimento) como um sólido branco, ponto de fusão 143-145°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,57 (dd, 1H), 4,61 (br s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94 (d, 3H).

5 Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 28 incluem:



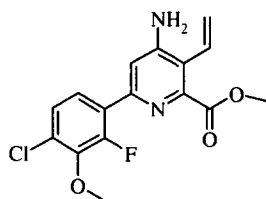
Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico.

29. Preparação de éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico (Composto 27)

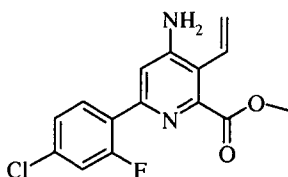


15 Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico (369 mg, 1,0 mmol) foi dissolvido em metanol (10 mL) e cloreto de acetila (1,07 mL, 15 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente e concentrada sob vácuo. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio aquoso; e a fase orgânica foi secada e concentrada. Purificação por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de diclorometano/acetato de etila) seguida por uma segunda purificação por cromatografia *rápida* (gradiente de hexano/acetato de etila) produziu o composto do título (292 mg, 88% de rendimento) como um sólido branco, ponto de fusão 122-125°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,1 (m, 1H), 4,35 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,98 (d, 3H), 2,31 (s, 3H).

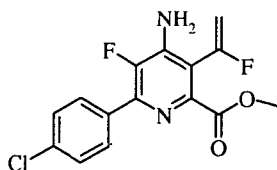
20 Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 29 incluem:



Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Composto 28): ponto de fusão 118-121°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,86 (dd, 1H), 5,55-5,71 (m, 2H), 4,63 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H).

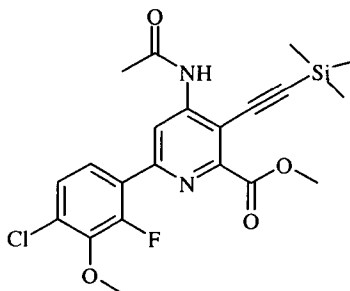


- 5 Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Composto 29).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,0 (m, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 5,6 (m, 2h), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H).



- 10 Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-(1-fluorovinil)piridina-2-carboxílico (Composto 30):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,9 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 5,27 (dd, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,87 (br s, 2H).

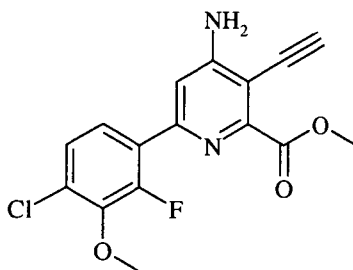
30. Preparação de éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridina-2-carboxílico



- 15 Éster metílico de ácido 4-acetilamino-3-cloro-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-piridina-2-carboxílico (0,8 g, 2,061 mmols), trimetil((tributilestanil)etnil)silano (1,596 g, 4,12 mmols), e dicloreto de bis(trifenilfosfina) palá-

dio(II) (0,145 g, 0,206 mmol) foram combinados em 1,2-dicloroetano (2 mL) e aquecidos em um reator de micro-ondas CEM a 130°C durante 15 minutos. A mistura reacional resfriada foi purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de hexano / acetato de etila) para produzir o composto do título (0,196 g, 21,1% de rendimento). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,03 (s, 1H), 8,4 (br s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 4,0 (s, 3H), 3,99 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 0,36 (s, 9H).

31. Preparação de éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-etinil-piridina-2-carboxílico (Composto 31)



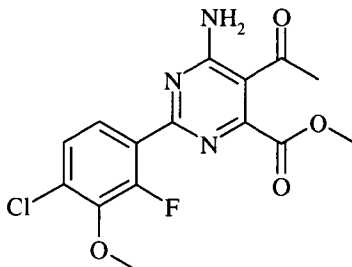
10 Éster metílico de ácido 4-acetilamino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-trimetilsilaniletinilpiridina-2-carboxílico (0,196 g, 0,437 mmol) foi suspenso em metanol (4,36 mL) e cloreto de acetila (0,310 mL, 4,37 mmols) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida concentrada até a secura. O resíduo foi dissolvido

15 em metanol (4,36 mL) e carbonato de potássio (0,121 g, 0,873 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, acidificada com HCl a 2N, e concentrado, porém não até a secura. O resíduo foi dividido entre acetato de etila e bicarbonato de sódio; e a fase orgânica foi secada e concentrada. O produto resultante foi purificado por

20 cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (0,109 g, 74,6% de rendimento) como um sólido amarelo, ponto de fusão 167-169°C: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,7 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,08 (br s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (d, 3H), 3,84 (s, 1H).

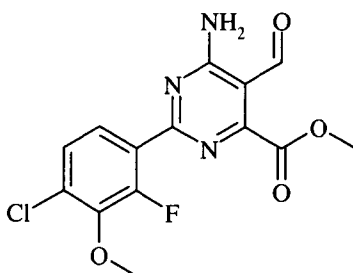


32. Preparação de éster metílico de ácido 5-acetil-6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-pirimidina-4-carboxílico (Composto 32)



Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-etóxi-vinil)pirimidina-4-carboxílico (0,235 g, 0,616 mmol) foi dissolvi-  
 5 do em THF (5 mL) e HCl a 2N (0,616 mL, 1,231 mmol) e agitado em tempe-  
 ratura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi concentrada, tritura-  
 da com água e filtrada. O produto foi lavado com metanol e secado sob vá-  
 cuo para produzir o composto do título (0,205 g, 94% de rendimento): <sup>1</sup>H  
 RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,7 (br s, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H),  
 10 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

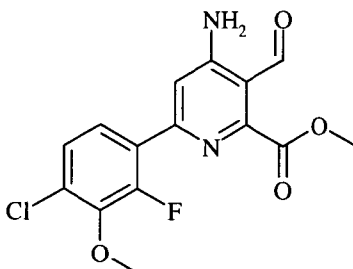
33. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-formil-pirimidina-4-carboxílico (Composto 33)



Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxife-  
 nil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (0,500 g, 1,5 mmol) foi dissolvido em THF  
 15 (3 mL) e água (3 mL). Tetróxido de ósmio (4 mg, 0,015 mmol) foi adicionado,  
 e a mistura reacional foi agitada durante 2 minutos. Periodato de sódio (0,63  
 g, 3 mmols) foi em seguida adicionado durante um período de 2 minutos. A  
 mistura reacional foi agitada durante 16 horas em temperatura ambiente, em  
 seguida vertida em água (150 mL) e extraída com diclorometano três vezes.  
 20 As camadas orgânicas combinadas foram secadas, filtradas e concentradas  
 para proporcionar o composto do título (490 mg, 98% de rendimento) em

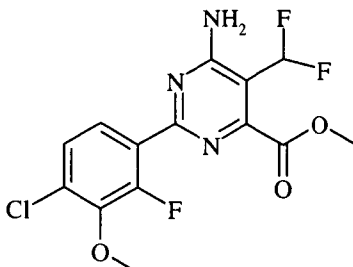
pureza suficiente para reações subsequentes. Uma amostra analítica foi obtida por cromatografia de fase reversa:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,31 (s, 1H), 8,72 (br s, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,01 (d, 3H).

5 Outro composto preparado pelo método do Exemplo 33 é:



Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-formilpiridina-2-carboxílico (Composto 34):  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,27 (s, 1H), 7,75 (t,  $J = 8,6$  Hz, 1H,) 7,28 (dd,  $J = 8,6$  1,9 Hz, 1H) 7,25 (d,  $J = 1,7$  Hz, 1H), 7,12 (m, 2H), 5,3 (s, 2H), 4,03 (s, 3H) 3,98 (d,  $J = 1,0$  Hz, 3H).

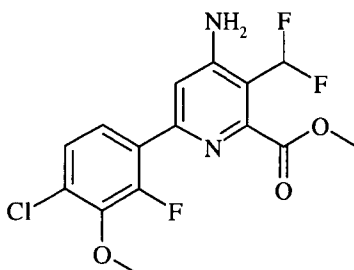
10 34. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metóxi-fenil)-5-difluorometilpirimidina-4-carboxílico (Composto 35)



15 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-formilpirimidina-4-carboxílico (0,120, 0,35 mmol) foi dissolvido em diclorometano (5 mL) e éter dietílico (3 mL) com aquecimento suave. Depois de permitir a solução resfriar em temperatura ambiente, trifluoreto de dietilaminoenxofre (0,5 g, 3,15 mmols) foi adicionado, e a mistura reacional foi suavemente aquecida para obter uma solução clara. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, em seguida extinguida com metanol e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado por cromatografia rápida em sílica-gel (gradiente de acetato de etila / hexano) para  
20 produzir o composto do título (62 mg, 48% de rendimento):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )

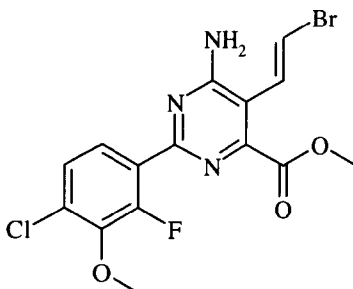
$\delta$  7,69 (dd, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,24 (dd, 1H), 5,83 (br s, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,0 (d, 3H).

Outro composto preparado pelo método do Exemplo 34 é:



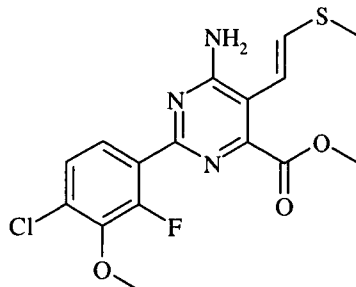
5 Éster metílico de ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-difluorometilpiridina-2-carboxílico (Composto 36):  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 53,4 Hz, s, 1H) 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

35. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 37)



10 Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (0,720 g, 2,13 mmols) foi dissolvido em cloro-  
fórmio (20 mL) e bromo (0,511 g, 3,2 mmols) foi adicionado. A mistura rea-  
cional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida  
concentrada sob vácuo. O produto foi dissolvido em diclorometano (20 mL),  
15 tratado com trietilamina (0,430 g, 4,26 mmols), agitado em temperatura am-  
biente durante 2 horas, e em seguida concentrada sob vácuo. O produto foi  
purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de diclorometano  
/ acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,5 g, 56% de rendi-  
20 173°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,66 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,72 (d,  
1H), 5,37 (br s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

36. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((E)-2-metilsulfanilvinil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 38)



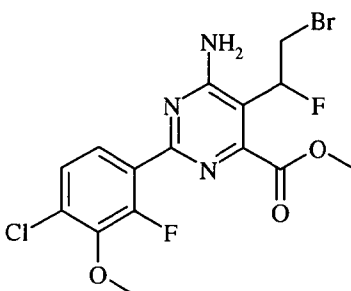
Éster metílico de ácido 6-amino-5-((E)-2-bromovinil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metóxi-fenil)pirimidina-4-carboxílico (0,915 g, 2,196 mmols) foi dis-

5 solvido em DMSO (10 mL) e tiometóxido de sódio (0,169 g, 2,416 mmols) foi adicionado. Depois de 30 minutos em temperatura ambiente, a mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi diluída com éter de petróleo para diminuir a solubilidade de DMSO resi-

10 ficado por cromatografia *rápida* (gradiente de hexano/acetato de etila) para fornecer o composto do título (0,510 g, 60,5% de rendimento) como um sólido amarelo:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,34 (br s, 2H), 3,99 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

37. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico

15

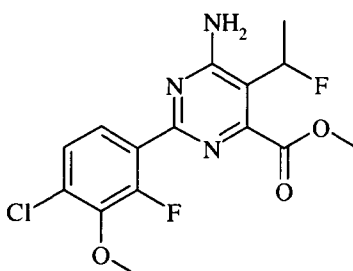


Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (0,611 g, 1,809 mmol) e N-bromossucinimida (0,386 g, 2,171 mmols) foram dissolvidos em diclorometano (10 ml), e a mistura reacional foi resfriada a  $0^\circ\text{C}$ . Tri-hidrofluoreto de trietilamina (0,884 mL, 5,43 mmols) foi em seguida adicionado gota a gota, e a mistura reacional foi

20

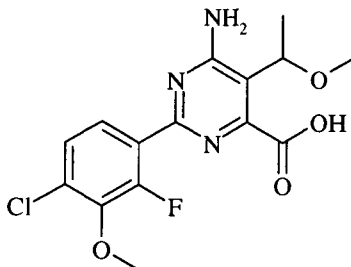
permitida aquecer em temperatura ambiente e agitada durante a noite. Foram adicionados água e diclorometano adicional. Bicarbonato de sódio (0,760 g, 9,05 mmols) foi adicionado em várias porções até que mais nenhuma evolução de gás tenha sido notada. A fase orgânica foi secada e concentrada sob vácuo. O produto foi purificado duas vezes por cromatografia *rápida* em sílica-gel (primeiro com gradiente de diclorometano / acetato de etila seguido por gradiente de hexano/acetato de etila) para fornecer o composto do título (352 mg, 0,806 mmol, 44,6% de rendimento) como um sólido branco, ponto de fusão 144-146°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,67 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 6,32 (ddd, 1H), 5,77 (br s, 2H), 4,01 (s, 3H), 4,0 (d, 3H), 3,77-3,94 (m, 2H).

38. Preparação de éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluoroetil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 39)



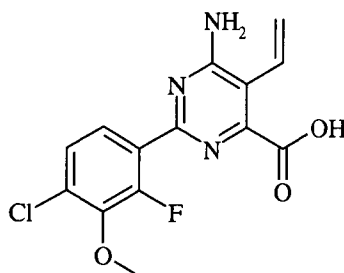
Éster metílico de ácido 6-amino-5-(2-bromo-1-fluoroetil)-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)pirimidina-4-carboxílico (324 mg, 0,742 mmol), hidreto de tri-*n*-butilestanho (0,396 mL, 1,484 mmol), e 2,2'-azobisisobutironitrila (3,05 mg, 0,019 mmol) foram combinados em 1,2-dimetoxietano (2,5 mL) e aquecidos a 100°C durante 15 minutos em um reator de micro-ondas CEM. A mistura reacional resfriada foi concentrada sob vácuo, em seguida purificada por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de diclorometano / acetato de etila). Uma segunda purificação por cromatografia *rápida* em sílica-gel (gradiente de hexano / acetato de etila) produziu o composto do título (162 mg, 61,0% de rendimento) como um sólido branco, ponto de fusão 150-152°C:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 6,26 (dq, 1H), 5,73 (br s, 2H), 4,00 (d, 3H), 3,98 (s, 3H), 1,80 (dd, 3H).

39. Preparação de Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-metoxietil)pirimidina-4-carboxílico (Composto 40)



Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluoroetil)pirimidina-4-carboxílico (0,100 g, 0,280 mmol) foi dissolvido/suspenso em metanol (10 mL) e hidróxido de sódio a 2N (0,561 mL, 1,121 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, acidificada com HCl a 2N, e concentrada. O precipitado que formou-se foi filtrado, lavado com água, e secado para fornecer o composto do título (0,085 g, 85% de rendimento) como um sólido branco, ponto de fusão 165-167°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,60 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 4,55 (q, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 1,41 (dd, 3H).

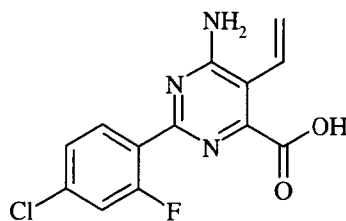
40. Preparação de Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 41)



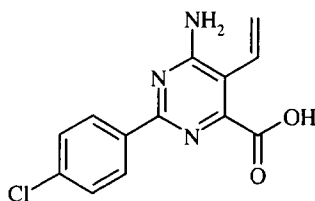
Éster metílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (200 mg, 0,59 mmol) foi dissolvido em metanol (15 mL) e hidróxido de sódio a 2N (1 mL, 2 mmols) foram adicionados. A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, acidificada com um leve excesso de HCl a 2N, e concentrada. Os cristais que se formaram foram filtrados, lavados com água, lavados com éter dietílico, e secados sob vácuo para produzir o composto do título (136 mg, 71% de rendimento): ponto de fusão 167-168°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$

7,62 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,67 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).

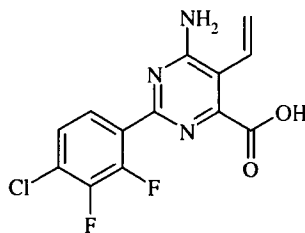
Outros compostos preparados pelo método do Exemplo 40 incluem:



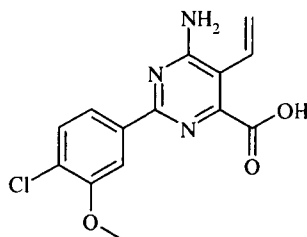
5      Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 42): ponto de fusão 167-169°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,91 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,58 (m, 2H).



10      Ácido 6-amino-2-(4-clorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 43):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,6 (bs, 1H), 8,26 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,19 (bs, 2H), 6,66 (m, 1H), 5,54 (m, 2H). 5,63 (dd, 1H), 5,56 (dd, 1H).

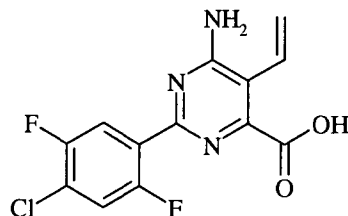


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,3-difluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 44): ponto de fusão 170-172°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,76 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,52-5,61 (m, 2H).

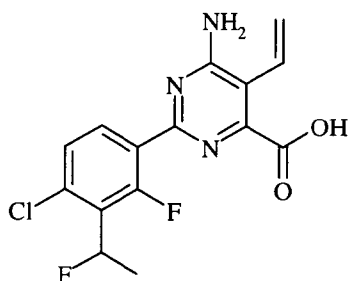


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-car-

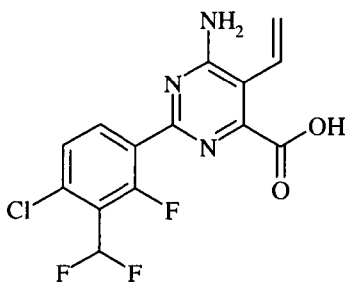
boxílico (Composto 45):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,96 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H), 5,48-5,61 (m, 2H), 3,93 (s, 3H).



Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 46):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$  mais  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,79 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,02 (br s, 2H), 5,55-5,57 (m, 2H).

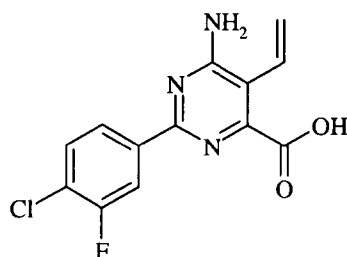


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-(1-fluoroetil)fenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 47): ponto de fusão 150-153°C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,86 (br t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,46 (br d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,27 (br s, 2H), 6,65 (dd, 1H,  $J = 12, 18$  Hz), 6,16 (dq, 1H,  $J = 6, 46$  Hz), 5,49-5,65 (m, 2H), 1,73 (dd, 3H,  $J = 7, 23$  Hz).

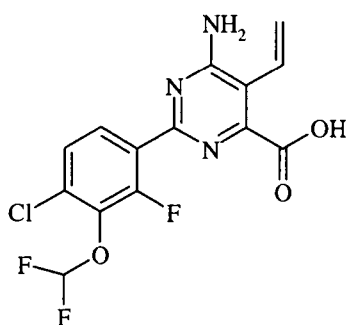


Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometil-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 48):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,06 (t, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,57 (d, 1H,  $J = 8$  Hz), 7,13-7,43 (m, 4H), 6,66 (dd, 1H,  $J = 11, 17$  Hz), 5,51-5,67 (m, 2H).

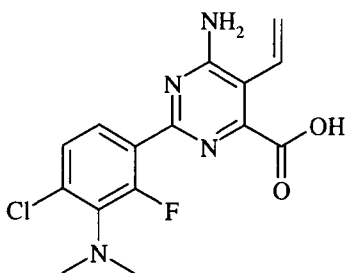




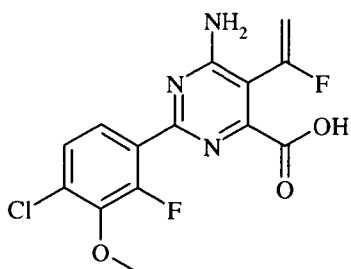
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 49):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  8,17 (m, 2H,) 7,55 (m, 1H), 6,76 (dd,  $J = 11, 6$  Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 2H).



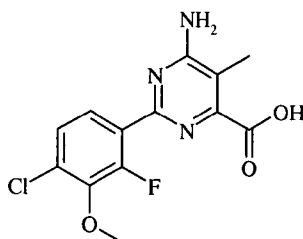
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-difluorometóxi-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 50):  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  13,61 (s, 1H,) 7,85 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J = 7, 1,7$  Hz, 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,23 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 11, 6$  Hz, 1H), 5,61-5,49 (m, 2H).



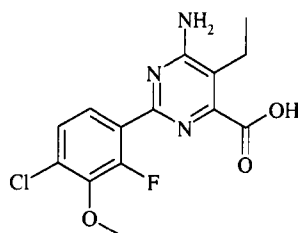
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-3-dimetilamino-2-fluorofenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 51):  $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$  mais gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,55 (dd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,51-5,62 (m, 2H), 2,81 (d, 6H).



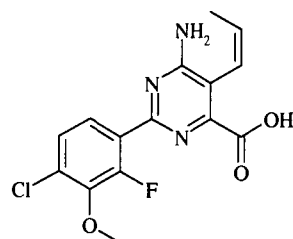
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-(1-fluorovinil) pirimidina-4-carboxílico (Composto 52):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,62 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,23 (dd, 1H), 4,94 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H).



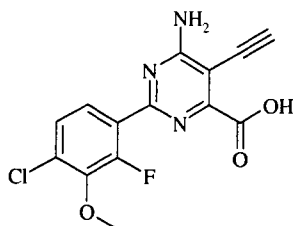
5 Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-metilpirimidina-4-carboxílico (Composto 53): ponto de fusão 201-203°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,57 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 2,11 (s, 3H).



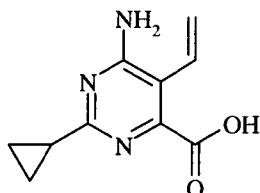
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etilpirimidina-4-carboxílico (Composto 54):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,59 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,18 (br s, 2H), 3,9 (s, 3H), 2,56 (q, 2H), 1,08 (t, 3H).



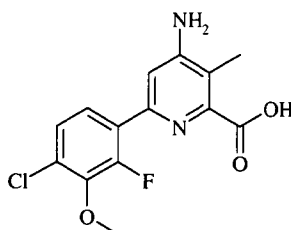
10 Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-((Z)-propenil) pirimidina-4-carboxílico (Composto 55):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,63 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,94 (m, 1H), 1,52 (dd, 3H).



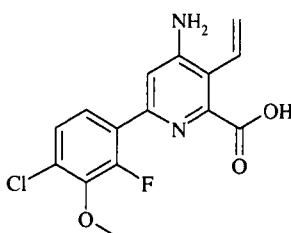
Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-etinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 56):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,67 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H).



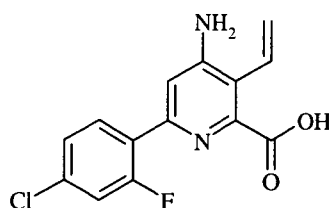
5 Ácido 6-amino-2-ciclopropil-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 57): ponto de fusão 187-189°C:  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (br s, 2H), 7,1 (dd, 1H), 5,92-6,07 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (m, 4H).



Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-metilpiridina-2-carboxílico (Composto 58):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$  e gota de  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7,52 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,2 (s, 3H).

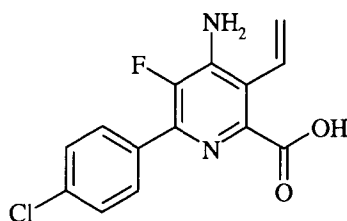


10 Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-3-vinilpiridina-2-carboxílico (Composto 59):  $^1\text{H}$  RMN (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62 (m, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (br s, 2H), 5,45-5,57 (m, 2H), 3,92 (d, 3H).



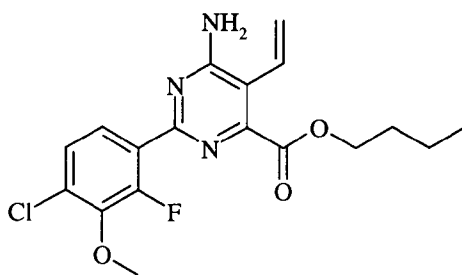
Ácido 4-amino-6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-vinilpiridina-2-carboxí-

lico (Composto 60), ponto de fusão 209-211°C.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  7,65 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 5,75 (dd, 1H), 4,68 (dd, 1H).



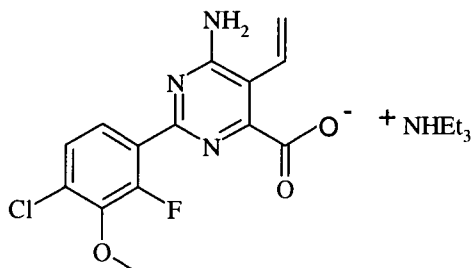
Ácido 4-amino-6-(4-clorofenil)-5-fluoro-3-vinilpiridina-2-carboxí-  
5 lico (Composto 61):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,87 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 5,52-5,56 (m, 2H).

41. Preparação de éster butílico de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (Composto 62)



Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina  
10 -4-carboxílico (0,150 g, 0,46 mmol), iodobutano (0,111 g, 0,60 mmol), e carbonato de lítio (0,044 g, 0,6 mmol) foram combinados em DMF (1,5 mL) e aquecidos a 60°C durante a noite. A mistura reacional resfriada foi concentrada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi secada e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia *rápida* em sílica-gel  
15 (gradiente de acetato de etila/hexano) para produzir o composto do título (0,092 g, 52,3% de rendimento):  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (dd, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,75 (dd, 1H), 5,62-5,67 (m, 2H), 5,35 (br s, 2H), 4,34 (t, 3H), 3,99 (dd, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

42. Preparação do sal de trietilamina de ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinilpirimidina-4-carboxílico (Composto 63)



Ácido 6-amino-2-(4-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)-5-vinil-pirimidina-4-carboxílico (36 mg) foi dissolvido em 10 mL de diclorometano pela adição de 1 mL de trietilamina. O solvente e trietilamina em excesso foram removidos sob vácuo para produzir o composto do título em rendimento quantitativo.

43. Preparação de Composições Herbicidas

Nas seguintes composições ilustrativas, partes e porcentagens estão em peso.

10 CONCENTRADOS EMULSIFICÁVEIS

<u>Formulação A</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 1	26,2
Poliglicol 26-3	5,2
Emulsificador não-iônico-(di-sec-butil)-fenil-poli(oxipropileno)polímero de bloco com (oxietileno). O teor de polioxietileno é 12 mols.	
Witconate P12-20 (emulsificador aniônico-dodecilbenzenossulfonato de cálcio-60% em peso ativo)	5,2
Aromático 100 (solvente aromático em faixa de Xileno)	63,4

<u>Formulação B</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 3	3,5
Sunspray 11n (óleo de parafina)	40,0
Poliglicol 26-3	19,0
Ácido oleico	1,0
solvente aromático em faixa de Xileno	36,5

<u>Formulação C</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 9	13,2
Sthepon C-65	25,7
Etomeen T/25	7,7

Ethomeen T/15	18,0
Solvente aromático em faixa de xileno	35,4

<u>Formulação D</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 2	30,0
Agrimer AI-10LC (emulsificador)	3,0
N-metil-2-pirrolidona	67,0

<u>Formulação E</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 18	10,0
Agrimul 70-A (dispersante)	2,0
Amsul DMAP 60 (espessante)	2,0
Emulsogen M (emulsificador)	8,0
Attigel 50 (auxiliar de suspensão)	2,0
Óleo de cultura	76,0

Estes concentrados podem ser diluídos com água para produzir emulsões de concentrações adequadas para controlar ervas daninhas.

### PÓS UMECTÁVEIS

<u>Formulação F</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 44	26,0
Poliglicol 26-3	2,0
Polyfon H	4,0
Zeosyl 100 (SiO <sub>2</sub> hidratado precipitado)	17,0
Argila Barden + inertes	51,0

### 5 Formulação G

	<u>% em Peso</u>
Composto 58	62,4
Polyfon H (sal de sódio de sulfonato de lignina)	6,0
Sellogen HR (sulfonato de naftaleno de sódio)	4,0
Zeosyl 100	27,6

<u>Formulação H</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 59	1,4
Kunigel V1 (o veículo)	30,0
Stepanol ME Seco (umectante)	2,0
Tosnanon GR 31A (aglutinante)	2,0
Argila Caulim NK-300 (carga)	64,6

O ingrediente ativo é aplicado aos veículos correspondentes e em seguida estes estão misturados e moídos para produzir pós umectáveis de excelente umectabilidade e poder de suspensão. Diluindo-se estes pós umectáveis com água, é possível obter suspensões de concentrações adequadas para controlar ervas daninhas.

5

#### GRÂNULOS DISPERSÍVEIS EM ÁGUA

<u>Formulação I</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 57	26,0
Sellogen HR	4,0
Polyfon H	5,0
Zeosyl 100	17,0
Argila Caolinita	48,0

O ingrediente ativo é adicionado à sílica hidratada, que é em seguida misturada com os outros ingredientes e moídos até um pó. O pó é aglomerado com água e peneirado para fornecer grânulos na faixa de malha

10

#### GRÂNULOS

<u>Formulação J</u>	<u>% em Peso</u>
Composto 50	5,0
Celetom MP-88	95,0

O ingrediente ativo é aplicado em um solvente polar como N-metilpirolidinona, ciclo-hexanona, *gamma*-butirolactona, etc. ao veículo Celetom MP 88 ou a outros veículos adequados. Os grânulos resultantes podem ser aplicados à mão, aplicador de grânulo, avião, etc. para controlar ervas daninhas.

15

Formulação K

	<u>% em Peso</u>
Composto 41	1,0
Polyfon H	8,0
Nekal BA 77	2,0
Estearato de zinco	2,0
Argila Barden	87,0

Todos os materiais são misturados e moídos até um pó, em seguida água é adicionada, e a mistura de argila é agitada até que uma pasta seja formada. A mistura é extrudada através de uma matriz para fornecer grânulos de tamanho apropriado.

5 LÍQUIDOS SOLÚVEIS EM ÁGUAFormulação L

	<u>% em Peso</u>
Composto 62	3,67
Tampão de pH de monoetanolamina	0,5
Água	95,83

O ingrediente ativo é dissolvido em uma quantidade apropriada de água, e a monoetanolamina adicional é adicionada como um tampão. Um tensoativo solúvel em água pode ser adicionado. Outros auxiliares podem ser incorporados para melhorar as propriedades físicas, químicas e/ou de formulação.

44. Avaliação da Atividade Herbicida Pós-emergência Geral

Sementes ou núculas das espécies de planta teste desejadas foram plantadas em mistura de plantio Sun Gro MetroMix® 306, que tipicamente tem um pH de 6,0 a 6,8 e um teor de matéria orgânica de 30 por cento, em potes de plástico com uma área de superfície de 103 centímetros quadrados. Quando requeridos para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado. As plantas foram cultivadas durante 7-21 dias em uma estufa com um fotoperíodo de 15 horas aproximado, que foi mantido a 23-29°C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Foram adicionados nutrientes



e água em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de 1000 Watts de haleto de metal suspensas quando necessário. As plantas foram empregadas para teste, quando elas alcançaram o primeiro ou segundo estágio de folha real.

5                    Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto teste foi colocada em um frascote de vidro de 25 mL e foi dissolvida em 4 mL de uma mistura 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e dimetilsulfóxido (DMSO) para obter soluções de matéria-prima concentradas. Se o composto teste não dissolver facilmente, a mistura deve  
10 ser aquecida e/ou sonicada. As soluções de matéria-prima concentradas obtidas foram diluídas com 20 mL de uma mistura aquosa que contém acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de cultura Atplus 411F, e tensoativo Triton® X-155 em uma relação de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter soluções de pulverização que contêm as taxas de aplicação  
15 mais altas. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por diluição serial de 12 mL da solução de taxa alta em uma solução que contém 2 mL de mistura 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e dimetilsulfóxido (DMSO) e 10 mL de uma mistura aquosa que contém acetona, água, álcool isopropílico, DMSO, concentrado de óleo de cultura Atplus 411F, e tensoativo Triton X-155 em  
20 uma relação de 48,5:39:10:1,5:1,0:0,02 v/v para obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta. Exigências de compostos são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Compostos formulados foram aplicados ao material de planta com um pulverizador de trilho Mandel suspenso equipado com bicos 8002E calibrados para liberar 187  
25 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metros quadrados a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura de canopia de planta média. Plantas de controle foram pulverizadas da mesma maneira com o solvente bruto.

30                    As plantas tratadas e plantas de controle foram colocadas em uma estufa como descrito acima e molhadas por subirrigação para prevenir lavagem dos compostos teste. Depois de 14 dias, a condição da planta teste quando comparada com aquela das plantas não tratadas foi visualmente

determinada e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 corresponde a nenhum dano e 100 corresponde a morte completa.

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

5 Tabela 1. Controle de Erva daninha Pós-emergente

Composto	Taxa	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
	g ai/ha					
1	280	80	15	100	0	0
2	280	100	95	100	95	0
3	70	100	100	100	95	15
4	140	100	100	100	0	0
5	140	100	100	100	80	5
6	280	90	100	70	80	0
7	280	95	60	70	0	0
8	280	100	100	50	100	0
9	140	95	90	100	90	0
10	280	40	50	75	0	0
11	70	100	100	100	90	0
12	140	100	100	50	50	0
13	280	100	90	60	0	0
14	70	100	100	100	100	10
15	140	100	100	100	100	5
16	140	95	100	80	0	0
17	280	100	100	100	100	0
18	140	100	100	40	90	0
19	280	100	100	100	85	85
20	280	100	85	100	70	0
21	140	100	85	100	70	0
22	70	95	85	100	95	0
23	70	95	85	100	95	10
24	140	85	80	85	70	0
25	280	100	70	100	0	0
26	140	100	100	90	70	0

Composto	Taxa	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
27	280	30	80	100	0	0
28	280	75	85	90	75	0
29	280	85	85	75	0	10
30	140	100	100	90	0	0
31	140	95	95	100	80	0
32	280	70	70	100	0	0
33	229	50	80	100	0	0
34	280	90	100	95	95	0
35	280	85	75	90	0	0
36	280	95	100	95	95	0
37	280	90	80	90	0	10
38	280	100	90	100	60	0
39	140	60	80	85	30	0
40	280	100	85	100	90	35
41	70	100	100	100	100	65
43	280	100	90	100	90	35
44	70	100	100	100	100	15
45	280	95	0	60	60	0
46	140	100	90	95	90	40
47	70	100	90	100	100	50
49	140	100	65	100	NT	0
50	280	100	95	100	100	45
51	140	100	100	90	95	60
52	140	95	95	100	90	65
53	140	100	90	100	90	0
54	280	100	90	100	90	0
55	70	100	100	100	100	15
56	140	95	80	90	75	0
57	140	100	90	100	30	5
58	280	50	90	90	50	0
59	140	100	100	100	100	0
60	140	100	70	80	35	15
61	140	100	100	95	NT	50

Composto	Taxa	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
62	140	100	100	100	NT	25
63	70	100	95	100	90	75

CHEAL = anserina (*Chenopodium album*)

ABUTH = folha aveludada (*Abutilon theophrasti*)

EPHHL = copo-de-leite silvestre (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = capim quintal (*Echinochloa crus-galli*)

5 ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

NT = não testado

#### 45. Avaliação de Atividade Herbicida Pré-emergência Geral

Sementes das espécies de planta teste desejadas foram plantadas em uma matriz de solo preparada misturando-se um solo de marga (43  
 10 por cento de lodo, 19 por cento de argila e 38 por cento de areia, com um pH de 8,1 e um teor de matéria orgânica de 1,5 por cento) e areia em uma relação de 70 para 30. A matriz de solo estava contida em potes de plástico com uma área de superfície de 127 centímetros quadrados. Quando requerido para assegurar boa germinação e plantas saudáveis, um tratamento com  
 15 fungicida e/ou outro tratamento químico ou físico foi aplicado.

Uma quantidade pesada, determinada pela taxa mais alta a ser testada, de cada composto teste foi colocada em um frascote de vidro de 25 mL e foi dissolvida em 6 mL de uma mistura 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e DMSO para obter soluções de matéria-prima concentradas. Se o  
 20 composto teste não dissolver facilmente, a mistura deve ser aquecida e/ou sonicada. As soluções de matéria-prima obtidas foram diluídas com 18 mL de uma solução aquosa a 0,1% em v/v de tensoativo Tween® 20 para obter soluções de pulverização que contêm a taxa de aplicação mais alta. Taxas de aplicação adicionais foram obtidas por diluição serial de 12 mL da solu-  
 25 ção de taxa alta em uma solução que contém 2 mL de mistura 97:3 v/v (volume/volume) de acetona e DMSO e 9 mL da solução aquosa a 0,1% em v/v de tensoativo Tween® 20 para obter taxas de 1/2X, 1/4X, 1/8X e 1/16X da taxa alta. Exigências de compostos são baseadas em um volume de aplicação de 12 mL a uma taxa de 187 L/ha. Compostos formulados foram aplica-

dos à superfície do solo com um pulverizador de trilho Mandel suspenso equipado com bicos 8002E calibrados para liberar 187 L/ha sobre uma área de aplicação de 0,503 metros quadrados a uma altura de pulverização de 43 cm (18 polegadas) acima da altura da superfície do solo. Potes de controle foram pulverizados da mesma maneira com o solvente bruto.

Os potes tratados e potes de controle foram colocados em uma estufa mantida com um fotoperíodo de 15 horas aproximado e temperaturas de 23-29°C durante o dia e 22-28°C durante a noite. Nutrientes e água foram adicionados em uma base regular e iluminação suplementar foi fornecida com lâmpadas de 1000 Watts de haleto de metal suspenso quando necessário. A água foi adicionada por irrigação de topo. Depois de 20-22 dias, a condição das plantas teste que germinaram e cresceram quando comparadas com aquelas das plantas não tratadas que emergiram e cresceram foi visualmente determinada e classificada em uma escala de 0 a 100 por cento onde 0 correspondem à nenhum dano e 100 corresponde a morte completa ou nenhuma emergência.

Alguns dos compostos testados, taxas de aplicação empregadas, espécies de planta testadas e resultados, são determinados na Tabela 2.

Tabela 2. Controle de Erva daninha Pré-emergente

Composto	Taxa	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
	g ai/ha					
1	140	100	80	100	80	30
2	140	80	40	95	0	15
3	140	100	80	100	80	30
4	280	100	90	100	50	0
5	140	95	100	90	0	10
11	70	100	100	100	100	95
14	140	100	100	100	95	95
21	140	40	60	80	0	0
28	140	95	95	100	70	20
42	140	100	100	100	30	10
43	140	100	100	100	90	90
45	140	60	0	0	10	30

Composto	Taxa	CHEAL	ABUTH	EPHHL	ECHCG	ORYSA
53	140	100	100	100	80	0
55	140	100	100	100	60	30
59	140	100	100	100	100	0

CHEAL = anserina (*Chenopodium album*)

ABUTH = folha aveludada (*Abutilon theophrasti*)

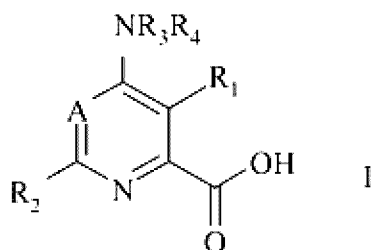
EPHHL = copo-de-leite silvestre (*Euphorbia heterophylla*)

ECHCG = capim quintal (*Echinochloa crus-galli*)

5 ORYSA = arroz (*Oryza sativa*)

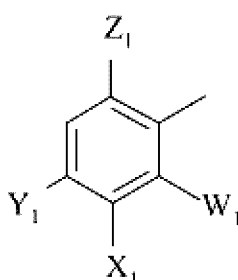
## REIVINDICAÇÕES

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



em que

- 5                    A representa N;  
                      R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alquenila ou C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> haloalquenila;  
                      R<sub>2</sub> representa ciclopropila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila ou



10    em que

- W<sub>1</sub> representa H ou halogênio;  
                      X<sub>1</sub> representa H, halogênio, nitro, ciano, formila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>  
15    alquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfinila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialquilsilila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquiniltio,  
20    -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

$Y_1$  representa H, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  haloalquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_1-C_6$  haloalcóxi,  $C_2-C_6$  alquenila ou  $C_2-C_6$  haloalquenila, ou, quando  $X_1$  e  $Y_1$  são empregados juntos, representam  $-O(CH_2)_nCH_2-$  ou  $-O(CH_2)_nO-$  em que  $n = 1$  ou  $2$ ; e

5  $Z_1$  representa H ou halogênio;

$R_3$  e  $R_4$  independentemente representam H,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  alquenila,  $C_3-C_6$  alquinila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, amino,  $C_1-C_6$  acila,  $C_1-C_6$  carboalcóxi,  $C_1-C_6$  alquilcarbamila,  $C_1-C_6$  alquilsulfonila,  $C_1-C_6$  trialquilsilila ou  $C_1-C_6$  dialquifosfonila ou  $R_3$  e  $R_4$  empregados juntos com N representam um anel saturado de 5 ou 6 membros; e

$R_6$  representa H,  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila; e

$R_7$  representa  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila;

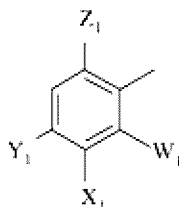
e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico, em que os ditos derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico são sais, ésteres e amidas agricolamente aceitáveis,

15 e em que "alquila", "alquenila", "alquinila" e "alcóxi", em cada caso designa uma cadeia linear, cadeia ramificada ou porção cíclica.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que  $R_3$  e  $R_4$  independentemente representam H ou  $C_1-C_6$  alquila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que  $R_1$  é vinila.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que  $R_2$  é



25 em que

$W_1$  representa H ou halogênio;

$X_1$  representa H, halogênio, nitro, ciano, formila,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_4$  alcoialquila,  $C_2-C_6$  al-



quilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilsulfonila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquiniltio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquena, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquina, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalcoxialquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilcarbonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquitio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilsulfonila, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> trialquilsilila, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquenilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquinilóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalqueniltio, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> haloalquiniltio, -C(O)OR<sub>7</sub>, -C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -CR<sub>6</sub>NOR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)R<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)OR<sub>7</sub>, -NR<sub>6</sub>C(O)NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub> ou -NCR<sub>6</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

Y<sub>1</sub> representa H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalcóxi, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquena ou C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquena, ou, quando X<sub>1</sub> e Y<sub>1</sub> são empregados juntos, representam -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>2</sub>- ou -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-, em que n = 1 ou 2; e

Z<sub>1</sub> representa H ou halogênio;

R<sub>6</sub> representa H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila; e

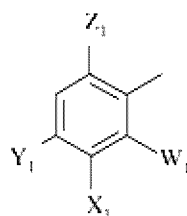
R<sub>7</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila.

5. Composto de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que W<sub>1</sub> representa H ou F, X<sub>1</sub> representa H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcóxi ou, -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, Y<sub>1</sub> representa Cl ou halometila, e Z<sub>1</sub> representa H ou F.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que

R<sub>1</sub> é vinila;

R<sub>2</sub> é



em que

W<sub>1</sub> representa H ou F;

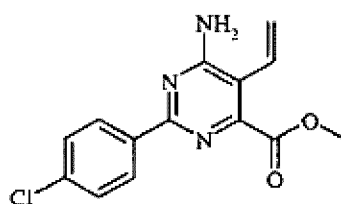
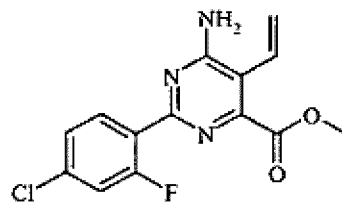
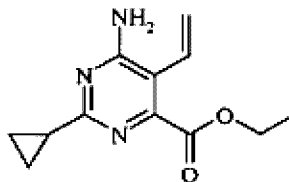
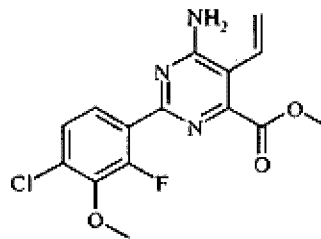
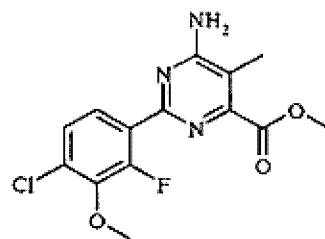
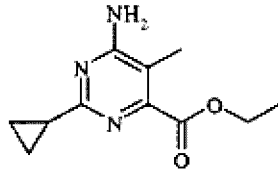
X<sub>1</sub> representa H, halogênio, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquila, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcóxi, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalcóxi ou -NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>;

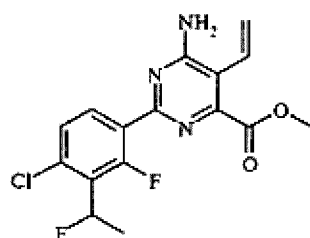
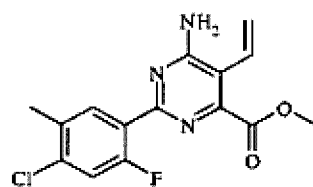
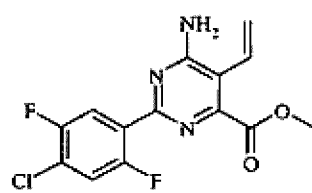
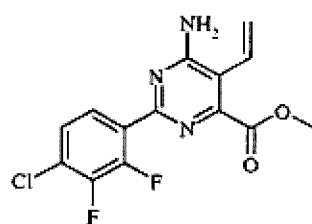
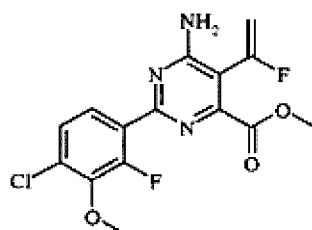
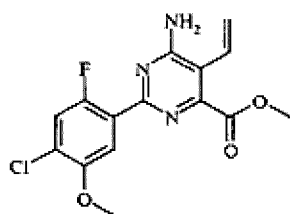
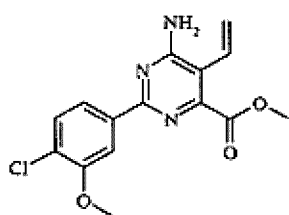
Y<sub>1</sub> representa Cl ou halometila;

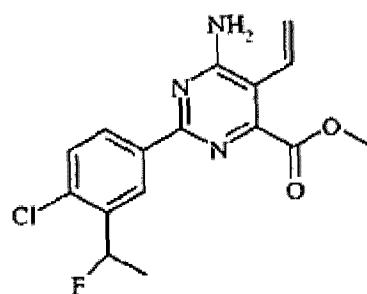
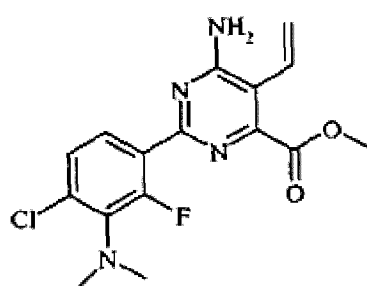
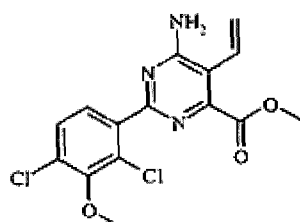
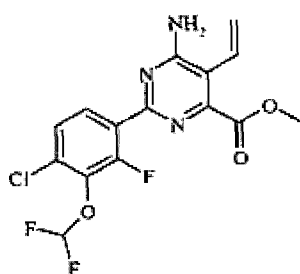
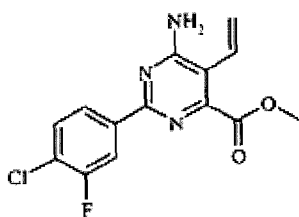
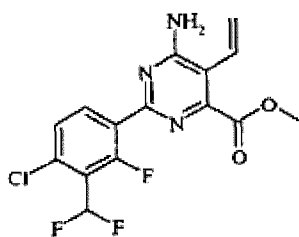
Z<sub>1</sub> representa H ou F; e

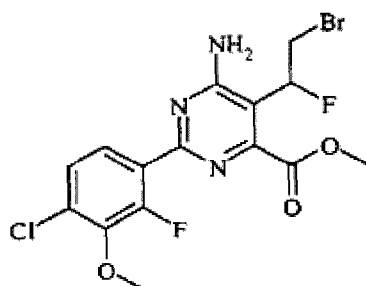
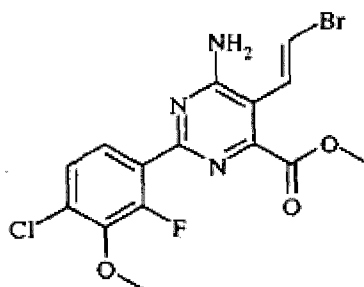
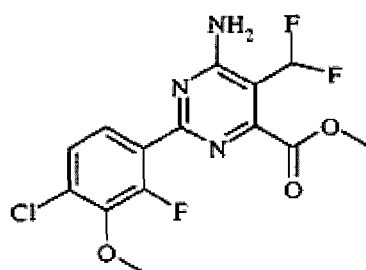
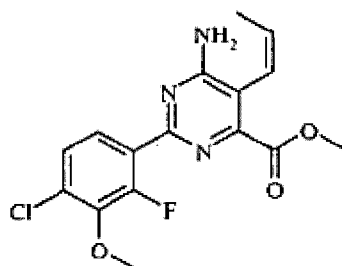
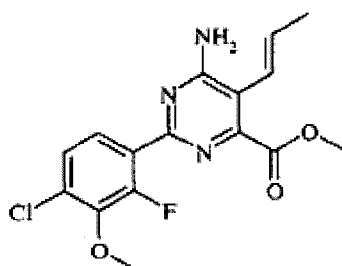
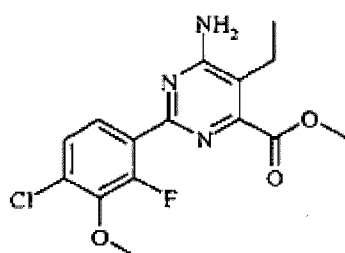
R<sub>3</sub> e R<sub>4</sub> independentemente representam H.

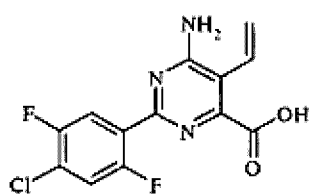
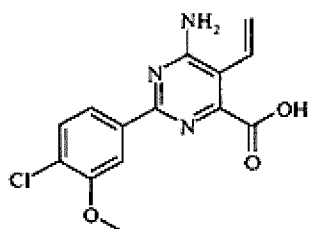
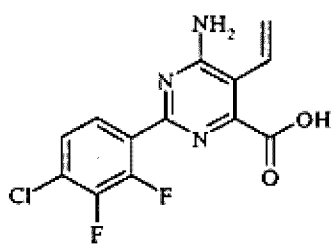
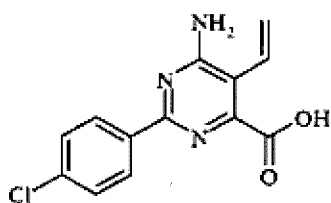
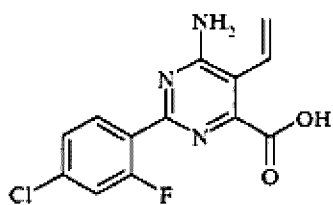
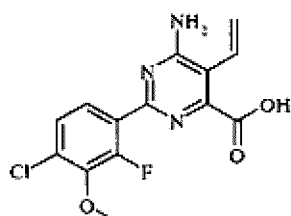
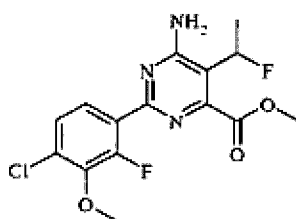
7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado dentre:

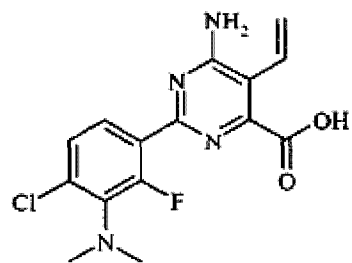
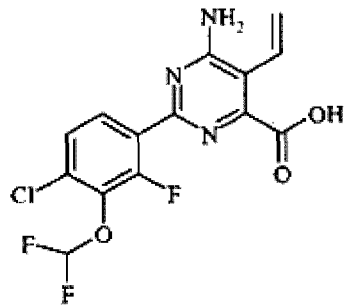
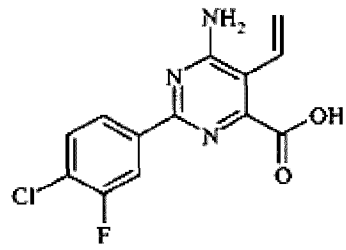
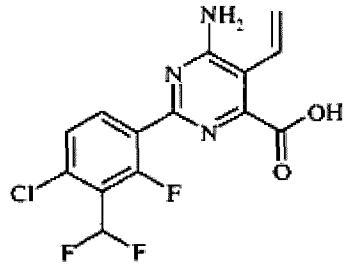
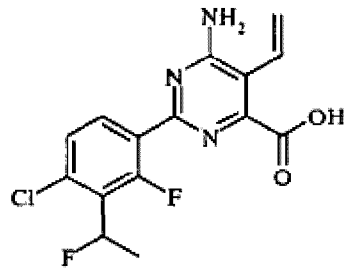


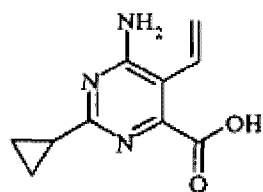
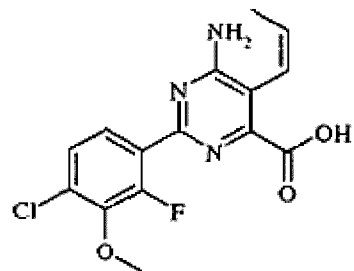
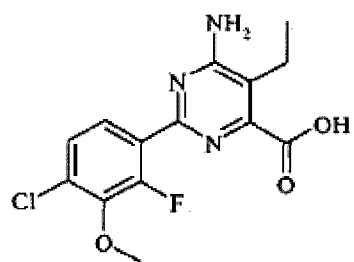
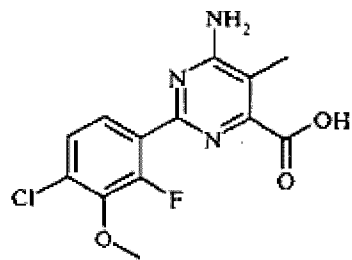
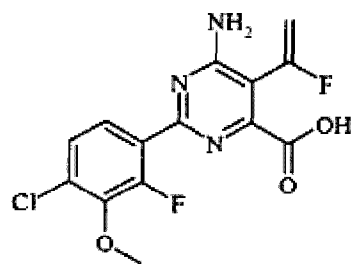




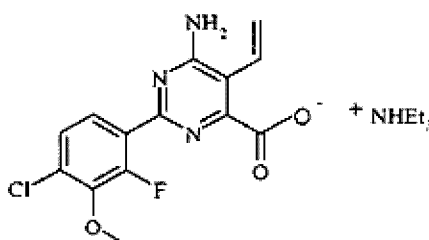
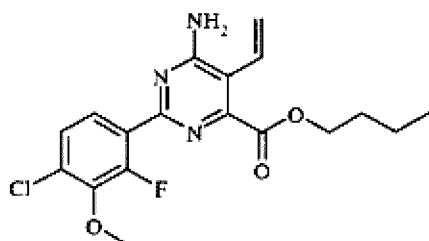




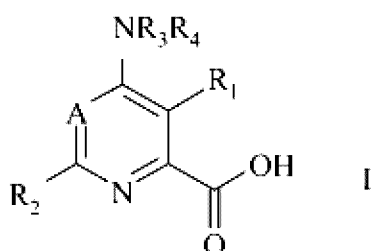








8. Composição herbicida, caracterizada pelo fato de que compreende uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto de fórmula I:

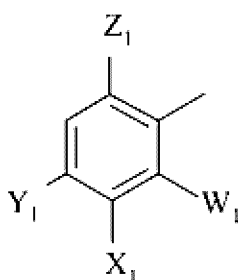


5 em que

A representa N;

R<sub>1</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alquenila ou C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> haloalquenila;

R<sub>2</sub> representa C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquila, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquila, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenila,  
10 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> haloalquenila ou



em que

W<sub>1</sub> representa H ou halogênio;

$X_1$  representa H, halogênio, nitro, ciano, formila,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_2-C_6$  alquenila,  $C_2-C_6$  alquinila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_2-C_4$  alcoxialquila,  $C_2-C_6$  alquilcarbonila,  $C_1-C_6$  alquitio,  $C_1-C_6$  alquilsulfinila,  $C_1-C_6$  alquilsulfonila,  $C_2-C_4$  alquenilóxi,  $C_2-C_4$  alquinilóxi,  $C_2-C_4$  alqueniltio,  $C_2-C_4$  alquiniltio,  $C_1-C_6$  haloalquila,  $C_2-C_6$  halo-alquenila,  $C_2-C_6$  haloalquinila,  $C_1-C_6$  haloalcóxi,  $C_2-C_4$  haloalcoxialquila,  $C_2-C_6$  haloalquilcarbonila,  $C_1-C_6$  haloalquiltio,  $C_1-C_6$  haloalquilsulfinila,  $C_1-C_6$  halo-alquilsulfonila,  $C_3-C_6$  trialquilsilila,  $C_2-C_4$  haloalquenilóxi,  $C_2-C_4$  haloalquinilóxi,  $C_2-C_4$  haloalqueniltio,  $C_2-C_4$  haloalquiniltio,  $-C(O)OR_7$ ,  $-C(O)NR_6R_7$ ,  $-CR_6NOR_7$ ,  $-NR_6R_7$ ,  $-NR_6OR_7$ ,  $-NR_6SO_2R_7$ ,  $-NR_6C(O)R_7$ ,  $-NR_6C(O)OR_7$ ,  $-NR_6C(O)NR_6R_7$  ou  $-NCR_6NR_6R_7$ ;

$Y_1$  representa H, halogênio,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_1-C_6$  haloalquila,  $C_1-C_6$  alcóxi,  $C_1-C_6$  haloalcóxi,  $C_2-C_6$  alquenila ou  $C_2-C_6$  haloalquenila, ou, quando  $X_1$  e  $Y_1$  são empregados juntos, representam  $-O(CH_2)_nCH_2-$  ou  $-O(CH_2)_nO-$  em que  $n = 1$  ou  $2$ ; e

$Z_1$  representa H ou halogênio;

$R_3$  e  $R_4$  independentemente representam H,  $C_1-C_6$  alquila,  $C_3-C_6$  alquenila,  $C_3-C_6$  alquinila, hidróxi,  $C_1-C_6$  alcóxi, amino,  $C_1-C_6$  acila,  $C_1-C_6$  carboalcóxi,  $C_1-C_6$  alquilcarbamila,  $C_1-C_6$  alquilsulfonila,  $C_1-C_6$  trialquilsilila ou  $C_1-C_6$  dialquifosfonila ou  $R_3$  e  $R_4$  empregados juntos com N representam um anel saturado de 5 ou 6 membros; e

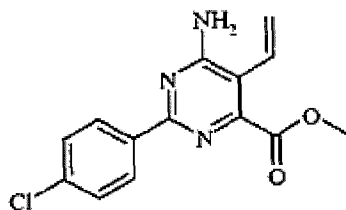
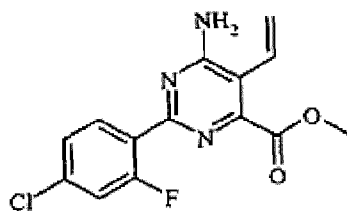
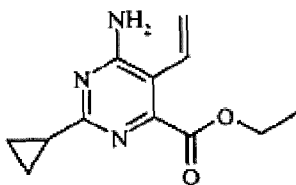
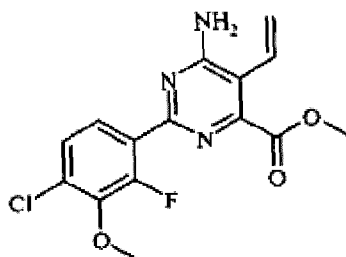
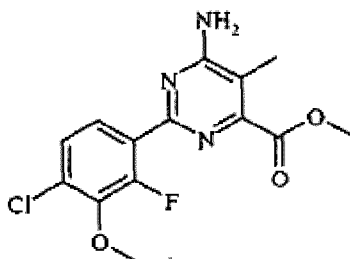
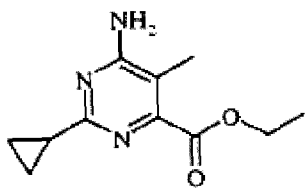
$R_6$  representa H,  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila; e

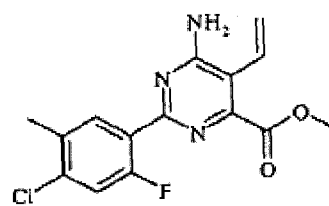
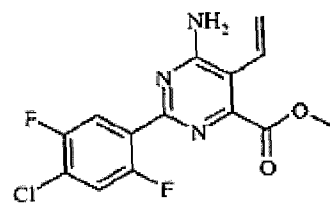
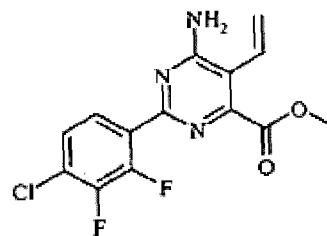
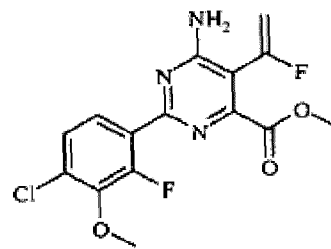
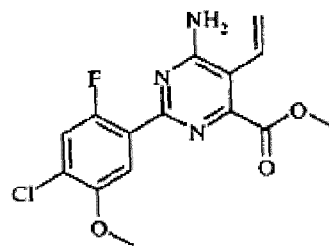
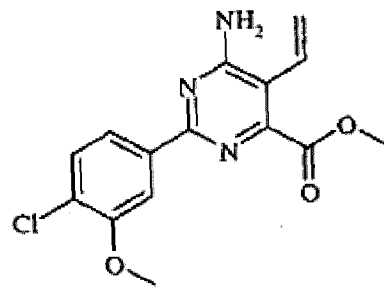
$R_7$  representa  $C_1-C_4$  alquila ou  $C_1-C_4$  haloalquila;

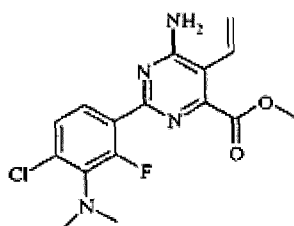
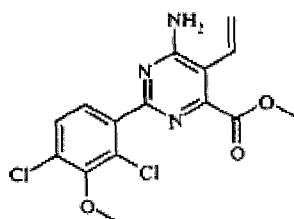
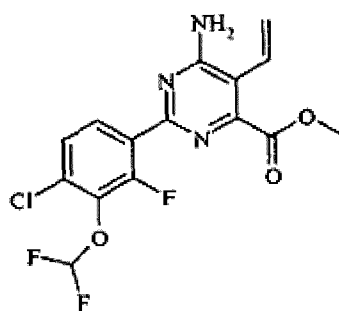
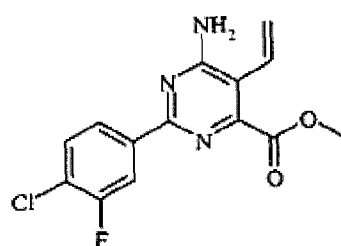
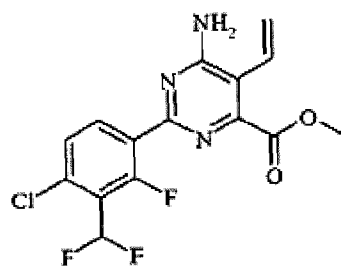
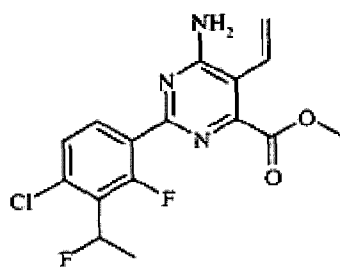
e derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico, em que os ditos derivados agricolamente aceitáveis do grupo ácido carboxílico são sais, ésteres e amidas agricolamente aceitáveis,

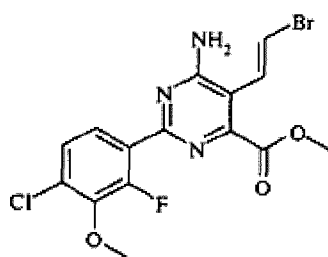
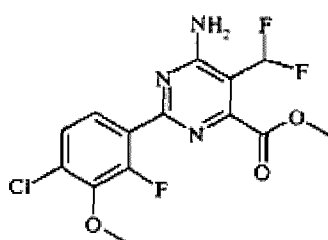
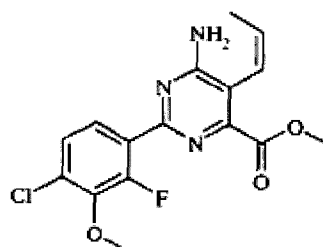
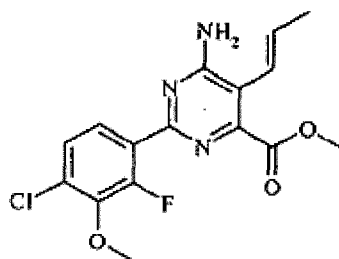
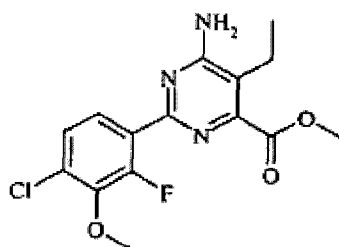
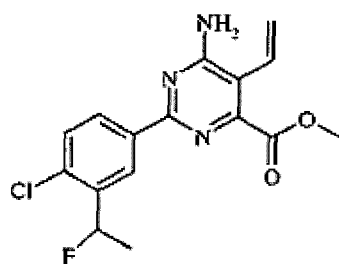
e em que “alquila”, “alquenila”, “alquinila” e “alcóxi”, em cada caso designa uma cadeia linear, cadeia ramificada ou porção cíclica, em uma mistura com um adjuvante ou veículo agricolamente aceitável.

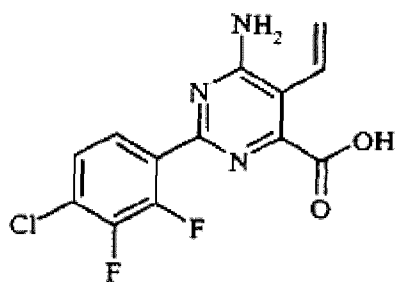
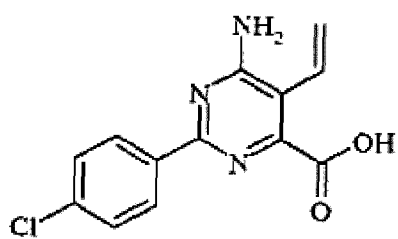
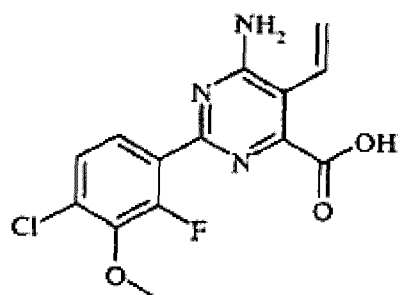
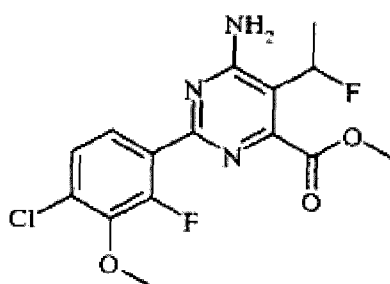
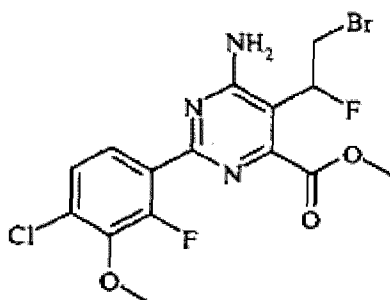
9. Composição herbicida de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que o composto é selecionado dentre:

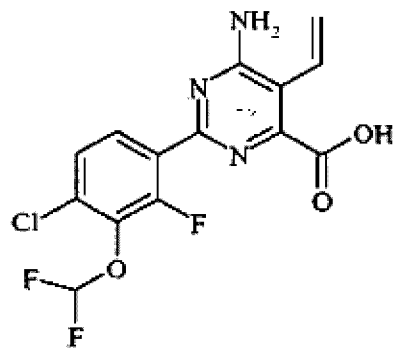
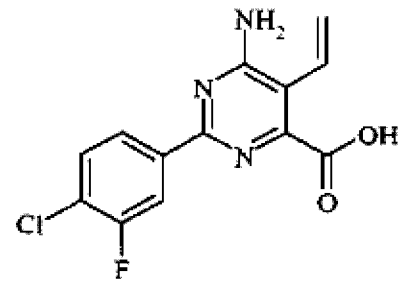
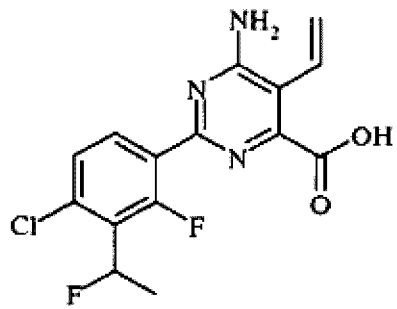
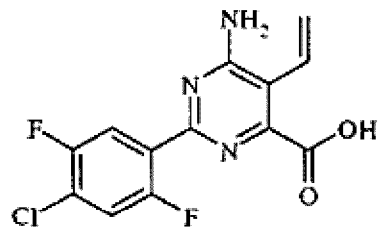
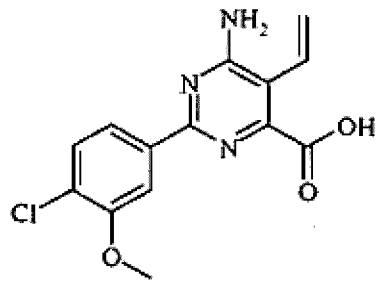




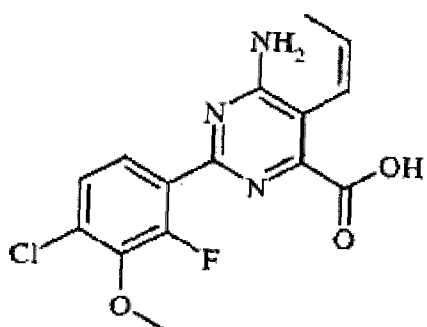
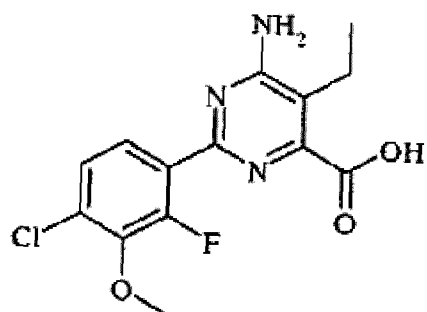
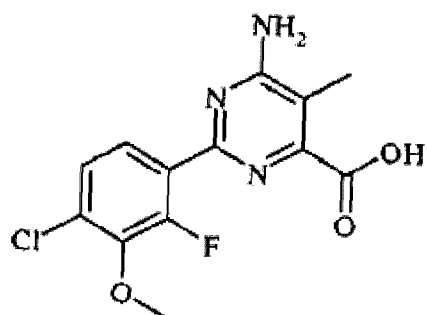
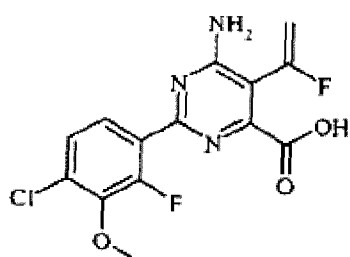
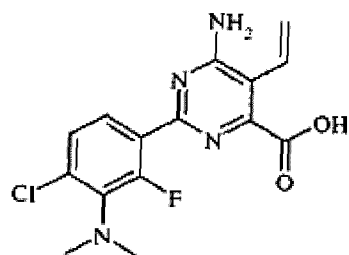


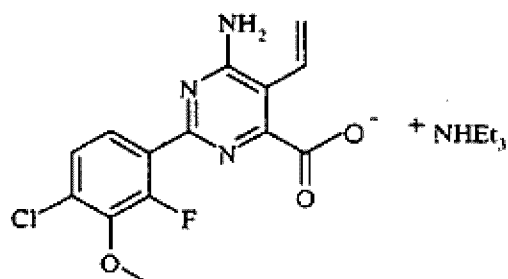
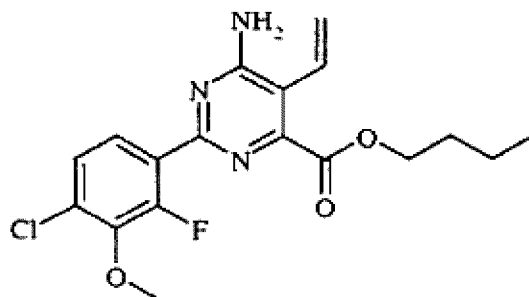
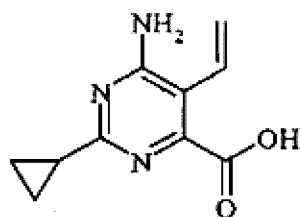










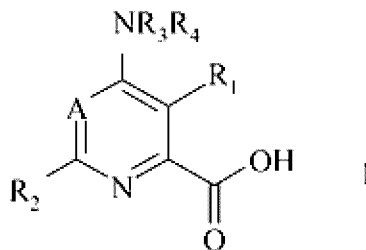


10. Método de controlar vegetação indesejável, caracterizado pelo fato de que compreende contatar a vegetação ou o local do mesmo com ou, aplicar ao solo ou água de irrigação para prevenir o aparecimento de vegetação, uma quantidade herbicidamente eficaz de um composto ou composição como definido(a) em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

## RESUMO

Patente de Invenção: "ÁCIDOS 2-SUBSTITUÍDO-6-AMINO-5-ALQUIL, ALQUENIL OU ALQUINIL-4-PIRIMIDINACARBOXÍLICOS E ÁCIDOS 6-SUBSTITUÍDO-4-AMINO-3-ALQUIL, ALQUENIL OU ALQUINIL PICOLÍNICOS, COMPOSIÇÃO HERBICIDA QUE OS COMPREENDE E MÉTODO DE CONTROLAR VEGETAÇÃO INDESEJÁVEL".

A invenção refere-se a ácidos 6-amino-4-pirimidinacarboxílicos tendo substituintes de alquila, alquenila ou alquinila na posição 5 e ácidos 4-aminopicolínicos tendo substituintes de alquila, alquenila ou alquinila na posição 3, e seus derivados de ácido e amina da fórmula I,



os quais são potentes herbicidas que demonstram um amplo espectro de controle de erva daninha.