



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0923724-0 A2



(22) Data do Depósito: 22/12/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: COMPOSIÇÕES INSETICIDAS DE SULFOXIMINA ESTÁVEIS

(51) Int. Cl.: A01N 25/22; A01N 47/40; A01N 51/00; A01P 7/04; C07D 213/26; (...).

(30) Prioridade Unionista: 26/12/2008 US 61/203,689.

(71) Depositante(es): DOW AGROSCIENCES LLC.

(72) Inventor(es): RAYMOND E. BOUCHER JR; KUIDE QIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009006676 de 22/12/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/074751 de 01/07/2010

(85) Data da Fase Nacional: 27/06/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES INSETICIDAS DE SULFOXIMINA ESTÁVEIS A presente invenção refere-se a composições de controle de insetos que incluem um composto (6-haloalquilpiridin-3-il)alquil sulfoximina N-substituído e um ácido orgânico ou sal do mesmo que exibem estabilidade aumentada.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÕES INSETICIDAS DE SULFOXIMINA ESTÁVEIS**".

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS:

5 O presente pedido reivindica prioridade ao Pedido de Patente Provisório Americano Nº 61/203.689, depositado no dia 26 de dezembro de 2008, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência, na sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A presente invenção refere-se neste documento ao campo de pesticidas e aos seus usos no controle de pragas.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

15 Pragas causam milhões de mortes humanas em todo o mundo a cada ano. Além disso, há mais de dez mil espécies de pragas que causam perdas na agricultura. Essas quantidades de perdas na agricultura somam bilhões de dólares americanos a cada ano. Cupins causam danos a várias estruturas, como casas. Estas perdas de danos por cupins somam bilhões de dólares americanos a cada ano. Como observação final, muitas pragas de alimento armazenado comem e adulteram alimentos armazenados. Estas perdas de alimentos armazenados somam bilhões de dólares americanos a cada ano, mas mais importante, privam pessoas da comida necessária.

20 Muitas composições pesticidas têm sido desenvolvidas ao longo do tempo para destruir pragas e aliviar os danos que elas causam. No que diz respeito a pelo menos algumas dessas composições, instabilidades físicas e químicas podem levar a uma redução na atividade pesticida da composição e/ou complicações presentes quando chega a hora de aplicar a composição a um local onde o controle de pragas é necessário ou desejado. Por exemplo, instabilidades físicas e químicas podem alterar uma ou mais propriedades da composição que tornam difícil ou impossível preparar soluções adequadas da composição para o uso. Mais particularmente, muitas composições pesticidas são fornecidas em uma formulação concentrada do fabricante e são subsequentemente diluídas por um usuário final antes da sua aplicação. Durante o tempo entre a fabricação e a aplicação, formas lí-

25

30

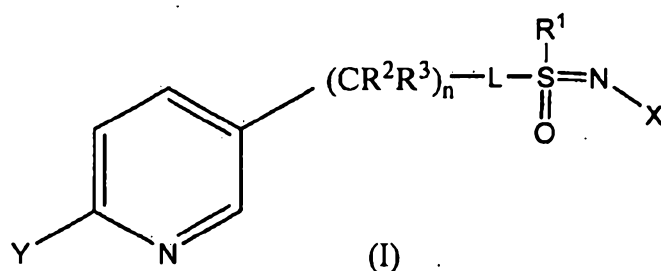
quidas de composições pesticidas podem solidificar como resultado das instabilidades químicas e físicas da composição. Muitas vezes, essa solidificação previne ou dificulta substancialmente a dispersão da composição em uma solução adequada para aplicação, resultando em maior carga do utilizador e custos e/ou produtos pesticidas desperdiçados. Além disso, quando instabilidades físicas e químicas levam à redução na atividade pesticida de uma composição, um aumento na concentração em que o pesticida é aplicado e/ou aplicações mais frequentes da composição pesticida é muitas vezes necessário. Como um resultado, os custos para o utilizador e os custos para os consumidores podem aumentar. Portanto, existe uma necessidade de novas composições pesticidas que apresentam maiores propriedades de estabilidade química e física.

A Publicação de Patente Americana 2007/0203191 A1 descreve certos compostos de (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilsulfoximina N-substituídos e seus usos no controle de insetos. Foi agora descoberto como melhorar a estabilidade das composições incluindo um ou mais destes compostos ao longo de períodos maiores de tempo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção diz respeito a composições novas, incluindo uma ou mais (6-haloalquilpiridin-3-il)alquilsulfoximinas N-substituídas e um ácido orgânico ou um sal da mesma e aos seus usos no controle de insetos e alguns outros invertebrados, principalmente afídeos e outros insetos sugadores. Esta invenção também inclui novos procedimentos sintéticos para a preparação das composições e métodos de controle de insetos usando as composições.

Esta invenção diz respeito às composições úteis para o controle de insetos, especialmente úteis para o controle de afídeos e outros insetos sugadores. Mais especificamente, a invenção refere-se às composições incluindo um ácido orgânico ou um sal do mesmo e um composto da fórmula (I)



em que

X representa NO_2 , CN ou COOR^4 ;

L representa uma ligação simples ou R^1 , S e L tomados em conjunto representam um anel com 4, 5 ou 6 membros;

5

R^1 representa (C_1 - C_4) alquila;

R^2 e R^3 são distintos entre si e individualmente representam hidrogênio, metila, etila, flúor, cloro ou bromo;

n é 1 quando L representa uma ligação simples e é 0 quando

10

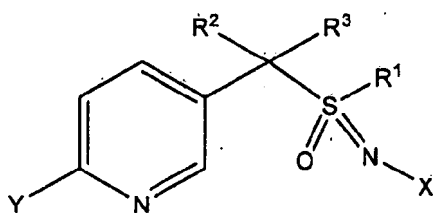
R^1 , S e L, tomados em conjunto, representam um anel de 4, 5 ou 6 membros;

Y representa (C_1 - C_4) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R^4 representa (C_1 - C_3) alquila.

15

Em uma modalidade particular, a composição inclui um composto de fórmula (I), em que L representa uma ligação simples, isto é, tendo a seguinte estrutura em que n é 1



em que

X representa NO_2 , CN ou COOR^4 ;

R^1 representa (C_1 - C_4) alquila;

20

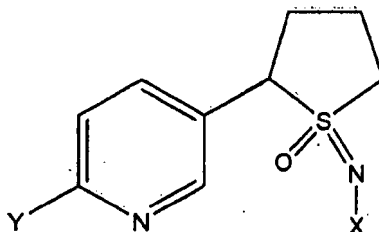
R^2 e R^3 são distintos entre si e individualmente representam hidrogênio, metila, etila, flúor, cloro ou bromo;

Y representa (C_1 - C_4) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R^4 representa (C_1 - C_3) alquila.

Em outra modalidade particular, a composição inclui um com-

posto de fórmula (I), em que R^1 , S e L tomados em conjunto formam um anel saturado de 5 membros, e n é 0, isto é, tendo a estrutura



em que

X representa NO_2 , CN ou COOR^4 ;

Y representa (C_1 - C_4) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R^4 representa (C_1 - C_3) alquila.

Em certas modalidades, a composição inclui compostos de fórmula (I) em uma ou mais das seguintes classes:

(1) Compostos de fórmula (I) em que X é NO_2 ou CN, mais preferivelmente CN.

(2) Compostos de fórmula (I), em que Y é CF_3 .

(3) Compostos de fórmula (I), em que R^2 e R^3 são distintos entre si e representam independentemente hidrogênio, metila ou etila.

(4) Compostos de fórmula (I), em que R^1 representa CH_3 .

Será percebido pelos versados na técnica que uma ou mais das composições descritas neste documento podem ser compreendidas por combinações das classes descritas acima do composto de fórmula (I).

Em um ou mais modalidades particulares, o ácido orgânico é um ácido carboxílico selecionado do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malônico, ácido láctico e ácido succínico.

Em ainda outra modalidade, um método inclui a aplicação a um local onde o controle é desejado de uma quantidade inativadora de insetos de uma composição pesticida.

Além disso, modalidades, formas, características, aspectos, benefícios, objetos e vantagens adicionais da presente invenção devem ser evidentes a partir da descrição detalhada e exemplos fornecidos.

SUBSTITUINTES (LISTA NÃO EXAUSTIVA)

Os exemplos dados para os substituintes são (exceto halo) não exaustivos e não devem ser interpretados como limitantes da invenção descrita neste documento.

5

"Alquila" (incluindo os termos derivados, tais como alcóxi) significa grupos de cadeia linear, cadeia ramificada e cíclica, incluindo, por exemplo, metila, etila, 1-metilpropila, 1,1-dimetiletila e ciclopropila.

10

"Alcóxi" significa uma alquila adicionalmente consistindo em uma ligação simples carbono-oxigênio, por exemplo, metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, 1-butóxi, 2-butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, 2-metilbutóxi, 1,1-dimetilpropóxi, hexóxi, heptóxi, octóxi, nonóxi e decóxi.

"Ariila" significa um substituinte aromático cíclico consistindo em hidrogênio e carbono, por exemplo, fenila, naftila e bifenilila.

15

"Halo" significa flúor, cloro, bromo e iodo.

"Haloalquila" significa um grupo alquila substituído com de um até o maior número possível de átomos de halogênio, todas as combinações de halogênio incluídas.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

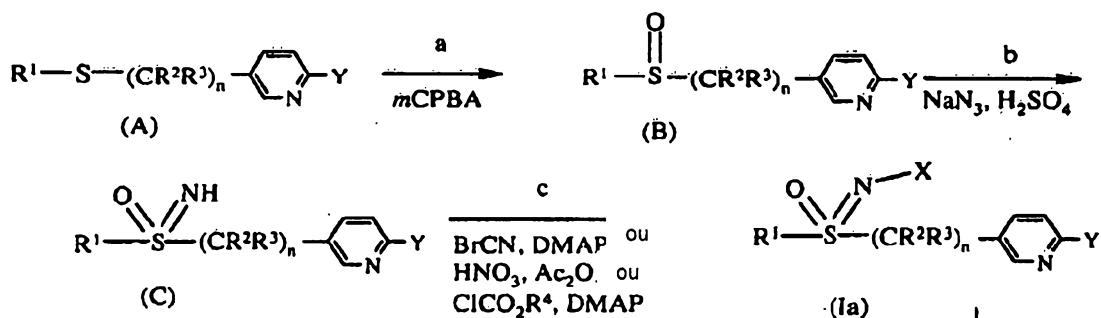
20

Em todo este documento, todas as temperaturas são dadas em graus Celsius, e todas as porcentagens são porcentagens em peso, salvo indicação contrária.

Os compostos de fórmula (Ia), em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , X e Y são como definidos anteriormente, L é uma ligação simples e n é 1, podem ser preparados pelos métodos ilustrados no esquema A:

25

Esquema A



Na etapa a do esquema A, o sulfeto de fórmula (A) é oxidado

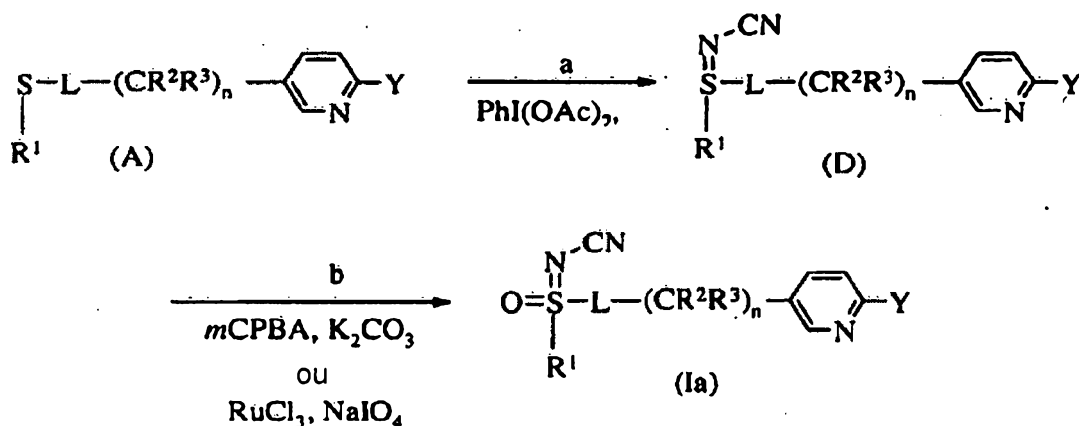
com ácido metacloroperoxibenzoico (mCPBA) em um solvente polar abaixo de 0°C para fornecer o sulfóxido de fórmula (B). Na maioria dos casos, o diclorometano é o solvente preferido para oxidação.

5 Na etapa b do esquema A, sulfóxido (B) é iminado com azida de sódio na presença de ácido sulfúrico concentrado em um solvente aprótico sob aquecimento para fornecer sulfoximina de fórmula (C). Na maioria dos casos, o clorofórmio é o solvente preferido para essa reação.

10 Na etapa c do esquema A, o nitrogênio da sulfoximina (C) pode ser cianado com brometo de cianogênio, na presença de uma base, ou nitrado com ácido nítrico na presença de anidrido acético, sob temperatura levemente elevada, ou carboxilado com cloroformiato de alquila (R4) na presença de base, como 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para fornecer sulfoximina N-substituída (Ia). A base é necessária para a cianação e carboxilação eficientes e a base preferida é DMAP, enquanto que o ácido sulfúrico é usado como catalisador para a reação de nitratação eficiente.

15 Os compostos de fórmula (Ia), em que X representa CN e R¹, R², R³, R⁴ e Y são como definidos anteriormente e n é 1, podem ser preparados pelo método suave e eficiente ilustrado no esquema B.

Esquema B



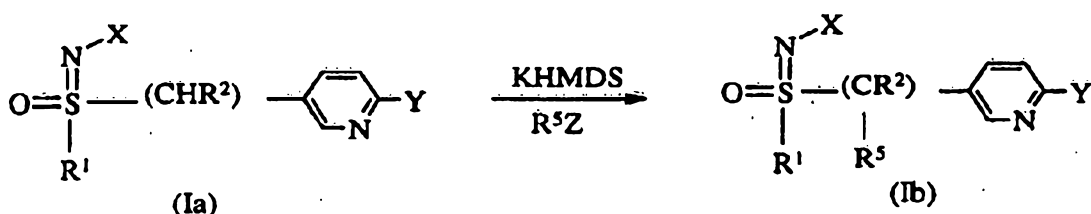
20 Na etapa a do esquema B, o sulfeto é oxidado com diacetato de iodobenzeno na presença de cianamida a 0°C para produzir sulfilimina (D). A reação pode ser realizada em um solvente aprótico polar como CH_2Cl_2 .

Na etapa b do esquema B, a sulfilimina (D) é oxidada com

*m*CPBA. Uma base, tal como carbonato de potássio, é utilizada para neutralizar a acidez do *m*CPBA. Solventes polares próticos como etanol e água são usados para aumentar a solubilidade do material de partida sulfilimina e a base utilizada. A sulfilimina (D) também pode ser oxidada com periodinato de sódio ou potássio aquoso na presença de catalisador tricloreto de rutênio hidratado ou um catalisador similar. O solvente orgânico para esta catálise pode ser um solvente aprótico polar como CH₂Cl₂, clorofórmio ou acetonitrila.

O carbono α da sulfoximina N-substituída de fórmula (Ia), isto é, n = 1, R³ = H no grupo (CR²R³) adjacente à função sulfoximina N-substituída pode ainda ser alquilado ou halogenado (R⁵) na presença de uma base, como hexametildisilamida de potássio (KHMDS) para produzir sulfoximas N-substituídas de fórmula (Ib), em que R¹, R², R³, R⁴, X, L e Y são como definidos anteriormente e Z é um grupo de saída apropriado, como ilustrado no esquema C. Os grupos de saída preferidos são iodeto (R⁵ = alquila), benzensulfonimida (R⁵ = F) tetracloreto (R⁵ = Cl), e tetrafluoreto (R⁵ = Br).

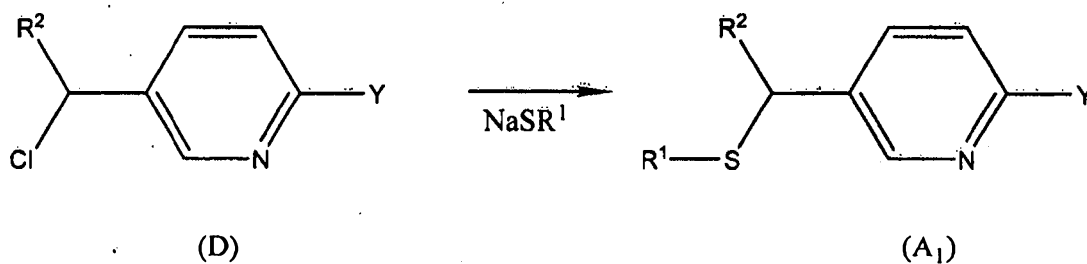
Esquema C



Os sulfetos de partida (A) no esquema A podem ser preparados de maneiras diferentes, conforme ilustrado na esquemas D, E, F, G e H.

No esquema D, o sulfeto de fórmula (A₁), em que R¹, R² e Y são como definidos anteriormente, n = 1 e R³ = H, pode ser preparado com o cloreto de fórmula (D) por substituição nucleofílica com o sal de sódio de um alquiltiol.

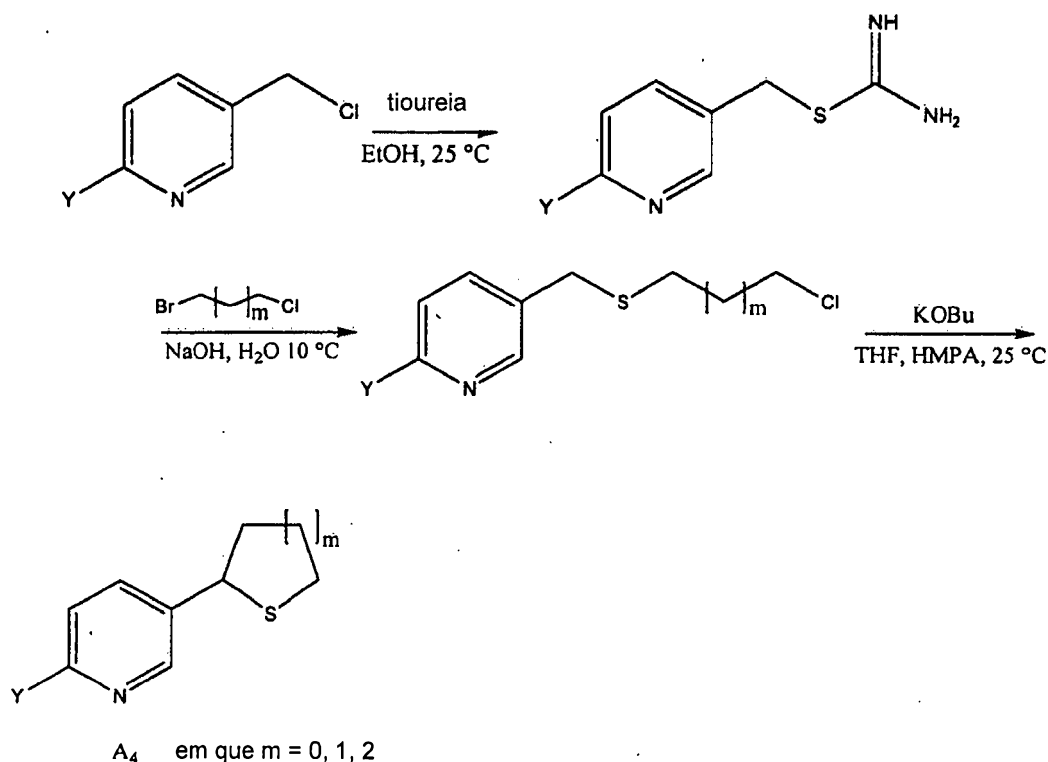
Esquema D



5

No esquema E, o sulfeto de fórmula (A₄), em que R¹, S e L tomados em conjunto representam um anel com 4, 5 ou 6 membros (m = 0, 1 ou 2) e n é 0 pode ser preparado a partir da clorometilpiridina correspondente substituída pelo tratamento com tiourea, hidrólise e alquilação subsequente com o bromo cloroalcano apropriado (m = 0, 1 ou 2) sob condições básicas aquosas, e ciclização na presença de uma base tipo t-butóxido de potássio em um solvente aprótico polar, como THF.

Esquema E



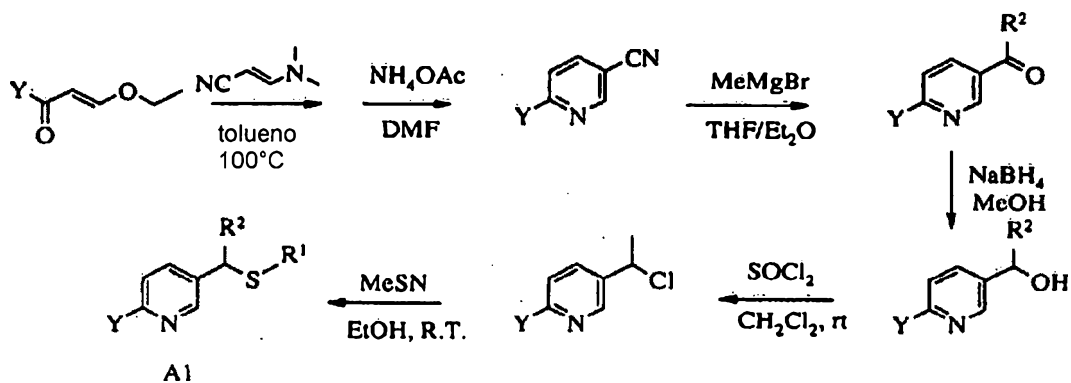
10

Sulfetos de fórmula (A₁), em que R¹, R² = CH₃, Y como definido anteriormente e R³ = H, podem ser preparados alternativamente através dos métodos ilustrados no esquema F. Deste modo, a enona adequada é acoplada com dimetil-aminoacrilonitrila e ciclizada com acetato de amônio em

DMF para produzir a nicotinonitrila 6-substituída correspondente. Tratamento com brometo de metilmagnésio, redução com boroidreto de sódio, cloração com cloreto de tionila e substituição nucleofílica com o sal de sódio de um alquiltiol fornecem os sulfetos desejados (A_1).

5

Esquema F



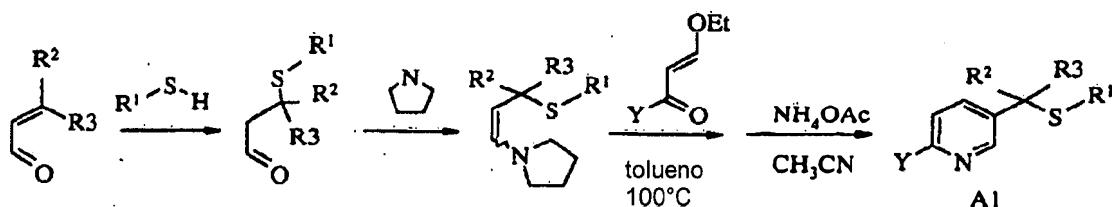
A1

Sulfetos de fórmula (A_1), em que R^1 = metila ou etila, R^2 e R^3 são distintos um do outro e representam independentemente hidrogênio, metila ou etila, e Y é conforme anteriormente definido, podem ser preparados através de uma variação do Esquema F, representado no esquema G, em que as enaminas, formadas a partir da adição de uma amina, por exemplo, pirrolidina, com o aduto de Michael de determinados sulfetos com aldeídos α,β -insaturados substituídos, são acopladas com enonas substituídas e ciclizadas com acetato de amônio em acetonitrila para produzir os sulfetos desejados (A_1).

10

15

Esquema G

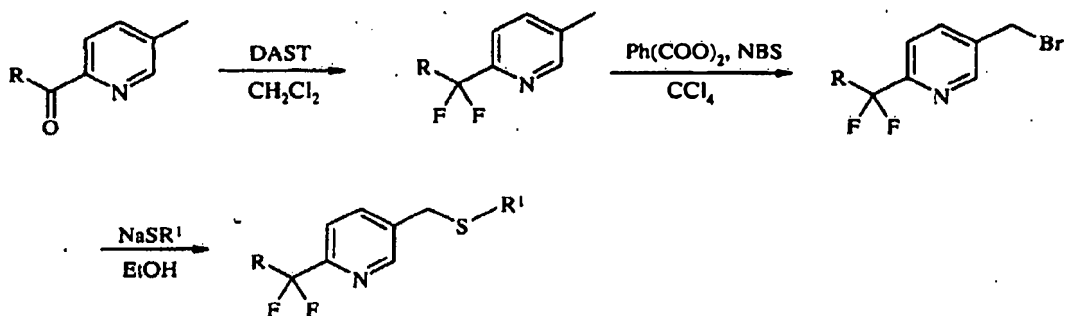


A1

No esquema H, sulfetos de fórmula (A_1), em que Y é um grupo fluoralquila, R^1 , R^2 e R^3 são como definidos anteriormente e n = 1 podem ser preparados a partir de 6-acilpiridina ou 6-formilpiridina pela reação com trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST). A halogenação subsequente do grupo

3-metila com NBS, seguida por substituição nucleofílica com o sal de sódio de um alquiltiol fornece o sulfeto desejado.

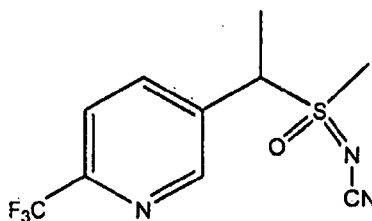
Esquema H



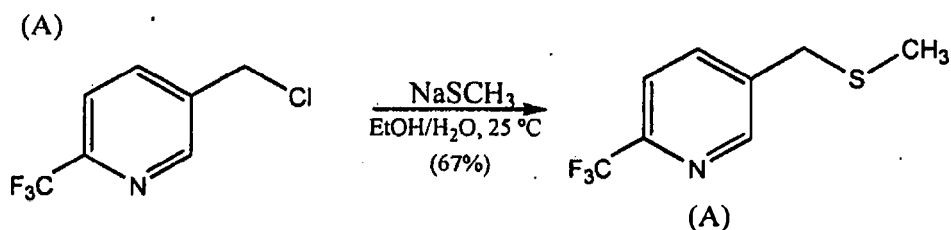
5

Exemplos de compostos não limitantes de acordo com a fórmula (I):

Exemplo I. Preparação de {1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil} (metil) óxido- λ^4 -sulfaniletocianamida (2).



(2)



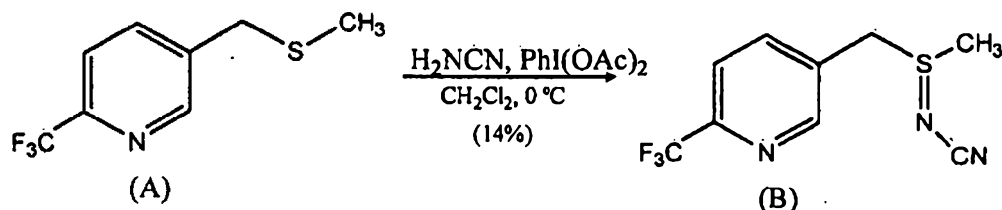
10

A uma solução de 3-clorometil-6-(trifluormetil)piridina (5,1 g, 26 mmols) em dimetilsulfóxido (DMSO; 20 mL) foi adicionado em uma porção tiometóxido de sódio (1,8 g, 26 mmols). Uma reação exotérmica violenta foi observada, a qual resultou na reação ficando escura. A reação foi agitada por 1 h, a seguir tiometóxido de sódio adicional (0,91 g, 13 mmols) foi adicionado lentamente. A reação foi agitada de um dia para o outro, após o que foi vertida em H_2O e algumas gotas de HCl conc. foram adicionadas. A mistura foi extraída com Et_2O (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas combinadas,

15

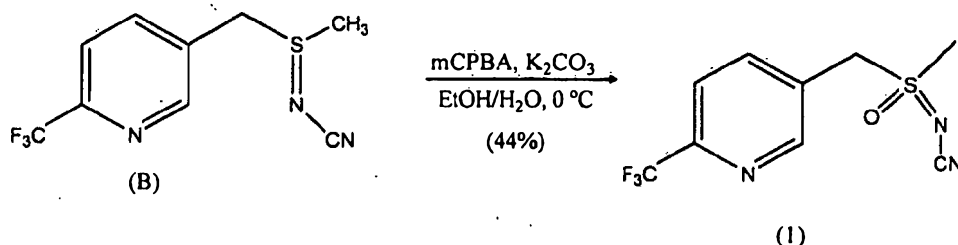
lavadas com salmoura, secas em MgSO_4 e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia (Prep 500, acetona 10%/hexanos) para fornecer o sulfeto (A) como um óleo amarelo-pálido (3,6 g, 67%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H); GC-MS: massa calcd para $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NS}[\text{M}]^+$ 207. Encontrado 207.

(B)



A uma solução de sulfeto (A) (3,5 g, 17 mmols) e cianamida (1,4 mg, 34 mmols) em CH_2Cl_2 (30 mL) a 0°C foi adicionado iodobenzenodiacetato (11,0 g, 34 mmols) de uma só vez. A reação foi agitada por 30 min, em seguida, deixada aquecer até a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com CH_2Cl_2 (50 mL) e lavada com H_2O . A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (4 x 50 mL) e as camadas de CH_2Cl_2 e acetato de etila combinadas foram secas sobre MgSO_4 e concentradas. O produto bruto foi triturado com hexanos e purificado por cromatografia (cromatotron, 60 por cento de acetona/hexanos) para fornecer a sulfilimina (B) como uma goma amarela (0,60 g, 14 por cento). IR (filme) 3008, 2924, 2143, 1693 cm^{-1} ; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,5 (d, 1H), 4,3 (d, 1H), 2,9 (s, 3H); LC-MS (ESI): massa calcd para $\text{C}_9\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_3\text{S} [\text{M}+\text{H}]^+$ 248,04. Encontrado 248.

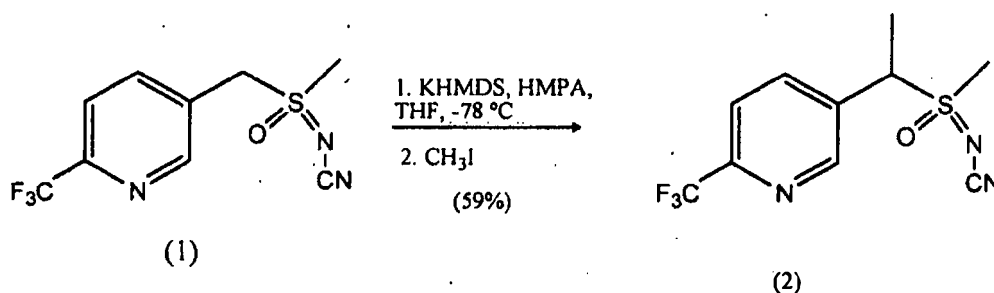
(C)



A uma solução de ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA; 80 por cento, 1,0 g, 4,9 mmols) em EtOH (10 mL) a 0° foi adicionada uma solução de K_2CO_3 (1,4 g, 10 mmols) em H_2O (7 mL). A solução foi agitada por 20

min, em seguida uma solução de sulfilimina (B) (0,60 g, 2,4 mmols) em EtOH (20 mL) foi adicionada de uma só vez. A reação foi agitada a 0°C por 30 minutos, a seguir deixada aquecer até a temperatura ambiente ao longo de 1 h. A reação foi então suprimida com bissulfito de sódio aquoso e a mistura foi concentrada para remover o etanol. A mistura resultante foi extraída com CH₂Cl₂ e as camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO₄ e concentradas. O produto bruto foi purificado por cromatografia (cromatotron, acetona 50 por cento/hexanos) para fornecer a sulfoximina (1) como um sólido esbranquiçado (0,28 g, 44 por cento). Pf = 135 - 137°C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,7 (m, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): massa calcd para C₉H₉F₃N₃OS [M+H]⁺ 264,04. Encontrado 263,92.

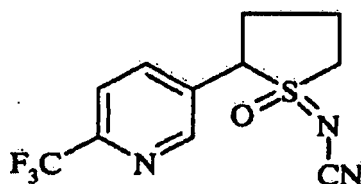
(D)



A uma solução de sulfoximina (1) (50 mg, 0,19 mmol) e hexametilfosforamida (HMPA; 17 μ L, 0,10 mmol) em tetra-hidrofurano (THF; 2 mL) a -78°C foi adicionado hexametildissilazano de potássio (KHMDS; 0,5 M em tolueno, 420 μ L, 0,21 mmol) gota a gota. A solução foi agitada a -78°C por mais 20 min, após o que iodometano (13 μ L, 0,21 mmol) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente ao longo do 1 h, após o que foi suprimida com NH₄Cl aq. saturado e extraída com CH₂Cl₂. A camada orgânica foi seca em Na₂SO₄, concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia (cromatotron, 70 por cento de acetona/CH₂Cl₂) para fornecer a sulfoximina (2) como uma mistura 2:1 de diastereoisômeros (óleo incolor; 31 mg, 59 por cento). Sulfoximina (2) é comumente conhecida como sulfoxaflor, detalhes adicionais da qual estão disponíveis em http://www.alanwood.net/pesticides/index_cn_frame.html. De acordo com

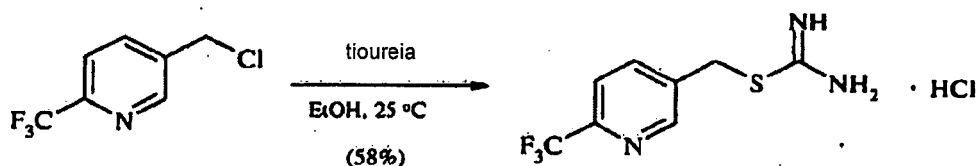
uma versão revista da nomenclatura IUPAC, sulfoximina (2) também é conhecida como [metil(óxido){1-[6-(trifluormetil)-3-piridil]-etil}-λ⁶-sulfanilideno]cianamida, e o nome CAS dado para a sulfoximina (2) é N-[metilóxido[1-[6-(trifluormetil)-3-piridinil]etil]-λ⁴-sulfanilideno]cianamida. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (diastereoisômero principal) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); (diastereoisômero secundário) 8,8 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,6 (q, 1H), 3,1 (s, 3H), 2,0 (d, 3H); LC-MS (ELSD): massa calcd para C₁₀H₁₀F₃N₃OS [M+H]⁺ 278,06. Encontrado 278,05.

Exemplo II. Preparação de 2-(6-trifluormetilpiridin-3-il)-1-óxido-tetra-hidro-1H-1λ⁴-tien-1-ilidenocianamida (3).



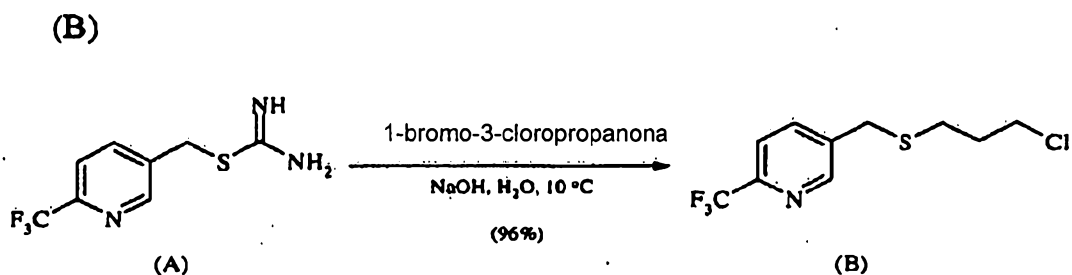
(3)

(A)

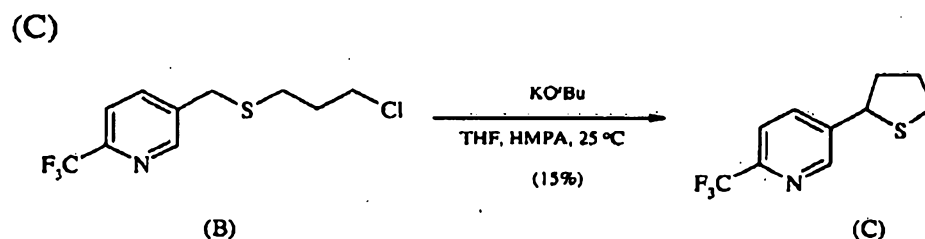


(A)

A uma suspensão de tiourea (1,2 g, 16 mmols) em EtOH (25 mL) foi adicionada uma solução de 3-clorometil-6-(trifluormetil)piridina em EtOH (10 mL). A suspensão foi agitada em temperatura ambiente por 2 dias, durante o que um precipitado branco foi formado. O precipitado foi filtrado para produzir o cloridrato de amidina desejado como um sólido branco (2,4 g, 58 por cento). Pf = 186 - 188°C. Nenhuma tentativa adicional foi feita para purificar o produto. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,9 (bs, 4H), 8,4 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 4,2 (s, 2H); LC-MS (eLSD): massa calcd para C₈H₈FN₃S [M+H]⁺ 236,05. Encontrado 236,01.

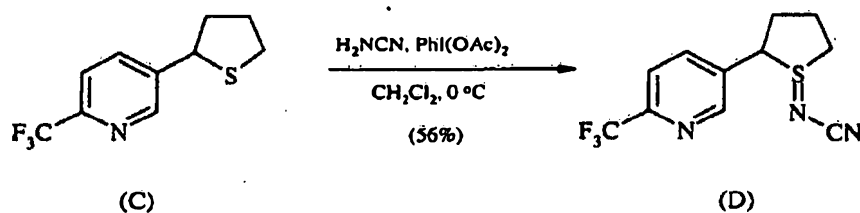


A uma solução de cloridrato de amidina (A) (1,8 g, 6,8 mmols) em H₂O (12 mL) a 10°C foi adicionado NaOH a 10N (0,68 mL, 6,8 mmols), que resultou na formação de um precipitado branco. A suspensão foi aquecida a 100°C por 30 minutos, em seguida resfriada novamente até 10°C. NaOH 10N adicional (0,68 mL, 6,8 mmols) foi então adicionado, seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,67 mL, 6,8 mmols) de uma só vez. A reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro, a seguir extraída com CH₂Cl₂. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secas em Na₂SO₄ e concentradas para produzir o sulfeto (B) como um óleo incolor (1,7 g, 96 por cento). Nenhuma tentativa adicional foi feita para purificar o produto. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 3,8 (s, 2H), 3,6 (t, 2H), 2,6 (t, 2H), 2,0 (quint, 2H).



A uma suspensão de terc-butóxido de potássio (1,5 g, 13 mmols) em THF (12 mL) foi adicionado HMPA (1,7 mL, 10 mmols), seguido por uma solução de sulfeto (B) (1,8 g, 6,7 mmols) em THF (3 mL) gota a gota. A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente de um dia para o outro, seguido pela concentração e purificação por cromatografia (Biotage, 40 por cento de EtOAc/hexanos) para fornecer o produto ciclizado (C) como um óleo laranja (230 mg, 15 por cento). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 4,6 (dd, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 - 1,9 (m, 2H).

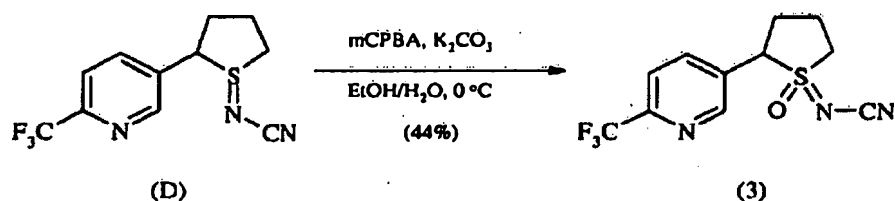
(D)



A

5 uma solução de sulfito (C) (230 mg, 0,99 mmol) e cianamida (83 mg, 2,0 mmols) em CH_2Cl_2 (5 mL) a 0°C , iodobenzenodiacetato (350 mg, 1,1 mmol) foi adicionado de uma só vez. A reação foi agitada por 3 h, em seguida, concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia (cromatotron, 50 por cento de acetona/hexanos) para fornecer a sulfilimina (D) como um óleo laranja (150 mg, mistura de diastereoisômeros, 56 por cento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 4,8 (dd, 1H), 3,5 (m, 2H), 2,9 - 2,7 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,3 (m, 1H).

(E)

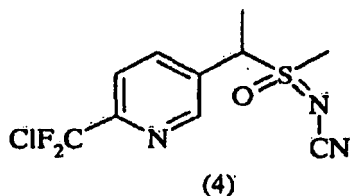


10

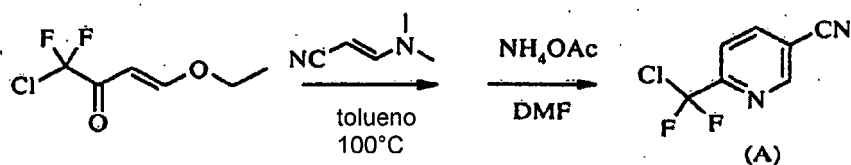
15 A uma solução de mCPBA (80 por cento, 180 mg, 0,82 mmol) em EtOH (3 mL) a 0°C , foi adicionada uma solução de K_2CO_3 (230 mg, 1,7 mmol) em H_2O (1,5 mL). A solução foi agitada por 20 min, em seguida uma solução de sulfilimina (D) (150 mg, 0,55 mmol) em EtOH (2 mL) foi adicionada de uma só vez. A reação foi agitada a 0°C por 45 minutos, após o que o solvente foi decantado em um frasco separado e concentrado para produzir um sólido branco. O sólido foi fluidificado em CHCl_3 , filtrado e concentrado para fornecer sulfoximina pura (3) como um óleo incolor (72 mg, 44 por cento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura 1,5:1 de diastereoisômeros) RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura 1,5:1 de diastereoisômeros) 8,8 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,7 (q, 1H), 4,6 (q, 1H), 4,0 - 3,4 (m, s, 4H), 3,0-2,4 (m, 8 H); LC-MS (ELSD): massa calcd para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290,06. Encontrado 289,99.

20

Exemplo III. Preparação de (1-{6-[cloro(diflúor)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4).

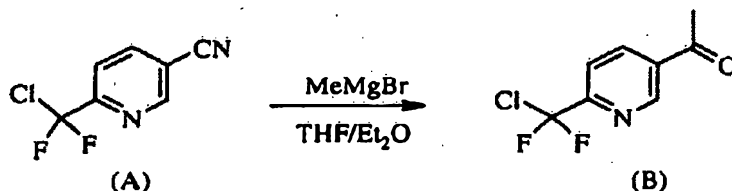


(A)



(3E)-1-cloro-4-etóxi-1,1-difluorbut-3-en-2-ona (7,36 g, 40 mmols) foi dissolvida em tolueno seco (40 mL) e tratada com 3-dimetilaminoacrilonitrila (4,61 g, 48 mmols) em temperatura ambiente. A solução foi aquecida a 100°C por 3,5 h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e a mistura restante foi redissolvida em DMF (20 mL), tratada com acetato de amônio (4,62 g, 60 mmols) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Água foi adicionada à mistura reacional e a mistura resultante foi extraída com éter-CH₂CH₂ (1:2, v/v) duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel para produzir 3,1 g de 6-[cloro(diflúor)metil]nicotinonitrila (A) como um óleo de cor clara, em 41 por cento de rendimento. GC-MS: massa calcd para C₇H₃ClF₂N₂ [M]⁺ 188. Encontrado 188.

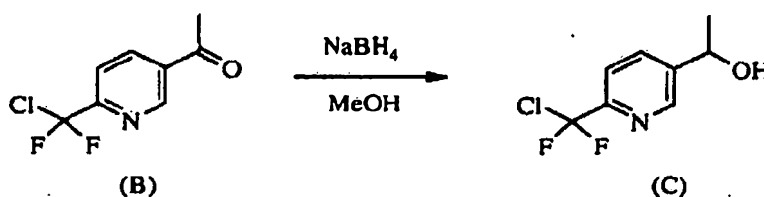
(B)



6-[cloro(diflúor)metil]nicotinonitrila (A) (3,0 g, 15,8 mmols) foi dissolvida em éter anidro (25 mL) e resfriada em um banho de água gelada. Uma solução 3M de brometo de metilmagnésio em hexano (6,4 mL, 19 mmols) foi adicionada por meio de uma seringa. Após terminar a adição, a

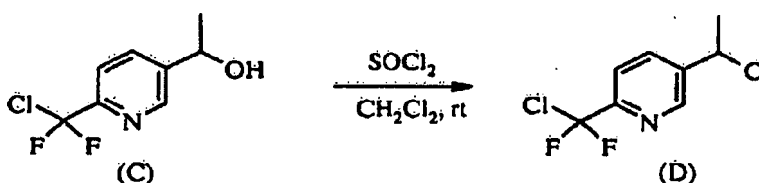
mistura foi agitada a 0°C durante 5 horas e, em seguida, em temperatura ambiente por 10 horas. A reação foi suprimida lentamente com solução aquosa de ácido cítrico a 1N a 0°C e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente por 1 h. O pH foi ajustado de volta até pH 7 com solução aquosa saturada de NaHCO₃. As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. A mistura remanescente foi purificada em sílica-gel, eluída com 15 por cento de acetona em hexano para produzir 0,88 g do produto desejado 1-{6-[cloro(diflúor)metil]piridin-3-il}-etanona (B) como um óleo amarronzado com rendimento de 30 por cento. GC-MS: massa calcd para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 205. Encontrado 205.

(C)



A uma solução de 1-{6-[cloro(diflúor)metil]piridin-3-il}-etanona (B) (0,85 g, 4,14 mmols) em MeOH (10 mL) a 0°C foi adicionado NaBH₄ (0,16 g, 4,14 mmols). A mistura foi agitada por 30 min e solução aquosa de HCl a 2 M foi adicionada até o pH atingir 7. Solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura restante foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 50 mL). A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada e seca *in vácuo* para produzir 0,798 g de 1-{6-[cloro(diflúor)metil]-piridin-3-il}etanol analiticamente puro (C) em GC-MS como um óleo amarelo-claro com rendimento de 93 por cento. GC-MS: massa calcd para C₈H₆ClF₂NO [M]⁺ 207. Encontrado 207.

(D)



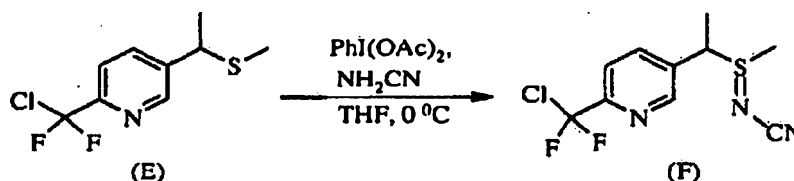
A uma solução de 1-[6-[cloro(diflúor)metil]-piridin-3-il]etanol (0,78 g, 3,77 mmols) em CH_2Cl_2 (40 mL) foi adicionado cloreto de tionila (0,54 mL, 7,54 mmols) gota a gota em temperatura ambiente. Depois de 1 h, a reação foi suprimida lentamente com solução aquosa de NaHCO_3 saturada e as duas fases foram separadas. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada, concentrada e seca *in vácuo* para produzir 0,83 g de 2-[cloro(diflúor)metil]-5-(1-cloroetil)piridina bruta (D) como um óleo amarronzado em 98 por cento de rendimento, que foi usada diretamente para a próxima etapa reacional. GC-MS: massa calcd para $\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}$ $[\text{M}]^+$ 225. Encontrado 225.

(E)



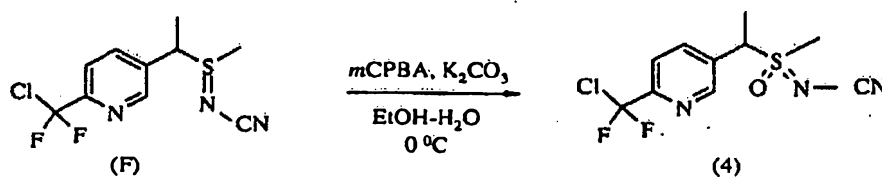
A uma solução de 2-[cloro(diflúor)metil]-5-(1-cloroetil)piridina (D) (0,81 g, 3,6 mmols) em etanol (10 mL) foi adicionado tiometóxido de sódio (0,52 g, 7,4 mmols), sob agitação em uma porção a 0°C . Após 10 min, a mistura foi deixada aquecer até temperatura ambiente e agitada de um dia para o outro. O solvente etanol foi a seguir removido sob pressão reduzida e o resíduo foi retomado em éter/ CH_2Cl_2 e salmoura. As duas fases foram separadas e a camada orgânica foi extraída com CH_2Cl_2 mais uma vez. A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada, purificada em sílica-gel usando acetato de etila a 5 por cento em hexano para produzir 0,348 g de 2-[cloro(diflúor)metil]-5-[1-(metiltio)etil]piridina (E) em 40 por cento de rendimento GC-MS: massa calcd para $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{NS}$ $[\text{M}]^+$ 237. Encontrado 237.

(F)



A uma solução agitada de 2-[cloro(difluór)metil]-5-[1-(metiltio)-etil]piridina (E) (0,32 g, 1,35 mmol) e cianamida (0,058 g, 1,35 mmol) em THF (7 mL) foi adicionado diacetato de iodobenzeno (0,44 g, 1,35 mmol) em uma porção a 0°C e a mistura resultante foi agitada nessa temperatura durante 1h e a seguir em temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi então removido sob pressão reduzida e a mistura resultante foi dissolvida em CH₂Cl₂, lavada com salmoura meia saturada, seca em Na₂SO₄ anidro, filtrada, concentrada e purificada em sílica-gel utilizando 50 por cento de acetona em hexano para produzir 0,175 g de (1-{6-[cloro-(difluór)metil]piridin-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) como um óleo amarelo-claro com 48 por cento de rendimento. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,42 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 6,9 Hz, 3H); LC-MS: massa calcd para C₁₀H₁₀ClF₂N₃S [M+1]⁺ 278. Encontrado 278.

(G)



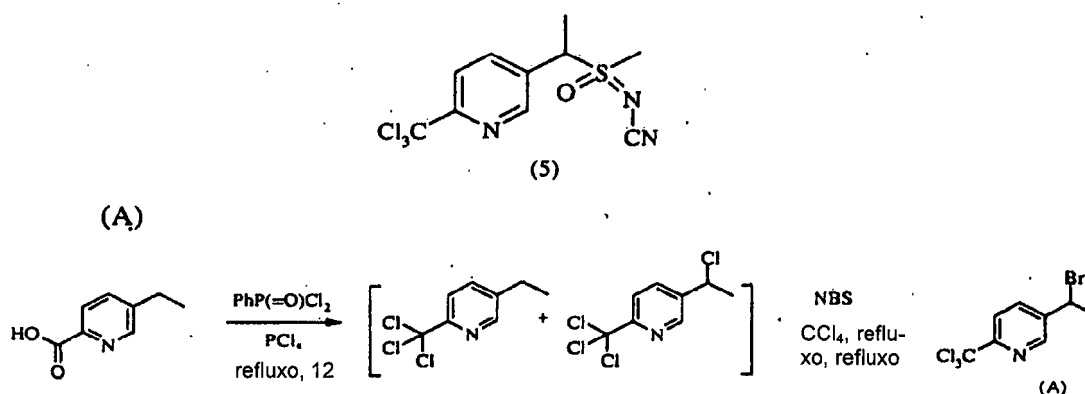
15

A uma solução agitada de (1-{6-[cloro(difluór)metil]piridin-3-il}etil)-(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (F) (0,16 g, 0,6 mmol) em etanol (10 mL) foram adicionados 20 por cento de solução aquosa de carbonato de potássio (1,24 g, 1,8 mmol) a 0°C, sob agitação. Depois de 10 min de agitação, 80 por cento de mCPBA (0,19 g, ca 0,9 mmol) foi adicionado à mistura, que foi agitada a 0°C por 2 h após o que a reação foi suprimida com uma espátula de tiosulfato de sódio sólido. A maior parte do solvente etanol foi removida sob pressão reduzida e uma solução de NaHCO₃ saturada-salmoura a-

20

quosa (1:1, v/v) foi adicionada e a mistura foi extraída com clorofórmio três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel com 35 a 50 por cento de acetona em hexano como eluente para produzir 0,092 g do produto (1-{6-[cloro(diflúor)-metil]piridin-3-il}etil)(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (4) como um óleo incolor com 57 por cento de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,73 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,16 e 3,11 (2 s, 3H, uma mistura de dois α -CH3 diastereoméricos entre a sulfoximina e a parte final de piridina), 2,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), LC-MS: massa calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M-I}]^+$ 292. Encontrado 292.

Exemplo IV. Preparação de [1-(6-triclorometilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (5).

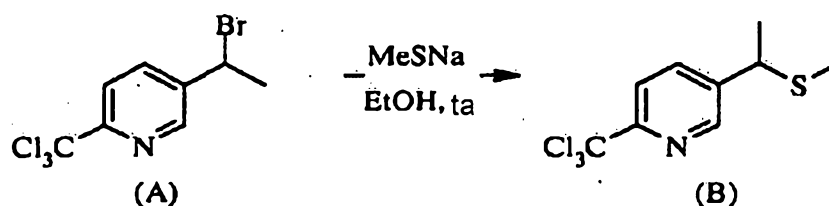


Uma mistura de ácido 5-etilpiridina-2-carboxílico (1,98 g, 13 mmols), dicloreto fenilfosfônico (2,8 g, 14,3 mmols), pentacloreto de fósforo (7,7 g, 32 mmols) foi agitada e aquecida lentamente. Depois de um líquido amarelo-claro se formar, a mistura foi aquecida até o refluxo de um dia para o outro. Após o resfriamento, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida. O resíduo foi cuidadosamente vertido em solução aquosa de carbonato de sódio saturada resfriada em um banho de água gelada. A fase aquosa foi então extraída com CH_2Cl_2 duas vezes. A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada e parcialmente purificada em sílica-gel eluída com 10 por cento de EtOAc em hexano para produzir 2,7 g de produto bruto contendo 5-etil-2-(triclorometil)piridina e 5-(1-cloroetil)-2-(triclorometil)piridina em uma razão

aproximada de 3:1 (dados de GC, massas calcd para $C_8H_8Cl_3N$ e $C_8H_7Cl_4N[M]^+$ 223 e 257, respectivamente. Encontrados 223 e 257, respectivamente).

5 Uma mistura dos produtos brutos acima mencionados (2,6 g) em tetracloreto de carbono (100 mL) foi então tratada com 80 por cento de N-bromossuccinimida (1,9 g, 11 mmols) e peróxido de benzoíla (0,66 g, 0,275 mmol) e, a seguir, submetida ao refluxo de um dia para o outro. O sólido foi removido por filtração, o filtrado foi concentrado e o resíduo resultante purificado em sílica-gel com 4 por cento de EtOAc em hexano para produzir 1,0 g do produto 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) desejado como um sólido amarelo. O rendimento combinado para as duas etapas foi de 25 por cento. GC-MS: massa calcd para $C_8H_7BrCl_3N [M-I-Cl]^+$ 266. Encontrado 266.

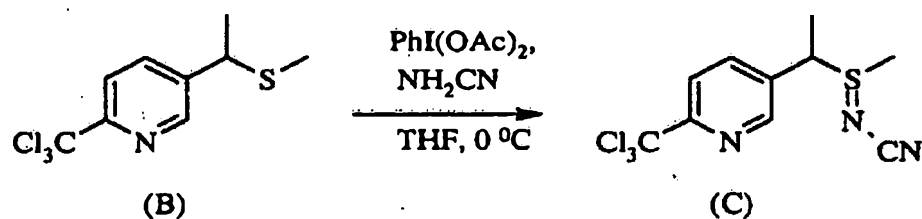
(B)



15 Uma solução de 5-(1-bromoetil)-2-(triclorometil)piridina (A) (0,95 g, 3,14 mmols) em etanol (15 mL) foi tratada com tiometóxido de sódio (0,44 g, 6,29 mmols) em porções a 0°C. A mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente etanol foi então removido sob pressão reduzida e o resíduo foi ressuspenso em CH_2Cl_2 e salmoura. As duas fases foram separadas e a fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada, concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel com 5 por cento de EtOAc em hexano para produzir 0,57 g de 5-[1-(metiltio)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) parcialmente pura com rendimento bruto de 67 por cento. GC-MS: massa calcd para $C_9H_{10}Cl_3NS [M]^+$ 269. Encontrado 269.

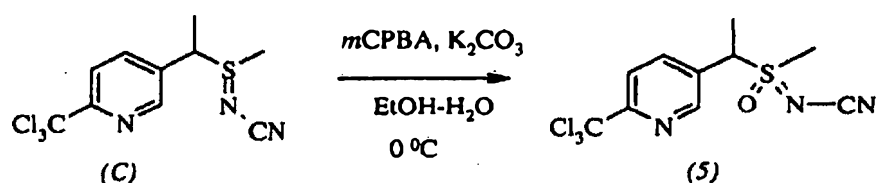
20

(C)



A uma solução agitada de 5-[1-(metil)etil]-2-(triclorometil)piridina (B) (0,55 g 2,3 mmols) e cianamida (0,097 g, 2,3 mmols) em THF (7 mL) resfriada até 0°C foi adicionado diacetato de iodo-benzeno (0,75 g, 2,3 mmols) em uma porção. A mistura resultante foi agitada a 0°C por 1 hora e, depois, em temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e a mistura resultante foi purificada em sílica-gel utilizando 50 por cento de acetona em hexano para produzir 0,254 g de (1E)-metil-{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) como um sólido esbranquiçado em 40 por cento de rendimento. RMN ¹H para a mistura diastereomérica (300 MHz, d₆-acetona) δ 8,87 (s, 1H), 8,21-8,25 (m, 2H), 4,65-4,76 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 3H), 1,88 -1,92 (m, 3H).

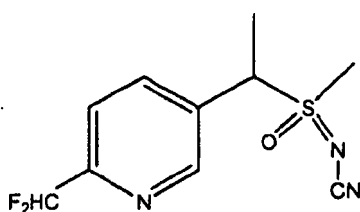
(D)



A uma solução agitada de (1e)-metil-{1-[6-(triclorometil)piridin-3-il]etil}-λ⁴-sulfanilidenocianamida (C) (0,20 g, 0,65 mmol) em etanol (15 mL) foram adicionados 20 por cento de solução aquosa de carbonato de potássio (1,3 mL) a 0°C, seguido pela adição de 80 por cento de mCPBA. A mistura resultante foi agitada por 2 h a 0°C e depois extinta com tiosulfato de sódio sólido. A maior parte do solvente foi evaporada e NaHCO₃ saturado aquoso-salmoura 1:1 (v/v) foi adicionado e a mistura foi extraída com clorofórmio três vezes. A camada orgânica combinada foi seca com Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel usando 40 por cento de acetona em hexano para produzir 0,10 g de [1-(6-

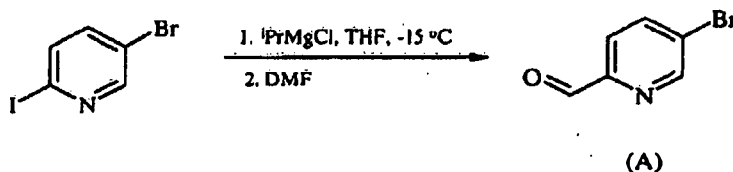
triclormetilpiridin-3-il) etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (5) como um óleo incolor com 50 por cento de rendimento. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (s, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H), 5,15 (q, 1H), 3,37 e 3,28 (2 s, 3H, uma mistura de dois grupos $\alpha\text{-CH}_3$ diastereoméricos entre a sulfoximina e a parte final de piridina), 2,03 (d, 3H), LC-MS: massa calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+1]^+$ 328. Encontrado 328.

Exemplo V. Preparação de [1-(6-difluormetilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (6).



(6)

(A)



10

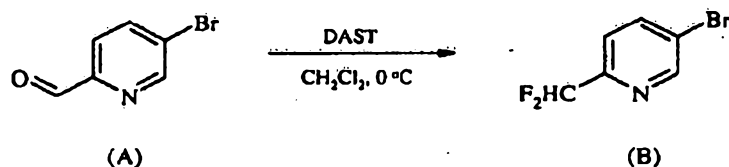
15

20

A uma solução de 2-iodo-5-bromopiridina (18,4 g, 65 mmols) em THF (100 mL) a -15°C foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (2M, 35 mL, 70 mmols) gota a gota, a uma taxa tal que a temperatura da reação não excedeu 0°C . A reação foi agitada a -15°C por 1 h, a seguir DMF (7,5 mL, 97 mmols) foi adicionada gota a gota, a uma taxa tal que a temperatura da reação não excedeu 0°C . A reação foi agitada por 30 min, em seguida aquecida até temperatura ambiente por mais 1 h. A reação foi resfriada novamente até 0°C e HCl a 2N (80 mL) foi adicionado gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de 20°C . Após agitar por 30 min, NaOH a 2N foi adicionado até pH 7 ser alcançado. A camada orgânica foi a seguir separada e a camada aquosa extraída com CH_2Cl_2 (3x). As camadas orgânicas combinadas foram secas em MgSO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia rápida (SiO_2 , 10% de EtOAc/hexanos) para produzir 5-bromopiridina-2-carbaldeído (A) como um sólido branco (7,3 g, 60 por cento). RMN ^1H (300

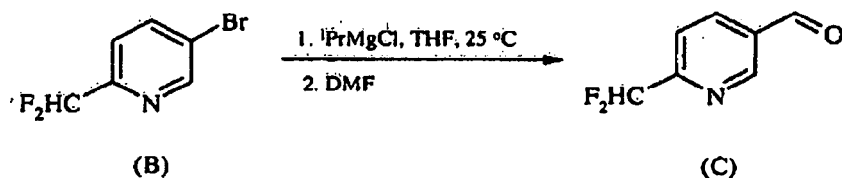
MHz, CDCl_3) δ 10,0 (s, 1H), 8,9 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H).

(B)



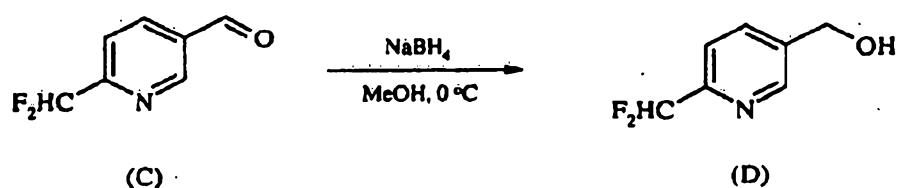
A uma solução esfriada de 5-bromopiridina-2-carbaldeído (A) (7,0 g, 38 mmols) em CH_2Cl_2 (300 mL) a -78°C foi adicionado trifluoreto de dietilaminoenxofre (DAST, 10,8 mL, 83 mmols). A reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente ao longo de 6 h, em seguida, ela foi suprimida lentamente com H_2O , lavada com NaHCO_3 aquoso saturado e seca em Na_2SO_4 . Concentração e purificação por plugue de sílica-gel (eluente CH_2Cl_2) produziu 5-bromo-2-difluormetilpiridina (B) como cristais marrons (5,3 g, 67 por cento). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,8 (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H).

(C)



A uma solução de 5-bromo-2-difluormetilpiridina (B) (1,8 g, 8,6 mmols) em THF (40 mL) a 25°C foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (2M, 8,6 mL, 17 mmols) gota a gota. A reação foi deixada agitar por 2 h, em seguida, DMF (660 μL , 8,6 mmols) foi adicionada e a reação foi agitada por mais 22 h. A reação foi extinta com HCl a 2M e alcalinizada com NaOH a 1M até atingir pH 7. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia rápida (10 por cento de EtOAc/hexanos) para produzir 6-difluormetilpiridino-3-carbaldeído (C) como um óleo laranja (320 mg, 24 por cento).

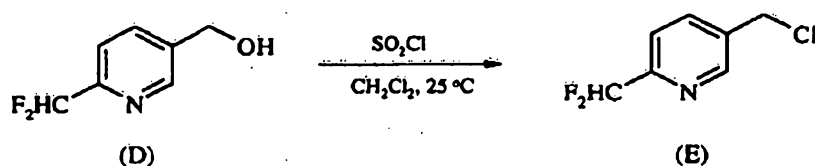
(D)



5

A uma solução de 6-difluormetilpiridino-3-carbaldeído (C) (500 mg, 3,2 mmols) em MeOH (10 mL) a 0°C foi adicionado NaBH_4 (60 mg, 1,6 mmol). A reação foi deixada agitar durante 30 min, em seguida, foi adicionado HCl a 2M até pH 2 ser alcançado. A solução resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir (6-difluormetilpiridin-3-il)metanol (D) como um óleo laranja (420 mg, 82 por cento), que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,8 (s, 2H).

(E)



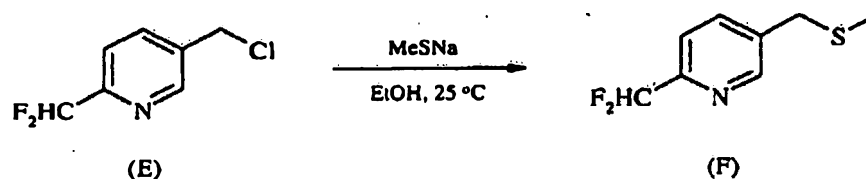
10

15

20

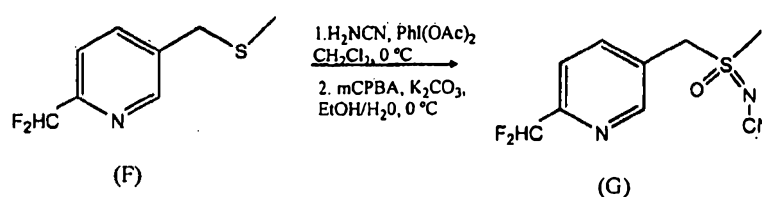
A uma solução de (6-difluormetilpiridin-3-il)metanol (D) (450 mg, 2,8 mmols) em CH_2Cl_2 (10 mL) em temperatura ambiente foi SO_2Cl (230 μL , 3,1 mmols). A reação foi deixada agitar durante 1 h, a seguir a reação foi lentamente suprimida com NaHCO_3 aquosa saturada. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas. A solução resultante foi extraída com CH_2Cl_2 (3x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 e concentradas para produzir 5-clorometil-2-difluormetilpiridina (E) como um óleo marrom-avermelhado (490 mg, 98%) que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,7 δ (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 4,6 (s, 2H).

(F)



A uma solução de tiometóxido de sódio (240 mg, 3,3 mmols) em EtOH (10 ml) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de 5-clorometil-2-difluormetilpiridina (E) (490 mg, 2,8 mmols) em EtOH (3 mL). A reação foi deixada agitar por 9 h, em seguida, a reação foi concentrada, res-suspensa em Et₂O e lavada com H₂O. A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e concentrada para produzir 2-difluormetil-5-metiltioetilpiridina (F) como um óleo laranja (422 mg, 81%) que foi utilizado na etapa seguinte sem purificação adicional. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,6 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6 (d, 1H), 6,6 (t, 1H), 3,7 (s, 2H), 2,0 (s, 3H).

(G)



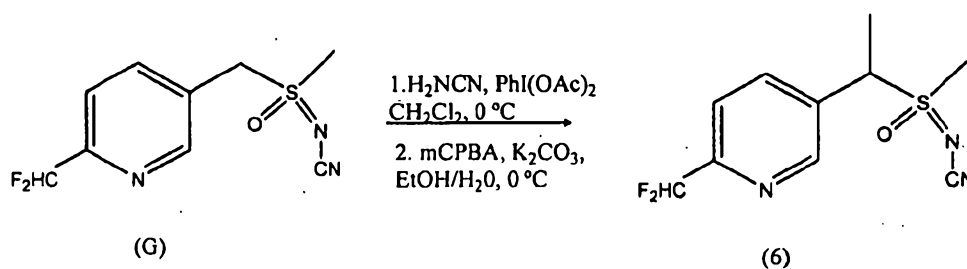
10

[[6-difluormetilpiridin-3-il)metil(metil)-óxido-λ⁴-

sulfanilidenocianamida (G) foi sintetizado a partir de 2-difluormetil-5-metilthiometilpiridina (F) em duas etapas, conforme descrito nos exemplos I-B e I-C. Isolado como um sólido branco (rendimento de 51%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,7 δ (s, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 6,7 (t, 1H), 4,7 (dd, 2H), 3,2 (s, 3H); LC-MS (ELSD): massa calcd para C₉H₁₀F₂N₃OS [M+H]⁺, 246. Encontrado 246.

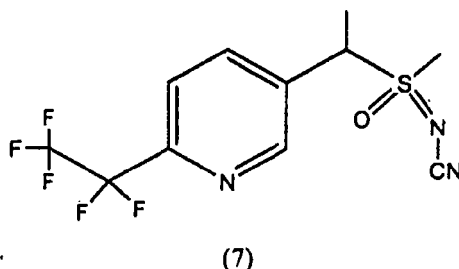
15

(H)

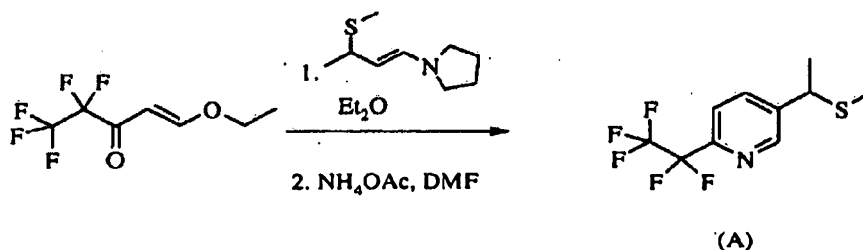


[1-(6-difluormetilpiridin-3-il) etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilideno-
cianamida (6) foi sintetizada a partir de [(6-difluormetilpiridin-3-il)metil](metil)-
óxido- λ^4 -sulfanilidocianamida (G) em uma única etapa, conforme descrito
5 no exemplo I. Isolado como um óleo incolor (74 por cento de rendimento) e
uma mistura 1:1 de diastereoisômeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura
de dois diastereoisômeros) 8,7 (s, 2H), 8,0 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 6,7 (t, 2H),
4,6 (q, 2H), 3,1 (s, 3H), 3,0 (s, 3H), 2,0 (d, 6H), LC-MS (ELSD): massa calcd
para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 260. Encontrado 260.

10 Exemplo VI. Preparação de [1-(6-pentafluoretilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidencianamida (7).



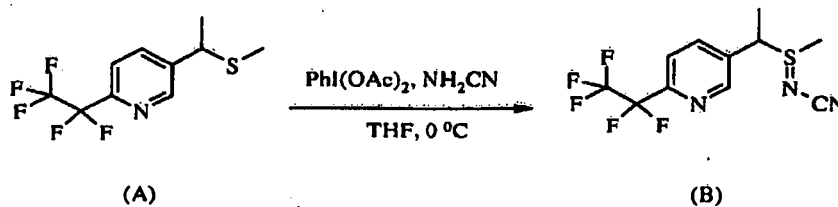
(A)



(E)-1-etóxi-4,4,5,5,5 -pentafluorpent-1-en-3-ona (1,09 g, 5
mmols) em éter etílico anidro (5 mL) foi tratado com 1-((E)-3-metiltiobut-1-
enil)pirrolidina (0,85 g, 5 mmols) em 2 mL de éter seco a -15°C durante um
15 período de 5 min e a reação continuou por 20 min. Em seguida, a temperatu-
ra foi deixada subir até a temperatura ambiente e a reação continuou por 3
h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo redissolvido em
DMF anidro (5 mL). Acetato de amônio (0,58 g, 7,5 mmols) foi adicionado e
a mistura agitada em temperatura ambiente durante um fim de semana. Á-
20 gua foi adicionada e a mistura extraída com éter três vezes. A camada orgâ-
nica combinada foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4 anidro, filtrada,
concentrada e purificada em sílica-gel eluída com EtOAc 8% em hexano

(v/v) para produzir 0,16 g da 5-(1-metiltioetil)-2-pentafluoretilpiridina (A) desejada como o óleo amarronzado com 12 por cento de rendimento. GC-MS: massa calcd para $C_{10}H_{11}F_5N_3S$ $[M]^+$ 271. Encontrado 271.

(B)

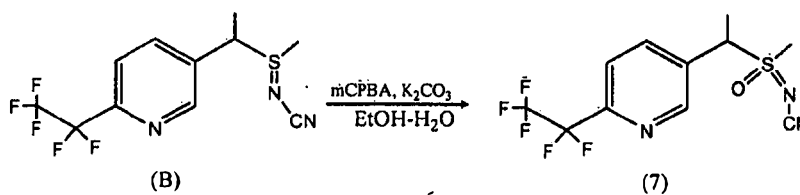


5 #A uma solução agitada de 5-(metiltioetil)-2-pentafluoretilpiridina (A) (0,16 g, 0,6 mmol) e cianamida (0,025 g, 0,6 mmol) em THF (3 mL) resfriada a 0°C foi adicionado diacetato de iodobenzeno (0,19 g, 0,6 mmol) em uma porção e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 2 h e, a seguir, em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi re-

10 movido *in vacuo* e a mistura resultante foi suspensa em salmoura-NaHCO₃ saturado (9:1), que foi então extraída com CH₂Cl₂-EtOAc (1:1, v/v) duas vezes. A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada, concentra-

15 da e seca para produzir 0,16 g de (1-{6-[pentafluoretil]piridin-3-il} etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (B) como um óleo amarronzado em 85 por cento de rendimento. LC-MS: massa calcd para $C_{11}H_{10}F_5N_3S$ $[M]^+$ 311,28. Encontrado $[M-I]^+$ 309,84.

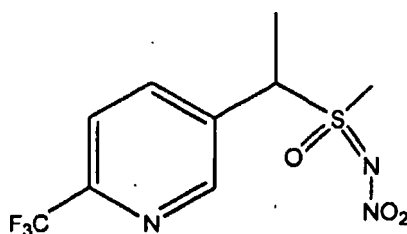
(C)



20 A uma solução agitada de 80 por cento de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,17 g, ca 0,8 mmol) em etanol (3 mL) resfriada a 0°C foi adicionado 20 por cento de carbonato de potássio aquoso (1,0 mL, 1,5 mmol) e a mistura resultante foi agitada a 0°C por 20 min. A seguir (1-{6[pentafluoretil]piridina-3-il}etil)(metil)-λ⁴-sulfanilidenocianamida (B) foi adicionada de uma vez e a mistura foi agitada a 0°C por 1 h. A reação foi extinta com uma pequena espátula de tiosulfato de sódio sólido. A maior parte

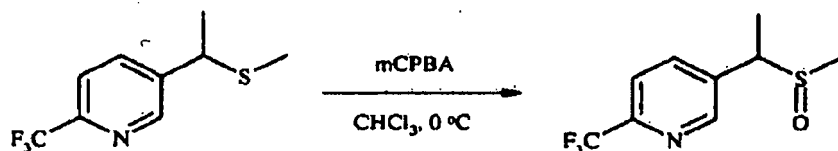
do solvente foi evaporada e solução de salmoura foi adicionada e a mistura extraída com CH_2Cl_2 três vezes. A camada orgânica combinada foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada e o resíduo foi purificado em sílica-gel utilizando acetona a 10% em CH_2Cl_2 (v/v) para produzir 0,089 g de [1-(6-pentafluoretilpiridin-3-il)etil](metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (7) como um sólido branco com rendimento de 54%. LC-MS: massa calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 327,28. Encontrado $[\text{M}-1]^+$ 325,83.

Exemplo VII. Preparação de 2-trifluormetil-5-(1-{metil(óxido)[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (8).



(8)

(A)



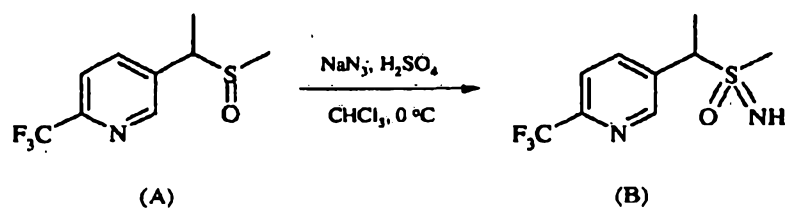
(A)

10

A uma solução de 5-(1-metiltioetil)-2-trifluormetilpiridina (2,0 g, 9 mmols) em CHCl_3 (20 mL) a 0°C foi adicionada solução de mCPBA (2,1 g, 10 mmols) em CHCl_3 (25 mL) durante 1,5 h. A solução foi agitada por mais 2 h, a seguir ela foi concentrada e purificada por cromatografia rápida (10 por cento de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para produzir 5-(metilsulfiniletil)-2-trifluormetilpiridina (A) como um óleo amarelo (710 mg, 33 por cento) e uma mistura de ~ 2:1 de diastereoisômeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (diastereoisômero principal) 8,7 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 4,0 (q, 1H), 2,4 (s, 3H), 1,75 (d, 3H); (diastereoisômero secundário) 8,6 (s, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 3,8 (q, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,8 (d, 3H); LC-MS (ELSD): massa calcd para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 238. Encontrado 238.

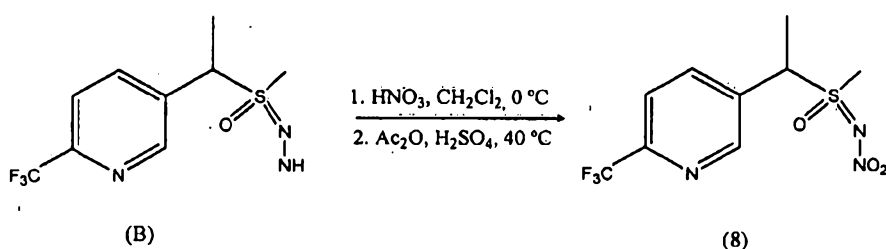
20

(B)



5 A uma solução de 5-(1-metilsulfiniletil)-2-trifluormetilpiridina (A) (600 mg, 2,5 mmols) em CHCl_3 (5 mL) a 0°C foi adicionada azida de sódio (260 mg, 4,0 mmols) e H_2SO_4 (1 mL). A reação foi aquecida até 55°C até que evolução de gás fosse observada, a seguir, ela foi resfriada novamente até temperatura ambiente de um dia para o outro. O líquido foi decantado em um frasco separado e o xarope residual foi dissolvido em H_2O , alcalinizado com Na_2CO_3 e extraído com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia rápida para produzir 5-[1-(metilsulfonylimido)etil]-2-trifluormetilpiridina (B) como um óleo amarelo (130 mg, 20 por cento) e uma mistura ~ 1:1 de diastereoisômeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de diastereoisômero) 8,8 (d, 2H), 8,0 (dd, 2H), 7,8 (d, 2H), 4,4 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,8 (m, 6H); LC-MS (ELSD): massa calcd para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}]^+$, 252. Encontrado 252.

(C)



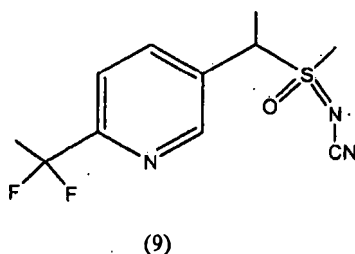
15

A uma solução de 5-[1-(metilsulfonylimido)etil]-2-trifluormetilpiridina (B) (100 mg, 0,4 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) a 0°C foi adicionado HNO_3 (16 μL , 0,4 mmol) gota a gota. À suspensão resultante foi adicionado anidrido acético (750 μL) e H_2SO_4 concentrado (5 μL) e a mistura foi aquecida a 40°C . A suspensão lentamente tornou-se homogênea durante 15 min. O solvente foi a seguir removido e o resíduo bruto foi dissolvido em H_2O . Na_2CO_3 sólido foi adicionado até pH 8 ser atingido, e a fase a-

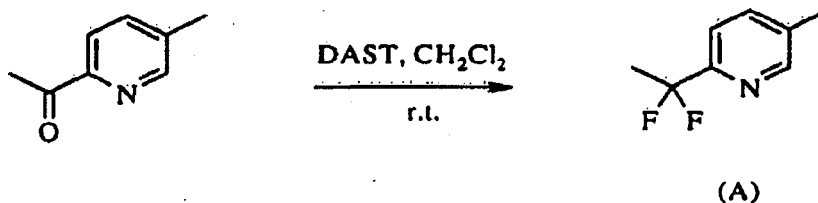
20

quosa foi extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secas em Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia rápida para produzir 2-trifluormetil-5-(1-{metil(óxido)-[óxido(oxo)hidrazono]- λ^4 -sulfanil}etil)piridina (8) como um óleo amarelo (22 mg, 19 por cento) e uma mistura 1:1 de diastereoisômeros. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (mistura de diastereoisômeros) 8,8 (d, 2H), 8,1 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 5,1 (q, 1H), 5,0 (q, 1H), 3,3 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,0 (m, 6H); LC-MS (ELSD): massa calcd para $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 298. Encontrado 298.

Exemplo VIII. Preparação de [6-(1,1-difluoretil)piridin-3-il]etil(metil)-óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (9).



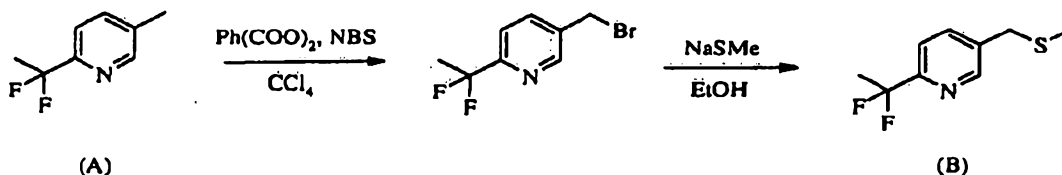
(A)



A uma solução de 5-metil-2-acetilpiridina (9,9 g, 73,3 mmols) em peneiras moleculares - CH_2Cl_2 seco (150 mL) foi adicionado dietilaminossulfonitrifluoreto (DAST) (25,8 g, 260 mmols) em temperatura ambiente, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Mais DAST (12 g, 74 mmols) foi adicionado e a reação continuou por mais dois dias depois do que DAST adicional (3,8 g, 23 mmols) foi adicionado e a reação continuou por mais 3 dias. Após a reação ter sido extinta lentamente com NaHCO_3 saturado a 0°C , a fase orgânica foi separada, seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica-gel eluído com 8% de EtOAc em hexano para produzir 3,91 g de 2-(1,1-difluoretil)-5-metilpiridina (A) como um óleo amarronzado-claro com 34 por cento de ren-

dimento. GC-MS: massa calcd para $C_8H_9F_2N[M]^+$ 157. Encontrado 157.

(B)

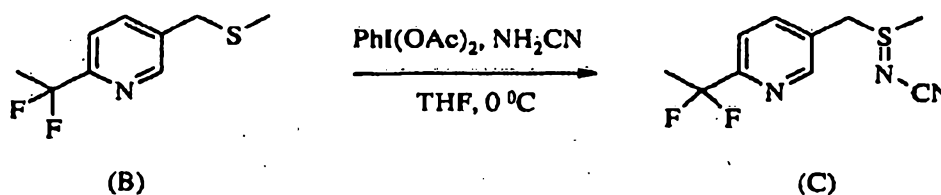


(A)

(B)

Uma mistura de 2-(1,1-difluoretil)-5-metilpiridina (A) (2,0 g, 12,7 mmols), N-bromossuccinimida (2,2 g, 12,7 mmols) e peróxido de benzoíla (0,15 g, 0,63 mmol) em tetracloreto de carbono (100 mL) foi submetida a refluxo de um dia para o outro. Depois de o sólido ter sido removido por filtração, o filtrado foi concentrado. O resíduo foi redissolvido em etanol (40 mL) e tiometóxido de sódio (1,33 g, 19 mmols) foi adicionado em temperatura ambiente e agitado por 3 h. O solvente foi removido sob pressão reduzida e a mistura remanescente foi dissolvida em CH_2Cl_2 e água. Após a separação, a camada orgânica foi seca em Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O produto bruto 2-(1,1-difluoretil)-5-metiltiometilpiridina (B) foi 94 por cento puro em GC/MS, que foi usado diretamente na reação seguinte sem purificação adicional. GC-MS: massa calcd para $C_9H_{11}F_2NS [M]^+$ 203. Encontrado 203.

(C)



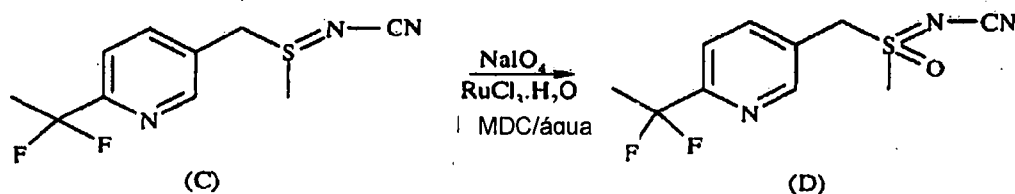
(B)

(C)

A uma solução agitada de 2-(1,1-difluoretil)-5-metiltiometilpiridina (B) (1,22 g 6,0 mmols) e cianamida (0,25 g, 6,0 mmols) em THF (7 mL) esfriada até $0^\circ C$ foi adicionado diacetato de iodobenzeno (1,93 g, 6,0 mmols) em uma porção e a mistura resultante foi agitada a $0^\circ C$ durante 1 h e, a seguir, em temperatura ambiente por 2 h. O solvente foi removido *in vacuo* e a mistura resultante foi purificada em sílica-gel usando 60 por cento de acetona em hexano (v/v) para produzir 1,22 g de [(6-(1,1-difluoretil)piridin-3-il)metil](metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) (84 por cento de rendimento) como um óleo amarronzado que se transformou em um sólido.

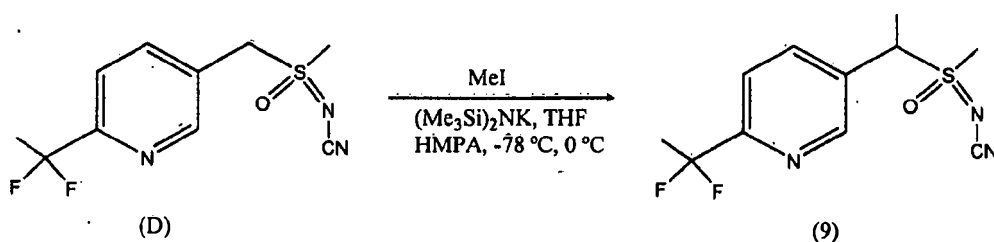
do amarronzado depois de ficar no refrigerado de um dia para o outro. LC-MS: massa calcd para $C_{10}H_{11}F_2N_3S$ $[M]^+$ 243,28. Encontrado $[M+1]^+$ 244,11.

(D)



5 A um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com agitador magnético, funil de adição e termômetro foi carregado periodato de sódio (0,95 g, 4,44 mmols) e água (12 mL). Após o sólido ter se dissolvido, 15 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado seguido de hidrato de tricloreto de rutênio (0,033 g, 0,15 mmol). [(6-(1,1-difluoretilpiridin-3-il)metil)(metil)- λ^4 -sulfanilidenocianamida (C) (0,72 g, 2,96 mmols) dissolvida em 5 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada gota a gota durante um período de 30 min. A mistura foi agitada rapidamente em temperatura ambiente por 1,5 h e, em seguida, filtrada em papel de filtro para remover certas substâncias insolúveis. A mistura foi a seguir separada em um funil de separação após acetato de etila ter sido adicionado para facilitar a separação. A fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 duas vezes. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos em Na_2SO_4 seco, filtrados, concentrados e brevemente purificados em sílica-gel com 70 por cento de acetona em hexano para produzir 0,652 g do produto desejado [(6-(1,1-difluoretilpiridin-3-il)metil)(metil)-óxido λ^4 -sulfanildecianamida (D) como um sólido branco em 87 por cento de rendimento. LC-MS: massa calcd para $C_{10}H_{11}F_2N_3OS$ $[M]^+$ 259,28 Encontrado $[M+1]^+$ 260,02.

(E)



A uma solução de λ^4 -sulfanilidenocianamida de [(6-(1,1-

difluoretilpiridin-3-il)metil](metil)-óxido (D) (0,55 g, 2,0 mmols) e HMPA (0,09 mL, 0,55 mmol) em 20 mL de THF anidro foi adicionada bis(trimetilsilil)amida de potássio a 0,5 M em tolueno (4,4 mL, 2,2 mmols) a -78°C gota a gota. Após 45 min, iodometano (0,14 mL, 2,2 mmols) foi adicionado em uma porção através de uma seringa. Dez minutos depois, a temperatura foi deixada subir até 0°C e a mistura continuou a agitar por 1,5 h. A reação foi extinta com NH₄Cl aquoso saturado, diluída com salmoura, extraída uma vez cada com EtOAc e CH₂Cl₂. A camada orgânica combinada foi seca em Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para produzir 0,15 g da [6-(1,1-difluoretil)piridin-3-il)etil](metil) óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida desejada (9) com 26 por cento de rendimento. LC-MS: massa calcd para C₁₁H₁₃F₂N₃OS [M]⁺ 273,31. Encontrado [M+1]⁺ 274,21.

Detalhes adicionais sobre os exemplos I-VIII e outros compostos relacionados são fornecidos na Publicação do Pedido de Patente US 2007/0203191 A1, os conteúdos da qual sendo incorporados neste documento por referência na sua totalidade.

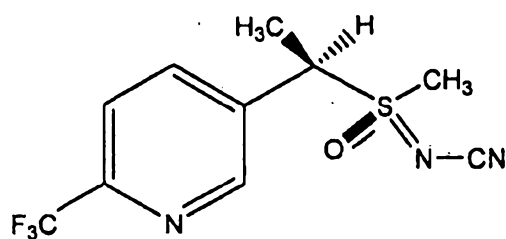
Deve-se notar que as composições da presente invenção podem incluir compostos que podem existir como um ou mais estereoisômeros.

Os vários estereoisômeros incluem isômeros geométricos, diastereoisômeros e enantiômeros. Assim, as composições da presente invenção podem incluir compostos de misturas racêmicas, estereoisômeros individuais e misturas opticamente ativas. Será notado pelos versados na técnica que um estereoisômero pode ser mais ativo que os outros. Estereoisômeros individuais e misturas opticamente ativas podem ser obtidos por procedimentos seletivos sintéticos, por procedimentos sintéticos convencionais usando materiais de partida separados ou por procedimentos de resolução convencionais.

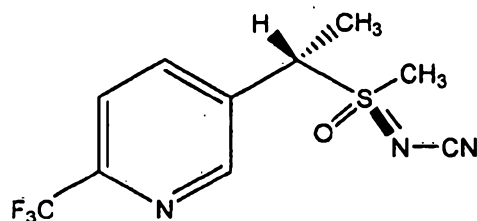
Como um exemplo mais particular em relação aos estereoisômeros, o composto {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il)etil](metil)óxido-λ⁴-sulfanilidenocianamida descrito no exemplo I inclui quatro estereoisômeros separados. Estes quatro estereoisômeros definem dois pares de diastereoisômeros

que, para efeitos deste documento, são rotulados como grupos de diastereoisômero A e B. O grupo de diastereoisômero A é definido por {(R)-1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (A¹) e {(S)-1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (A²) conforme representado abaixo.

Diastereoisômero, Grupo A

A¹

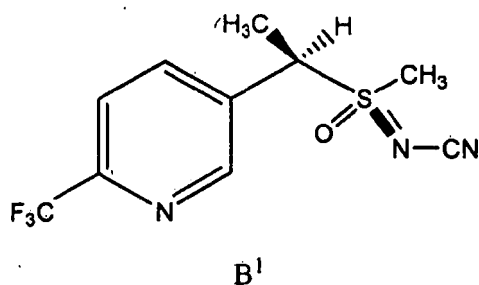
{(R)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (A¹)

A²

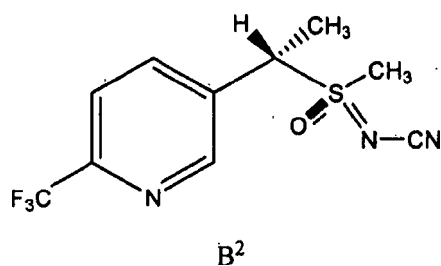
{(S)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (A²)

O diastereoisômero do grupo B é definido por {(R)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B¹) e {(S)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B²), conforme representado abaixo.

Diastereoisômero, Grupo B



{(R)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(S)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B¹)



{(S)-1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}-(R)-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida (B²)

5

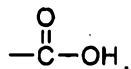
Após a síntese inicial do composto {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida, os grupos diastereoisoméricos (A) e (B) estão presentes em uma mistura de aproximadamente 1:2. No entanto, foi descoberto que uma conversão ocorre entre os grupos diastereoisoméricos (A) e (B) ao longo do tempo. Por exemplo, conforme estabelecido no exemplo IX abaixo, a presença do grupo diastereoisomérico A aumenta significativamente como resultado da exposição a temperaturas aumentadas ao longo do tempo, podendo apresentar problemas de estabilidade química e física no que diz respeito às composições, incluindo o composto {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida.

15

Já foi surpreendentemente verificado que a adição de pequenas quantidades de um ou mais ácidos orgânicos ou os sais dos mesmos a um composto de acordo com a fórmula (I) substancialmente estabiliza a razão entre estereoisômeros do composto. Em uma forma, a adição de ácido orgânico mantém a razão entre dois pares de diastereoisômeros. De uma forma particular, o ácido orgânico inclui pelo menos um grupo ácido carboxílico funcional. Como usado aqui, "grupo ácido carboxílico funcional" refere-

20

se a um grupo funcional tendo a fórmula estrutural



Exemplos de ácidos orgânicos com pelo menos um grupo ácido carboxílico funcional incluem ácidos carboxílicos, ácido fórmico, ácido acético, ácido esteárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido acrílico, ácido oleico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido ftálico, ácido malônico, ácido metacrílico, ácido oxálico, ácido isocítrico, ácido crotônico, ácido glicérico, ácido p-toluico, ácido propánoico, ácido heptanoico, ácido butanoico, ácido tartrônico, ácido nitroacético, ácido cianoacético, ácido metoxiacético, ácido fluoracético, ácido cloroacético, ácido bromoacético, ácido dicloroacético, ácido glutárico, ácido tricloroacético, ácido málico, ácido hexanoico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido aconítico, ácido tricarbálico e ácido gálico. Em outra modalidade, o ácido orgânico inclui três grupos de ácido carboxílico funcionais. Exemplos de ácidos orgânicos com três grupos de ácido carboxílico incluem o ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido trimelítico, ácido trimésico, ácido tricarbálico, ácido aconítico e misturas dos mesmos.

Conforme utilizado aqui, o "sal" de um ácido orgânico refere-se a um composto em que o hidrogênio do ácido é substituído por um metal ou seus equivalentes, mantendo a mesma porção orgânica que o ácido orgânico. Exemplos de metais que podem ser encontrados nos sais incluem, mas não estão limitados, a potássio, sódio, lítio, cálcio e alumínio. De uma forma particular, o sal é um sal de citrato de ácido cítrico. Exemplos não limitantes de sais de citrato incluem o citrato de sódio, di-hidrato de citrato trissódico, di-hidrato de citrato de sódio, citrato de potássio, citrato de lítio e misturas dos mesmos. Em outra forma, o sal é um sal de hidrogenoftalato de potássio de ácido ftálico. Ainda assim, é previsto que o sal pode também ser fornecido em uma ou mais formas alternativas.

Em uma modalidade, uma composição inclui um composto ou uma mistura de compostos de acordo com a fórmula (I) e um ácido orgânico ou um sal do mesmo. Em uma forma, a composição inclui uma razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou

seu sal, de cerca de 300:1 até cerca de 10:1. Em outra forma, a razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou seu sal é de cerca de 280:1 até cerca de 20:1. Em ainda outra forma, a razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou sal do mesmo é de cerca de 260:1 até cerca de 30:1. Em outra forma, a razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou sal do mesmo é de cerca de 250:1 até cerca de 40:1. Em outra forma, a razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou sal do mesmo é de cerca de 245:1 até cerca de 45:1. Em ainda uma outra forma, a razão, em peso, entre o composto de acordo com a fórmula (I) e o ácido orgânico ou sal do mesmo é de cerca de 240:1 até cerca de 48:1.

Em outra modalidade, um método inclui o fornecimento de uma composição que inclui um composto de acordo com a fórmula (I) em uma mistura isomérica. Mais particularmente, a mistura isomérica é definida por dois pares de diastereoisômeros. Em uma forma dessa modalidade, os dois pares de diastereoisômeros estão presentes em uma proporção de cerca de 2:1. Entretanto, valores alternativos para a razão entre os diastereoisômeros são contemplados. Por exemplo, os dois pares de diastereoisômeros podem estar presentes em uma razão de cerca de 1:4 até cerca de 12:1, de cerca de 1:2 até cerca de 8:1, ou de cerca de 1:1 até cerca de 4:1. O método inclui ainda a adição de um ácido orgânico ou um sal do mesmo para a composição. Em um aspecto desta modalidade, a adição de ácido orgânico ou sal do mesmo à composição substancialmente mantém a razão entre os dois pares de diastereoisômeros por um período de tempo. Exemplos não limitativos do período de tempo que a razão é mantida podem ser de pelo menos duas semanas, pelo menos um mês, pelo menos três meses, pelo menos seis meses ou pelo menos 12 meses ou mais. Entretanto, valores alternativos para o período de tempo que a razão é mantida são contemplados. Em outro aspecto desta modalidade, a razão entre os dois pares de diastereoisômeros é substancialmente mantida por pelo menos duas semanas, quando a composição está na presença de temperaturas acima da temperatura ambiente,

que como aqui utilizado, significa entre 18 e 28 °C. Como um exemplo não limitador, a temperatura acima da temperatura ambiente está na faixa de 50 a 60 °C, embora faixas alternativas sejam contempladas para a temperatura acima da temperatura ambiente, bem como o período de tempo em que as razões são mantidas.

As composições desta invenção também podem ser fornecidas com um veículo inerte fitologicamente aceitável na forma de borrifos, tratamentos tópicos, géis, revestimentos de sementes, microencapsulações, absorção sistêmica, iscas, etiquetas de orelha, bolos, nebulizadores, aerossóis fumigantes, poeiras e muitos outros. Tipicamente, as formulações são aplicadas como suspensões aquosas ou emulsões. Essas suspensões ou emulsões são produzidas a partir de formulações solúveis em água, suspensivas em água ou emulsificáveis, que são (1) sólidos, normalmente conhecidos como pós molháveis ou em grânulos dispersáveis em água ou (2) líquidos, geralmente conhecidos como concentrados emulsificáveis, emulsões aquosas, concentrados em suspensão e água cápsulas suspensas em água contendo a composição. Como será prontamente percebido, qualquer material para que a composição possa ser adicionada pode ser utilizado, desde que produzam a utilidade desejada sem interferência significativa com a atividade da composição como um pesticida.

Pós solúveis, que podem ser compactados, extrusados ou processados através de uma dispersão em água seguida por atomização ou aglomeração em leito fluidizado para formar grânulos dispersáveis em água compreendem uma mistura íntima da composição, um veículo inerte e tensoativos. A concentração da composição no pó molhável é geralmente de 10 por cento a 90 por cento em peso com base no peso total do pó molhável, mais preferivelmente de 25 por cento em peso até 75 por cento em peso. Na preparação de formulações de pó molhável, a composição pode ser combinada com qualquer sólido finamente dividido, como profilita, talco, giz, gesso, terra Fuller, bentonita, atapulgita, amido, caseína, glúten, argilas de montmorilonita, terras diatomáceas, silicatos purificados ou similares. Em tais operações, o veículo finamente dividido e os tensoativos são geralmente

misturados com a composição e moidos.

Concentrados emulsificáveis da composição compreendem uma concentração conveniente, como de 5 por cento em peso até 75 por cento em peso da composição, em um líquido apropriado com base no peso total do concentrado. A composição é dissolvida em um veículo inerte, que pode ser água, um solvente miscível em água, um solvente imiscível em água ou uma mistura dos mesmos e emulsificantes. Os concentrados podem ser diluídos com água e óleo para formar misturas de pulverização na forma de emulsões óleo-em-água. Solventes orgânicos úteis incluem aromáticos, especialmente as porções naftalênicas e olefinicas de alto ponto de ebulição do petróleo como nafta aromática pesada. Outros solventes orgânicos também podem ser utilizados, tais como, por exemplo, solventes terpênicos, incluindo os derivados de resina, cetonas alifáticas, tais como ciclohexanona e alcoóis complexos, tais como 2-etoxietanol.

Emulsificantes, que podem ser vantajosamente empregados aqui, podem ser prontamente determinados pelos versados na técnica e incluem vários emulsificantes não iônicos, aniônicos, catiônicos e anfotéricos, ou uma mistura de dois ou mais emulsificantes. Exemplos de emulsificantes não iônicos úteis na preparação dos concentrados emulsificáveis incluem os éteres de polialquilenoglicol e produtos de condensação de alquila e arilfenóis, alcoóis alifáticos, aminas alifáticas ou ácidos graxos com óxido de etileno, óxidos de propileno, tais como os alquilfenóis etoxilados e ésteres carboxílicos solubilizados com o poliol ou polioalquilenos. Emulsificantes catiônicos incluem compostos de amônio quaternário e sais de aminas graxas. Emulsificantes aniônicos incluem os sais solúveis em óleo (por exemplo, cálcio) dos ácidos alquilarilsulfônicos, sais solúveis em óleo ou éteres de poliglicol sulfatados e sais apropriados de éter de poliglicol fosfatado.

Líquidos orgânicos representativos que podem ser utilizados na preparação dos concentrados emulsificáveis da composição são os líquidos aromáticos, tais como as frações de xileno, propilbenzeno; ou frações de naftaleno misturadas, óleos minerais, líquidos orgânicos aromáticos substituídos, tais como dioctilftalato; querosene; dialquilamidas de vários ácidos gra-

xos, particularmente as dimetilamidas dos glicóis graxos e derivados glicólicos, como o éter n-butílico, éter etílico ou éter metílico de dietilenoglicol, e o éter metílico de trietilenoglicol e similares. Misturas de dois ou mais líquidos orgânicos também podem ser utilizadas na preparação do concentrado emulsificável. Líquidos orgânicos preferidos incluem xileno, e frações de propilbenzeno, com frações de propilbenzeno sendo mais preferidas. Agentes emulsificantes ativos de superfície são tipicamente empregados em formulações líquidas e em uma quantidade de 0,1 a 20 por cento em peso, com base no peso combinado do agente emulsificante com a composição. As formulações compreendendo a composição da presente invenção também podem conter outros aditivos compatíveis, por exemplo, acaricidas, inseticidas, reguladores de crescimento vegetal, outros fungicidas e outros compostos biologicamente ativos usados na agricultura.

As suspensões aquosas compreendem suspensões da composição, dispersas em um veículo aquoso em uma concentração na faixa de 5 a 50 por cento em peso, com base no peso total da suspensão aquosa. As suspensões aquosas são preparadas pela mistura vigorosamente da composição da presente invenção, ou a sua solução, em um veículo compreendido de água e tensoativos escolhidos dos mesmos tipos discutidos acima. Outros componentes, tais como sais inorgânicos e gomas sintéticas ou naturais, também podem ser adicionados para aumentar a densidade e viscosidade do veículo aquoso. Exemplos de suspensões aquosas incluem suspensões de gotículas de óleo (EWs), sólidos (SCs), e cápsulas (CSs).

A composição também pode ser aplicada como formulações granulares, que são particularmente úteis em aplicações ao solo. Formulações granulares geralmente contêm de 0,5 a 10% em peso, com base no peso total da formulação granulada da composição, dispersa em um veículo inerte, que consiste inteiramente ou em grande parte em material inerte grosseiramente dividido, tal como atapulgita, bentonita, diatomita, argila ou substância similar de baixo custo. Tais formulações são geralmente preparadas por diluição da composição em um solvente adequado e aplicação desta em um veículo granular que tenha sido pré-formado até o tamanho de

partícula adequado, na faixa de 0,5 a 3 mm. Um solvente adequado é um solvente em que o composto é substancialmente ou completamente solúvel. Tais formulações também podem ser preparadas fazendo uma massa ou pasta do veículo e a composição e o solvente, e quebrando e secando para obter a partícula granular desejada.

A composição da presente invenção também pode ser aplicada como um grânulo dispersível em água, ou formulação fluida seca. Grânulos dispersíveis em água geralmente contêm de 10 a 70 por cento da composição, com base no peso total da formulação. Tais formulações são tipicamente obtidas através de mistura e/ou pulverização da mistura em um veículo com a adição de um agente dispersante e/ou molhante, e pela combinação com água para formar uma mistura adequada para processamento adicional utilizando tecnologias de granulação bem conhecidas, como granulação em tacho, extrusão, atomização, aglomeração em leito fluidizado, e similares.

Pós contendo a composição podem ser preparados misturando intimamente a composição com um veículo agrícola pulverulento adequado, como, por exemplo, argila de caulim, rocha vulcânica triturada e similares. Pós podem conter adequadamente de 1 a 10% em peso da composição, com base no peso total do pó. Pós também podem ser preparados por impregnação da composição em um veículo de uma forma semelhante àquela descrita acima para os grânulos.

As formulações da presente invenção podem adicionalmente conter tensoativos adjuvantes para aumentar a deposição, molhamento e penetração da composição na safra e organismo-alvo. Estes tensoativos adjuvantes podem, opcionalmente, ser empregados como um componente da formulação ou como uma mistura de tanque. A quantidade de tensoativo adjuvante irá tipicamente variar de 0,01 a 1,0 por cento em volume, com base no volume do spray de água, de preferência de 0,05 a 0,5 por cento em volume. Tensoativos adjuvantes adequados incluem, mas não estão limitados, a nonilfenóis etoxilados, alcoóis etoxilados sintéticos ou naturais, sais dos ésteres ou ácidos sulfossuccínicos, organossilicones etoxilados, aminas graxas etoxiladas e misturas de tensoativos com óleos minerais ou vegetais.

Exemplo IX. Estabilidade da composição, incluindo {1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida.

5 Uma composição (i) tendo um volume total de 1 litro (~ 1100 g de peso total) foi preparada primeiro pela adição de água deionizada a um béquer limpo equipado com um agitador mecânico. Os seguintes ingredien-
tes foram a seguir adicionados ao béquer, sem ser em particular, sob contí-
nua agitação: 3,5 g de Agnique® DFM 112S, um desespumante à base de
silício disponível comercialmente junto a Cognis Group, com sede em Mo-
nheim, na Alemanha; 20 g de Tersperse® 2500, um tensoativo polimérico
10 comercialmente disponível junto a Huntsman Performance Products, 10003
Woodloch Forest Drive, The Woodlands, TX 77380; 30 g de Morwet® D-360,
um tensoativo comercialmente disponível junto a Akzo Nobel Surfactants,
525 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 20 g de Ethylan® NS 500 LQ, um
tensoativo comercialmente disponível junto a Akzo Nobel Surfactants, 525
15 W. Van Buren St., Chicago, IL 60607; 40 g de propilenoglicol; 1 g de Proxel®
GXL, uma solução microbiostática comercialmente disponível junto a Arch
Chemicals, Inc., 1955 Lake Drive, Suite 100, Smyrna, GA 30080. 240 g de
{1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida fo-
ram a seguir adicionados ao béquer, seguidos pela adição de 10 g de Avi-
20 cel® CL-611, um estabilizador comercialmente disponível junto a FMC Bio-
Polymer, 1735 Market Street, Filadélfia, PA 19103, e 2 g de Kelzan, uma
goma xantana comercialmente disponível junto a CP Kelco, 1000 Parkwood
Circle, Suite 1000, Atlanta, GA 30339. Os ingredientes foram agitados até
25 uma mistura homogênea foi obtida. A mistura foi a seguir moída com um
moinho de conta até um tamanho médio de partícula de 3 a 5 μ M.

A formulação final da composição (i) é estabelecida na tabela 1.

Tabela 1

Composição (i)

Ingredientes	g/L
{1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida	240
Agnique® DFM 112S	3,5
Avicel® CL-611	10
Tersperse® 2500	20
Morwet® D-360	30
Ethylan® NS 500 LQ	20
Propilenoglicol	40
Proxel® GXL	1
Kelzan®	2
Água	O restante

5 Duas amostras de 20 mL da composição (i) foram coletadas individualmente e armazenadas em temperatura ambiente e a 54°C por um período de duas semanas em um pote de vidro vedado de 29, 57 l (1 oz). Depois de duas semanas, as amostras foram coletadas e analisadas por cromatografia para medir a razão entre os grupos de diastereoisômero A e B de {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il] etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida na composição (i). Os resultados da análise cromatográfica são fornecidos na tabela 2.

Tabela 2

Razões de diastereoisômeros de {1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}-(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida na composição (i) depois de duas semanas de armazenamento.

Grupo diastereoisomérico	Temperatura ambiente, %	54°C, %
A	37,7	98,5
B	62,3	1,5

15 Exemplo X: Estabilidade das composições incluindo {1-[6-(trifluormetil)piridina-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida e um ácido orgânico ou um sal do mesmo.

Composições (ii) - (xii), cada uma tendo um volume total de 1 litro (~ 1.100 g) foram preparadas individualmente na forma estabelecida

acima em relação ao exemplo IX. Cada uma das composições (ii) - (xii) incluiu os ingredientes da composição (i) e, com a exceção da água, cada ingrediente foi fornecido na mesma quantidade. Ao contrário da preparação da composição (i), no entanto, uma pequena quantidade de um ácido orgânico ou de um sal de ácido orgânico foi adicionada em cada uma das composições (ii) - (xii) antes de 240 g de {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida, 10 g de Avicel® CL-611 e 2 g de Kelzan serem adicionados. As formulações finais das composições (ii) - (xii) estão definidas na tabela 3, com os ácidos orgânicos/sais específicos e a quantidade dos mesmos para cada uma das composições (ii) - (xii) sendo estabelecidas na tabela 4.

Tabela 3

Composições (ii) - (xii)

Ingredientes	g/L
{1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida	240
Agnique® DFM 112S	3,5
Avicel® CL-611	10
Tersperse® 2500	20
Morwet® D-360	30
Ethylan® NS 500 LQ	20
Propilenoglicol	40
Proxel® GXL	1
Kelzan®	2
Ácido orgânico/Sal	**
Água	O restante

Tabela 4

Ácidos orgânicos/sais das composições (ii) - (xii)

Composição	Ácido orgânico/sal	g/L
ii	Ácido cítrico	1
iii	Ácido cítrico	2
iv	Ácido cítrico	5
v	Hidrogeno ftalato de potássio	1
vi	Hidrogeno ftalato de potássio	5
vii	Ácido DL-málico	1,3

Composição	Ácido orgânico/sal	g/L
viii	Ácido tartárico	1,5
ix	Ácido maleico	1,2
x	Ácido malônico	1
xi	Ácido láctico	1
xii	Ácido succínico	1,2

5 Duas amostras de 20 mL de cada uma das composições (ii) - (xii) foram coletadas e armazenadas individualmente a 5°C e 54°C por um período de duas semanas em potes de vidro vedados de 29,57 l (1 oz). Depois de duas semanas, as amostras foram coletadas e analisadas por cromatografia para medir a razão entre os grupos diastereoisoméricos A e B de {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida nas composições (ii) - (xii). Os resultados da análise cromatográfica são apresentados na tabela 5, que também indicam o pH de cada composição e a porcentagem em peso, com base no peso total da respectiva composição, do composto {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida.

Tabela 5

Composição	5°C, 2 semanas				54°C, 2 semanas			
	A%	B%	pH	Ensaio total, % em p/p	A%	B%	pH	Ensaio total, % em p/p
ii	33,9	66,1	4,15	22,3	36,8	63,4	4,22	21,9
iii	37,4	62,6	3,90	22,5	38,9	61,1	3,80	22,5
iv	33,9	66,1	3,28	22,1	34,4	65,6	3,37	21,6
v	34,0	66,0	4,56	21,9	46,6	53,4	4,88	21,6
vi	33,9	66,1	4,59	21,6	41,8	58,2	4,62	21,3
vii	37,4	62,6	3,99	22,4	39,0	61,0	3,86	22,5
viii	37,4	62,6	3,73	22,5	38,4	61,6	3,65	22,4
ix	37,4	62,6	3,77	22,4	38,9	61,1	3,80	22,4
x	37,4	62,6	3,91	22,4	39,2	60,8	3,91	22,7
xi	37,4	62,6	4,38	22,6	42,5	57,5	4,32	22,6
xii	37,4	62,6	4,39	22,5	41,7	58,3	4,29	22,6

15 Deve-se observar que os exemplos acima são para fins ilustrativos e não devem ser interpretados como sendo considerados como limitan-

tes da invenção descrita neste documento apenas para as modalidades descritas nesses exemplos. Por exemplo, é contemplado que o composto {1-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]etil}(metil)óxido- λ^4 -sulfanilidenocianamida nas composições (ii) - (xii) poderia ser substituído com um ou uma mistura de compostos de acordo com a fórmula (I) ou com um ácido orgânico alternativo ou sal do mesmo. Do mesmo modo, é contemplado que as composições poderiam ser preparadas com um ou mais coingredientes, além de o no lugar daqueles fornecidos nos exemplos.

Utilidade Inseticida

As composições descritas neste documento são úteis para o controle de invertebrados, incluindo insetos. Portanto, a presente invenção também é dirigida a um método para inibir um inseto que compreende aplicar uma quantidade inibidora de insetos da composição a um local do inseto, à área a ser protegida, ou diretamente sobre o inseto a ser controlado. As composições da invenção podem também ser utilizadas para controle de outras pragas de invertebrados, como ácaros e oidenematoides.

O "local" de insetos ou outras pragas é um termo usado neste documento para se referir ao ambiente em que os insetos ou outras pragas vivem ou onde seus ovos estão presentes, incluindo o ar ao seu redor, a comida que comem, ou objetos que entram em contato. Por exemplo, os insetos que comem, danificam ou entram em contato com plantas comestíveis, de mercadoria, ornamentais, de grama ou pasto podem ser controlados através da aplicação das composições à semente da planta antes do plantio, à muda, ou o corte que é plantado, às folhas, caules, frutos, grãos e/ou raízes, ou ao solo ou outro meio de crescimento antes ou depois da safra ser plantada. Proteção dessas plantas contra doenças causadas por vírus, fungo ou bactéria também pode ser obtida indiretamente através do controle de pragas que se alimentam de seiva, como mosca branca, saltador vegetal, afídeo e *Tetranychidae*. Tais plantas incluem aquelas que são criadas através de métodos convencionais e que são geneticamente modificadas por meio da biotecnologia moderna para ganhar resistência a insetos, resistência a herbicidas, melhoria de nutrição e/ou quaisquer outras características

benéficas.

É contemplado que as composições também podem ser úteis para proteger os tecidos, papel, grãos armazenados, sementes e outros gêneros alimentícios, casas e outros edifícios que podem ser ocupados por seres humanos e/ou animais de companhia, de fazenda, rancho, zoológico ou outros, por aplicação de uma composição ativa a ou perto de tais objetos. Os animais domésticos, prédios ou os seres humanos podem ser protegidos com as composições pelo controle de invertebrados e/ou pragas nematoides que são parasíticas ou que são capazes de transmitir doenças infecciosas. Tais pragas incluem, por exemplo, larvas, carrapatos, piolhos, mosquitos, moscas, pulgas e vermes. Aplicações não agronômicas também incluem o controle de pragas invertebradas em florestas, em jardins, ao longo dos lados da estrada e no lado direito de passagem da ferrovia.

O termo "inibindo um inseto" refere-se a uma diminuição no número de insetos vivos, ou uma diminuição no número de ovos do inseto viável. A extensão da redução conseguida por uma composição depende, naturalmente, da taxa de aplicação da composição, da composição particular utilizada e das espécies de insetos-alvo. Pelo menos uma quantidade inativadora deve ser usada. O termo "quantidade inativadora de inseto" é usado para descrever a quantidade, que é suficiente para causar uma redução mensurável na população de insetos tratada. Geralmente uma quantidade na faixa de cerca de 1 a cerca de 1000 ppm em peso de composto ativo é utilizada. Por exemplo, insetos ou outras pragas que podem ser inibidas incluem, mas não estão limitadas, a:

Lepidoptera — *Heliothis* spp., *Helicoverpa* spp., *Spodoptera* spp., *Mythimna unipuncta*, *Agrotis ipsilon*, *Earias* spp., *Euxoa auxiliaris*, *Trichoplusia ni*, *Anticarsia gemmatalis*, *Rachiplusia nu*, *Plutella xylostella*, *Chilo* spp., *Scirpophaga incertulas*, *Sesamia inferens*, *Cnaphalocrocis medinalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Cydia pomonella*, *Carposina niponensis*, *Adoxophyes orana*, *Archips argyrospilus*, *Pandemis heparana*, *Epinotia aporema*, *Eupoecilia ambiguella*, *Lobesia botrana*, *Polychrosis viteana*, *Pectinophora gossypiella*, *Pieris rapae*, *Phyllonorycter* spp., *Leucoptera*

malifoliella, Phyllocnistis citrella

Coleoptera — *Diabrotica* spp., *Leptinotarsa decemlineata*,
Oulema oryzae, *Anthonomus grandis*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Agriotes*
 spp., *Melanotus communis*, *Popillia japonica*, *Cyclocephala* spp., *Tribolium*
 spp.

Homoptera - *Aphis* spp., *Myzus persicae*, *Rhopalosiphum* spp.,
Dysaphis plantaginea, *Toxoptera* spp., *Macrosiphum euphorbiae*,
Aulacorthum solani, *Sitobion avenae*, *Metopolophium dirhodum*, *Schizaphis*
graminum, *Brachycolus noxius*, *Nephotettix* spp., *Nilaparvata lugens*,
Sogatella furcifera, *Laodelphax striatellus*, *Bemisia tabaci*, *Trialeurodes*
vaporariorum, *Aleurodes proletella*, *Aleurothrixus floccosus*, *Quadraspidotus*
perniciosus, *Unaspis yanonensis*, *Ceroplastes rubens*, *Aonidiella aurantii*

Hemiptera - *Lygus* spp., *Eurygaster maura*, *Nezara viridula*,
Piezodorus guildingi, *Leptocorisa varicornis*, *Cimex lectularius*, *Cimex*
hemipterus

Thysanoptera - *Frankliniella* spp., *Thrips* spp., *Scirtothrips*
dorsalis

Isoptera - *Reticulitermes flavipes*, *Coptotermes formosanus*,
Reticulitermes virginicus, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes hesperus*,
Coptotermes frenchii, *Shedorhinotermes* spp., *Reticulitermes santonensis*,
Reticulitermes grassei, *Reticulitermes banyulensis*, *Reticulitermes speratus*,
Reticulitermes hageni, *Reticulitermes tibialis*, *Zootermopsis* spp., *Incisitermes*
 spp., *Marginitermes* spp., *Macrotermes* spp., *Microcerotermes* spp.,
Microtermes spp.

Diptera - *Liriomyza* spp., *Musca domestica*, *Aedes* spp., *Culex*
 spp., *Anopheles* spp., *Fannia* spp., *Stomoxys* spp.

Hymenoptera - *Iridomyrmex humilis*, *Solenopsis* spp.,
Monomorium pharaonis, *Atta* spp., *Pogonomyrmex* spp., *Camponotus* spp.,
Monomorium spp., *Tapinoma sessile*, *Tetramorium* spp., *Xylocopa* spp.,
Vespula spp., *Polistes* spp.

Mallophaga (piolho de mastigação)

Anoplura (piolho sugador) - *Pthirus pubis*, *Pediculus* spp.

Orthoptera (gafanhotos, grilos) - *Melanoplus* spp., *Locusta migratoria*, *Schistocerca gregaria*, *Grylotalpidae* (paquinhas).

Blattoidea (baratas) — *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Periplaneta americana*, *Supella longipalpa*, *Periplaneta australasiae*,
5 *Periplaneta brunnea*, *Parcoblatta pennsylvanica*, *Periplaneta fuliginosa*,
Pycnoscelus surinamensis.

Siphonaptera — *Ctenophalides* spp., *Pulex irritans*

Acari - *Tetranychus* spp., *Panonychus* spp., *Eotetranychus*
10 *carpini*, *Phyllocoptruta oleivora*, *Aculus pelekassi*, *Brevipalpus phoenicis*,
Boophilus spp., *Dermacentor variabilis*, *Rhipicephalus sanguineus*,
Amblyomma americanum, *Ixodes* spp., *Notoedres cati*, *Sarcoptes scabiei*,
Dermatophagoides spp.

Nematoda - *Dirofilaria immitis*, *Meloidogyne* spp., *Heterodera*
15 *spp.*, *Hoplolaimus columbus*, *Belonolaimus* spp., *Pratylenchus* spp.,
Rotylenchus reniformis, *Criconemella ornata*, *Ditylenchus* spp.,
Aphelenchoides besseyi, *Hirschmanniella* spp.

A quantidade real de composição a ser aplicada aos locais dos insetos e ácaros não é crítica e pode ser prontamente determinada pelos versados na técnica, tendo em conta os exemplos acima. Em geral, espera-se que concentrações de 10 ppm a 5000 ppm em peso do composto proporcionem um bom controle. Com muitos dos compostos, as concentrações de 100 a 1500 ppm serão suficientes.

O local ao qual uma composição é aplicada pode ser qualquer lugar habitado por um inseto ou ácaro, por exemplo, safras de hortaliças, árvores frutíferas e nogueiras, videiras, plantas ornamentais, animais domésticos, as superfícies interiores ou exteriores de edifícios e o solo em torno dos edifícios.

Devido à habilidade única dos ovos do inseto resistirem à ação tóxica, aplicações repetidas podem ser desejáveis para controlar as larvas recém-emergidas, como é o caso de outros inseticidas e acaricidas conhecidos.

O movimento sistêmico das composições da invenção em plan-

tas pode ser utilizado para controlar pragas em uma parte da planta pela aplicação das composições a uma parte diferente da mesma. Por exemplo, o controle de insetos que se alimentam de folhas pode ser controlado por irrigação por imersão ou aplicação no sulco, ou por tratamento da semente antes do plantio. O tratamento de sementes pode ser aplicado a todos os tipos de sementes, inclusive àquelas de cujas plantas geneticamente transformadas para expressar características especializadas irão germinar. Exemplos representativos incluem aquelas expressando proteínas tóxicas para as pragas invertebradas, tais como *Bacillus thuringiensis* ou outras proteínas inseticidas, aquelas que expressam resistência a herbicidas, como a semente "Roundup Ready®", ou aquelas com genes estrangeiros "empilhados" expressando proteínas inseticidas, resistência a herbicidas, a melhoria da nutrição e/ou quaisquer outras características benéficas.

A composição também pode ser fornecida como uma formulação de isca inseticida, incluindo atrativos e/ou estimulantes de alimentação que podem ser utilizados para aumentar a eficácia das composições contra pragas de insetos em um dispositivo como armadilha, estação de isca e similares. A formulação de isca é geralmente uma matriz de isca sólida, semissólida (incluindo gel) ou líquida incluindo os estimulantes e um ou mais inseticidas microencapsulados ou não microencapsulados em uma quantidade eficaz para agir como agentes para matar.

As composições da presente invenção são comumente aplicadas em conjunto com um ou mais outros inseticidas ou fungicidas ou herbicidas para obter o controle de uma maior variedade de pragas de doenças e ervas daninhas. Quando usadas em conjunto com outros inseticidas ou fungicidas e herbicidas, as composições presentemente reivindicadas podem ser formuladas com os demais inseticidas ou fungicidas ou herbicidas, misturadas no tanque com outros inseticidas ou fungicidas ou herbicidas, ou aplicadas sequencialmente com os demais inseticidas ou fungicidas ou herbicidas.

Alguns dos inseticidas que podem ser empregados benéficamente em combinação com as composições da presente invenção são: inse-

ticidas antibióticos, como alosamidina e turingiense; inseticidas lactona macrocíclicos como espinosad, espinetoram e espinosyns, incluindo o 21-butenil spinosyns e seus derivados; inseticidas de avermectina como abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina e selamectina; inseticidas de milbemicina como lepimectina, milbemectina, milbemicina oxima e moxidectina; inseticidas arsênicos como o arsenato de cálcio, acetoarsenito de cobre, arseniato de cobre, arseniato de chumbo, arsenito de potássio e arsenito de sódio; inseticidas biológicos como *Bacillus popilliae*, *B. sphaericus*, *B. thuringiensis subsp. aizawai*, *B. thuringiensis subsp. kurstaki*, *B. thuringiensis subsp. tenebrionis*, *Beauveria bassiana*, vírus granuloso de *Cydia pomonella granulosis*, traça de moita de abeto Douglas NPV, traça de escabiosa NPV, *Helicoverpa zea* NPV, vírus granuloso da traça de farinha indiana, *Metarhizium anisopliae*, *Nosema locustae*, *Paecilomyces fumosoroseus*, *P. lilacinus*, *Photorhabdus luminescens*, *Spodoptera exigua* NPV, fator o-ostático modulador da tripsina, *Xenorhabdus nematophilus* e *X. bovienii*; inseticidas protetores incorporados em plantas, como Cry1AB, Cry1Ac, Cry1F, Cry1a.105, Cry2Ab2, Cry3A, mir Cry3A, Cry3Bb1, Cry34, Cry35 e VIP3A; inseticidas botânicos como anabasina, azadiractina, d-limoneno, nicotina, piretrinas, cinerinas, cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II, quássia, rotenona, ryania e Sabadilla; inseticidas de carbamato como bendiocarb e carbaril; inseticidas de benzofuranilmetilcarbamato, como benfuracarb, carbofurano, carbossulfano decarbofurano e furatiocarb; inseticidas de dimetilcarbamato, dimitan, dimetilan, hiquincarb e pirimicarb; inseticidas de carbamato de oxima, tais como alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, butocarboxim, butoxicarboxim, nitrilacarb, metomila, oxamil tazimcarb, tiocarboxima, tiodicarb e tiofanox; inseticidas de fenilmetilcarbamato, como alixicarb, aminocarb, bufencarb, butacarb, carbanolato, cloetocarb, dicresila, dioxacarb, EMPC, etiofencarb, fenetacarb, fenobucarb, isoprocarb, metiocarb, metolcarb, mexacarbato, promacila, promecarb, propoxur, trimetacarb, XMC e xililcarb; inseticidas de dinitrofenol como dinex, dinoprop, dinosam e DNOC; inseticidas de flúor, tais como hexafluorsilicato de bário,

criolita, fluoreto de sódio, hexafluorsilicato de sódio e sulfuramid; inseticidas de formamidina, como amitraz, clordimeform, formetanato e formparanato; inseticidas fumigantes, como acrilonitrila, dissulfeto de carbono, tetracloreto de carbono, clorofórmio, cloropicrina, para-diclorobenzeno, 1,2-dicloropropano, formiato de etila, dibrometo de etileno, dicloreto de etileno, óxido de etileno, cianeto de hidrogênio, iodometano, brometo de metila, metilclorofórmio, cloreto de metileno, naftaleno, fosfina, fluoreto de sulfurila e tetracloroetano; inseticidas inorgânicos, como bórax, polissulfeto de cálcio, oleato de cobre, cloreto mercurioso, tiocianato de potássio e tiocianato de sódio; inibidores da síntese de quitina, como bistrifluron, buprofezin, clorfluazurom, ciromazina, diflubenzuron, flucicloxirom, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, penfluron, teflubenzuron e triflumuron; miméticos do hormônio juvenil, como epofenonano, fenoxicarb, hidropreno, quinopreno, metopreno, piriproxifem e tripreno; hormônios juvenis, como hormônio juvenil I, hormônio juvenil II e hormônio juvenil III; agonistas do hormônio de mudas, como cromafenozida, halofenozida, metoxifenozida e tebufenozida; hormônios de mudas como α -ecdisona e ecdisterona; inibidores de mudas, como diofenolan; precocenos como precoceno I, precoceno II e precoceno III; reguladores de crescimento de insetos não classificados, como diciclanila; inseticidas análogos de nereistoxina como bensultap, cartap, tiociclam e tiosultap; inseticidas nicotinoides tais como flonicamida; inseticidas de nitroguanidina como clotianidina, dinotefuran, imidacloprid e tiametoxam; inseticidas de nitrometileno, como nitenpiram e nitiazina; inseticidas de piridilmetilamina, como acetamiprid, imidacloprid e tiacloprid; inseticidas organoclorados como o bromo-DDT, canfeclor, DDT, pp'- DDT, etil-DDD, HCH, gama-HCH, lindano, metoxiclor, pentaclorofenol e TDE; inseticidas de ciclodienos como aldrin, bromociclen, clorbiciclen, clordecona, clordano, dieldrin, Dilor, endossulfan, endrin, HEOD, heptacloro, HHDN, isobenzan, kelevan, isodrina e mirex; inseticidas de organofosato, como bromfenvinfos, clorfenvinfos, crotoxfos, diclorvos, dicrotofos, dimetilvinfos, fospirato, heptenofos, metocrotofos, mevinfos, monocrotofos, naledo, naftalofos, fosfamidon,

propafos, TEPP e tetraclorvinfos; inseticidas de organotiofosfato, como dioxabenzofos, fosmetilan e fentoato; inseticidas de organotiofosato alifático, como acetion, amiton, cadusafos, cloretoxifos, clormefos, demefion, demefion-O, demefion-S, demeton, demeton-S, demeton-S, metildemeto, demeton-O-metila, demeton-S-metila, demeton-S metilsulfon, dissulfotom, etiom, etoprofos, PSP, isotioato, malation, metacrifos, oxidemeton-metila, oxideprofos, oxidissulfoton, forato, sulfotep, terbufos e tiometon; inseticidas de organotiofosfato de amida alifática como amidition, ciantoato, dimetoato, etoato-metila, formotion, mecarbam, sofamida, ometoato, protoato e vamido-
tion; inseticidas de oxima organotiofosfato, como clorfoxim, foxim e foxim-
metila; inseticidas de organotiofosfato heterocíclicos, tais como azametifos, cumafos, cumitoato, dioxation, endotion, menazon, morfotion, fosalona, piraclufos, piridafention e quinotion; inseticidas de benzotiopirano organotiofosfato, como diticrofos e ticrofos; inseticidas de isoindol organotiofosfato, como azinfos-etila e azinfos-metila; inseticidas de isoindol organotiofosfato, como dialifos e fosmet; inseticidas de isoxazol organotiofosfato, como Isoxation e zolaprofos; inseticidas de pirazolopirimidina organotiofosfato, como clorprazofos e pirazofos; inseticidas de piridina organotiofosfato, como clorpirifos e clorpirifos-metila; inseticidas de pirimidina organotiofosfato, como butatiofos, diazinon, etrimfos, lirimfos, pirimifos-etila, pirimifos-metila, primidofos, pirimitato e tebupirimfos; inseticidas quinoxalina organotiofosfato, tais como quinalfos e metil quinalfos; inseticidas de tiadiazol organotiofosfato, como atidation, litidation, metidation e protidation; inseticidas de organotiofosfato de triazol, como azotoato, bromofos, bromofos-etila, carbofenotion, clortiofos, cianofos, citioato, dicapton, diclofention, etafos, famfur, fenclorfos, fensulfotion fenitroton, fention, etil fention, heterofos, jodfenfos, mesulfenfos, paratiom, metil-paration, fencapton, fosniclor, profenofos, protiofos, sulprofos, temnefos, triclormetafos-3 e trifenofos; inseticidas de fosfloiato como butonato e triclorfon; inseticidas de fosonoioato, como mecarfon; inseticidas de etilfosplionotioato fenila, como fonofos e tricloronat; inseticidas fenilfosfonotioato de fenila, como cianofenfos, EPN e leptofos; inseticidas de

fosforoamidato, como crufomato, fenamifos, fostietan, mefosfolan, fosfolan e pirimetafos; inseticidas de fosforoamidotioato, como acefato, isocarbofos, isofenfos, metamidofos e propetamfos; inseticidas de fosforodiamida, como dimefox, mazidox, mipafox e schradan; inseticidas de oxadiazina como indoxacarb; inseticidas de ftalimida como dialifos, fosmet e tetrametrina; inseticidas de pirazol como acetoprol, etiprol, fipronila, pirafloprol, piriprolo, tebufenpirad, tolfenpirad e vaniliprolo; inseticidas de éster piretroide como acrinatrina, aletrina, bioaletrina, bartrina, bifentrina, bioetanometrino, cicletrina, cicloprotrina, beta-ciflutrina, cialotrino, gama-cialotrino, lambda-cialotrino, cipermetrina, alfa-cipermetrina, beta-cipermetrina, teta-cipermetrina, zeta-cipermetrina, cifenotrino, deltametrino, dimeflutrina, dimetrino, empentrino, fenflutrina, fenpiritrino, fempropatrino, fenvalerato, esfenvalerato, flucitrinato, fluvalinato, tau-fluvalinato, furetrino, imiprotrino, metoflutrina, permetrina, biopermetrina, transpermetrina, fenotrino, praletrino, proflutrina, piresmetrina, resmetrina, bioresmetrina, cismetrino, teflutrina, teraletrino, tetrametrino, tralometrino e transflutrina; inseticidas de éter piretroide, como etofenprox, flufenprox, halfenprox, protrifenbut e silafluofen; inseticidas de pirimidinamina, como flufenerim e pirimidifen; inseticidas pirrol como clorfenapir; inseticidas do ácido tetrônico como espirodiclofeno, espiromesifeno e esiotetramat; inseticidas de tiouréia como diafentiurom; inseticidas de uréia, como flucofuron e sulcofuron; e inseticidas não classificados como AKD-3088, closantel, crotamiton, ciflumetofen, E2Y45, EXD, fenazaflor, fenazaquin, fenoxacrim, fenpiroximato, FKI-1033, flubendiamida, HGW86, hidrametilnon, IKI-2002, isoprotilano, malonoben, metaflumizona, metoxadiazon nifluridida, NNI-9850, NNI-0101, pimetrozina, piridaben, piridalila, Qcide, rafoxanida, rinaxipir, SYJ-159, triaratenos e triazamato e quaisquer combinações dos mesmos.

Alguns dos fungicidas que podem ser empregados beneficentemente em combinação com as composições da presente invenção incluem: 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, Ampelomices, quisqualis, azaconazol, azoxistrobina, *Bacillus subtilis*, benalaxila, benomila, bentiavalicarb-isopropila, sal de

- benzilaminobenzenossulfonato (BABS), bicarbonatos, bifenila, bitertanol,
- bismertiazol, blasticidina-S, bórax, mistura Bordeaux, boscalid,
bromuconazol, polissulfeto de cálcio, bupirimato, captafol, captan,
5 carbendazim, carboxin, carpropamid, carvona, cloroneb, *Coniothyrium*
minitans, clozolinato, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxicloreto de
cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso,
ciazofamid, ciflufenamida, cimoxanila, ciproconazol, ciprodinila, dazomet,
debacarb, etilenobis (ditiocarbamato de diamônio, diclofluanid, diclorfen,
10 diclocimet, diclomezina, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, íon de
difenzoquat, diflumentorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol,
diniconazol-M, dinobuton, dinocap, difenilamina, ditianon, dodemorf, acetato
de dodemorf, dodina, base livre de dodina, edifenfos, epoxiconazol,
etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol,
15 fenbuconazol, fenfuram, fenexamida, fenoxanila, fenpropidin, fencpiclonila,
fenepropimorf, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam,
ferimzona, fluazinam, fludioxonila, flumorf, fluopicolid, fluoroimida,
fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flussulfamida, flutolanila, flutriafol,
folpet, formaldeído, fosetila, fosetil-alumínio, fuberidazol, furalaxila,
20 furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenzeno,
hexaconazol, himexazol, imazalila, sulfato de imazalila, imibenconazol,
iminocadina, triacetato de iminocadinae, tris(albesilato) de iminocadina,
ipconazol, iprobenfos, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, casugamicina,
hidrato de cloridato de casugamicina, cresoxim-metila, mancozeb,
25 mancozeb, maneb, mepanipirim, mepronila, cloreto de mercúrio, óxido
mercúrico, cloreto mercurioso, metalaxila, metalaxil-M, metam, metam-
amônio, metam-potássio, metam-sódio, metconazol, metassulfocarb, iodeto
de metila, isotiocianato de metila, metiram, metominostrobin, metrafenona,
mildiomicina, miclobutanila, nabam, nitrotal-isopropila, nuarimol, octilinona,
30 ofurace, ácido oleico (ácidos graxos), orisastrobina, oxadixila, oxina-cobre,
fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol,
pencicuron, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenila, pentiopirad, acetato
fenilmercúrico, ácido fosfônico, ftalida, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas,

bicarbonato de potássio, sulfato de hidroxiquinolina de potássio, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, cloridrato de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazida, piraclostrobina, protioconazol, pirazofos, piributicarb, pirifenox, pirimetanila, piroquilon, quinoclamina, quinoxifen, quintozeno, extrato de *Reynoutria sachalinensis*, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido de sódio, bicarbonato de sódio, espiroxamina, enxofre, SYP-Z071, óleos de alcatrão, tebuconazol, tecnazeno, tetraconazol, tifluzamida, tiofanato-metila, tiram, tiadinila, tolclofos-metila, tolilfluanida, triadimefon, triadimenol, triazoxida, tridemorf, triciclazol, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, vinclozolina, zineb, zirame, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium spp*, *Phlebiopsis gigantean*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma spp*, (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoracetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 2,3-di-hidro-5-fenil-1,4-diti-ina, 1,1,4,4-tetraóxido, acetato de 2-metoxietilmercúrio, cloreto de 2-metoxietilmercúrio, silicato de 2-metoxietilmercúrio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil tiocianatemo: ampropilfos, anilazina, azitiram, polissulfeto de bário, Bayer 32394, benodanila, benquinox, bentaluron, benzamacrila; benzamacril-isobutila, benzamorf, binapacrila, sulfato de bis(metilmercúrio), óxido de bis(tributilestanho), butiobato, sulfatocromato de cádmio álco cobre zinco, carbamof, CECA, clobentiazona, cloraniformetan, clorfenazol, clorquinox, climbazo, bis-(3-fenilslicilat) de cobre, cromato de zinco e cobre, cufraneb, sulfato de hidrazinio, cuprobam, ciclafuramid, cipendazol, ciprofuram, decafentina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocton, dinossulfon, dinoterbon, dipiritiona, ditalimfos, dodicina, drazoxolon, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminossulf, fenapanila, fenitropan, fluotrimazol, furcarbanila, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofos, ICIA0858, isopamfos, isovalediona, mebenila, metazoxolon, mecarbinzid, metfuroxam, dicianodiamida de metilmercúrio, metsulfovax, milneb, anidrido mucoclórico, miclozolin, N-3,5-diclorofenil

succinimida, N-3-nitrofeniltiaconimida, natamicina, N-etilmercúrio-4-toluenossulfonilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercúrio, nitrato de fenilmercúrio, fosdifen, protiocarb; cloridrato de protiocarb, piridinitrila, piracarbolid, piroxiclor, piroxifur, quinacetol; sulfato de quinacetol, quinazamid, quinconazol, rabendazol, salicilanilida, rabenzazol, SSF-109, sultropen, tecoram, tiadiflúor, ticiofen, tioclorfenfim, tiofanato, tioquinox, tioximid, triamifos, triarimol, triazbutila, triclamida, urbacid, DRX-563, e zarilamid, e todas as combinações dos mesmos.

Alguns dos herbicidas que podem ser empregados em conjunto com as composições da presente invenção incluem: herbicidas de amida, tais como alidoclor, beflubutamida, benzadox, benzipram, bromobutida, cafenstrol, CDEA, clortiamid, dimetenamid, ciprazol, dimetenamida-P, difenamid, epronaz, etnipromid, fentrazamida, flupoxam, fomesafen, halossafen, isocarbamid, isoxaben, napropamida, naptalam, petoxamida, propizamida, quinonamid e tebutam; herbicidas de anilida como cisanilida, cloranocrila, clomeprop, diflufenicon, cipromid, etobenzanid, fenassulam, flufenacet, flufenican, mefenacet, mefluidida, metamifop, monalida, naproanilida, pentanoclor picolinafeno e propanila; herbicidas de arilanilina como benzoilprop, flamprop e flamprop-M; herbicidas de cloroacetanilida como acetoclor, alaclor, butaclor, butenaclor, delaclor, dietatila, dimetaclor, metazaclor, metolaclor, metolaclor S, pretilaclor, propaclor, propisoclor, prinaclor, terbuclor, tenilclor e xilaclor; herbicidas de sulfonanilida como benzoflúor, perfluidona, pirimissulfan e profluazol; herbicidas de sulfonamida, como asulam, carbasulam, fenasulam e orizalin; herbicidas antibióticos, como bilanafos; herbicidas do ácido benzoico como cloramben, 2,3,6-TBA e tricamba; herbicidas do ácido pirimidiniloxibenzoico, como bispiribac e piriminobac; herbicidas do ácido pirimidiniltiobenzoico, como piritiobac; herbicidas de ácido ftálico, como clortal; herbicidas do ácido picolínico, como aminopirialid, clopiralid e picloram; herbicidas do ácido quinolinocarboxílico, como quinclorac e quinmerac; herbicidas arsênicos como ácido cacodílico, CMA, DSMA, hexaflurato, MAA, MAMA, MSMA, arsenito de potássio e

arsenito de sódio; herbicidas de benzoilciclo-hexanodiona, como mesotriona, sulcotriona, tefuriltriona e tembotriona; herbicidas de alquilsulfonato de benzofuranila, como benfuresato e etofumesato; herbicidas de carbamato como asulam, carboxazol, cloroprocarb, diclormato, fenasulam, carbutilate e 5 terbucarb; herbicidas de carbanilato como barban, BCPC, carbasulam, carbetamida, CEPC, clorbufam, clorprofam, CPPC, desmedifam, fenisofam, fenemedifam, fenmedifam-etila, profam e swep; herbicidas de oxima de ciclo-hexeno, como aloxidim, butroxidim, cletodim, cloproxidim, cicloxidim, 10 profoxidim, tepraloxidim, setoxidim e tralcoxidim; herbicidas de ciclopropilisoxazol, como isoxaclortol e isoxaflutol; herbicidas de dicarboximida como benzfendizona, cinidon-etila, flumezin, flumioxazina, flumiclorac e flumipropina; herbicidas de dinitroanilina como benfluralina, butralina, dinitramina, etalfluralina, flucloralina, isopropalina, metalpropalina, 15 nitalina, orizalina, pendimetalina, prodiamina, profluralina e trifluralina; herbicidas de dinitrofenol como dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, DNOC, etinofen e medinoterb; herbicidas de éter difenílico, como ethoxifen; herbicidas de éter nitrofenílico, como acifluorfen, aclonifen, bifenox, clometoxifen, clornitrofen, fluordifen, etnipromid, fluorglicofen, 20 fluoronitrofen, fomesafen, furiloxifen, halosafen, lactofen, nitrofen, nitrofluorfen e oxifluorfen; herbicidas de ditiocarbamato como dazomet e metam; herbicidas halogenados alifáticos, tais como herbicidas cloropon, alorac, dalapon, flupropanato, hexacloroacetona, iodometano, brometo de metila, ácido monocloroacético, SMA e TCA; herbicidas de imidazolinona, 25 tais como imazametabenz, imazamox, imazapic, imazapir, imazaquin e imazetapir; herbicidas inorgânicos, como sulfamato de amônio, bórax, cloreto de cálcio, sulfato de cobre, sulfato ferroso, azida de potássio, cianeto de potássio, nitrito de sódio, cloreto de sódio e ácido sulfúrico; herbicidas de nitrila como bromobonila, bromoxinila, cloroxinila, diclobenila, iodobonila, ioxinila e piraclonila; herbicidas organofosforados como amiprofos-metila, 30 anilofos, bensulida, bilanafos, butamifos, 2,4-DEP, DMPA, EBEP, fosamina, glufosinato, glifosato e piperofos; herbicidas fenóxi como clomeprop, bromofenoxim, 2,4-DEB, 2,4-DEP, difenopenten, disul, erbon, fenteracol,

etnipromid 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 como cloprop, 4-CPP, diclorprop, diclorprop-P, 3,4-DP, fenoprop, mecoprop e mecoprop-P; herbicidas ariloxifenoxipropiônico, como clorazifop, clodinafop, clofop, cialofop, diclofop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fentiafop, fluazifop, fluazifop-P, haloxifop, haloxifop-P, isoxapirifop, metamifop, propaquizafof, quizalofop, quizalofop-P e trifop; herbicidas de fenilenodiamina como dinitramina e prodiamina; herbicidas de pirazolila como benzofenap, pirazolinato, pirassulfotol, pirazoxifen, piroxassulfona e topramezona; herbicidas de pirazolilpietila, como fluazolato e piraflufen; herbicidas de *piridaziie*, tais como piridafol credazina e piridato; herbicidas de *piridazitiotte*, como brompirazon, cloridazon, dimidazon, flufenpir, metflurazon, norflurazon, oxapirazon e pidanon; herbicidas de piridínicos como aminopiraldid, clidinato, clopiraldid, ditiopir, fluroxipir, haloxydina, picloram, picolinafen, piriclor, tiazopir e triclopir; herbicidas de pirimidinodiamínicos, como iprimidam e tioclorim; herbicidas de amônio quaternário como ciperquat, difenzoquat, morfamquat, dietamquat e paraquat; herbicidas de tiocarbamato como butilato, cicloato, dialato, EPTC, esprocarb, etiolato, isopolinato, metiobencarb, molinato, orbencarb, pebulato, prossulfocarb, piributicarb, sulfalato, tiobencarb, tiocarbazila, trialato e vernolato; herbicidas de tioarbonato como dimexano, EXD e proxan; herbicidas de tioureia como metiuron; herbicidas de triazina como triaziflam dipropetrin e triidroxitriazina; herbicidas de clorotriazina como atrazina, clorazina, cianazina, ciprazina, eglinazina, ipazina, mesoprazina, prociazina, proglinazina, propazina, sebutilazina, simazina, terbutilazina e trietazina; herbicidas de metoxitriazina, como atraton, metometon, prometon, secbumeton, simeton e terbumeton; herbicidas de metiltiotriazina como ametrina, aziprotrina, cianatrina, desmetrina, dimetametrina, metoprotrina, prometrina, simetrina e terbutrina; herbicidas de triazinona, tais como ametridiona, amibuzin, hexazinona, isometiozin, metamitron e metribuzin; herbicidas de triazol como amitrol, epronaz, cafenstrol e flupoxam; herbicidas

de triazolone como amicarba-zona, bencarbazona, carfentrazona, flucarbazona, propoxicarbazona, sulfen-trazona e metiltiencarbazona; herbicidas de triazolopirimidina, como cloran-sulam, diclosulam, florasulame, flumetsulam, metosulam, penoxsulam e piroxsulam; herbicidas de uracila como butafenacila, bromacila, flupropacila, isocila, lenacila e terbacila; 3-feniluracis; herbicidas de ureia como benztia-zuron, cumiluron, cicluron, dicloralureia, diflufenzopir, isonoruron, isouron, metabenztiазuron, monisouron e noruron; herbicidas de fenilureia, como anisuron, buturon, clorbromuron, cloreturon, clortoluron, cloroxuron, daimuron, difenoxuron, dimefuron, diuron, fenuron, fluometuron, fluotiuron, isoproturon, linuron, metiuron, metildimiron, metobenzuron, metabromuron, metoxuron, monolinuron, monuron, neburon, parafluron, fenobenzuron, siduron, tetrafluron e tidiazuron; herbicidas de pirimidinilsulfonilureia, como amidossulfuron, azimsulfuron, bensulfuron, clorimuron, ciclossulfamuron, etoxissulfuron, flazasulfuron, flucetossulfuron, flupirsulfuron, foramsulfuron, halossulfuron, imazossulfuron, mesossulfuron, nicossulfuron, ortossulfamuron, oxasulfuron, primisulfuron, pirazossulfuron, rimsulfuron, sulfometuron, sulfosulfuron e trifloxissulfuron; herbicidas de triazinilsulfonilureia como clorsulfuron, cinossulfuron, etametsulfuron, iodossulfuron, metsulfuron, prosulfuron, tifensulfuron, triassulfuron, tribenuron, triflusulfuron e tritossulfuron; herbicidas de tiadiazolilureia, como butiuron, etidimuron, tebutiuron, tiazafuron e tidiazuron e herbicidas não classificados como a acroleína, álcool alílico, azafenidina, benazolin, bentazona, benzobiciclon, butidazol, cianamida cálcica, cambendiclor, clorfenac, clorfenprop, clorflurenol, clorflurazol, cinmetilina, clomazona, CPMF, cresol, orto-diclorobenzeno, dimepiperato, endotal, fluoromidina, fluridona, flurocloridona, flurtamona, flutiacet, indanofan, isotiocianato de metila, metazol, nipiraclófenol, OCH, oxadiargila, oxadiazon, oxaziclomefona, pentaclorófenol, pentoxazona, acetato de fenilmercúrio, prosulfalina, pinoxadeno, piribenzoxi,a, piriftalid, quinoclamina, rodetanila, sulglicapina, tidiazimina, tridifane, trimeturon, tripropindan e tritac.

Antes de um inseticida poder ser usado ou vendido comercial-

mente, tal composição sofre processos de avaliação demorados por várias autoridades governamentais (locais, regionais, estaduais, nacionais e internacionais). Volumosos requisitos de dados são especificados pelas autoridades reguladoras e devem ser abordados através de geração de dados e 5 submissão pelo requerente do produto ou por outra pessoa em nome do requerente do produto. Essas autoridades governamentais, em seguida, analisam os dados e, uma vez que a determinação de segurança é concluída, fornecem ao usuário em potencial e/ou vendedor uma aprovação do registro do produto. Posteriormente, na localidade onde o registro do produto é 10 concedido e suportado, tal usuário e/ou vendedor podem usar e/ou vender tais compostos.

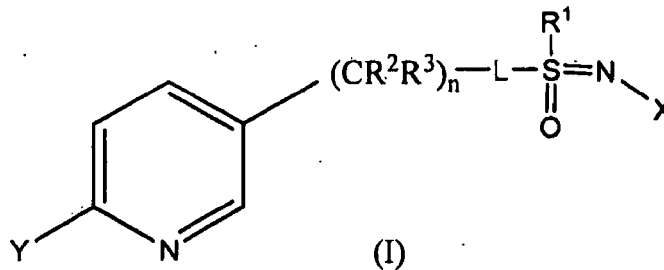
Qualquer teoria, mecanismo de funcionamento, prova, ou descoberta encontrado neste documento se destina a reforçar adicionalmente a 15 compreensão da presente invenção e não se destina a fazer a presente invenção de modo algum dependente de tal teoria, mecanismo de funcionamento, prova, ou descrição. Deve ser entendido que, enquanto o uso da palavra preferível, de preferência ou preferido na descrição acima indica que o recurso assim descrito pode ser mais desejável, ele, no entanto, pode não 20 ser necessário e modalidades sem o mesmo podem ser contempladas como estando dentro do escopo da invenção, aquele escopo sendo definido pelas reivindicações que se seguem. Ao ler as reivindicações, pretende-se que quando as palavras tais como "um", "uma", "pelo menos uma", "pelo menos uma porção" são usadas, não há nenhuma intenção de limitar a reivindicação a apenas um item, a menos que especificado de modo particular ao contrário na reivindicação. Além disso, quando a sentença "pelo menos uma 25 porção" e/ou "uma porção" é usado, o item pode incluir uma porção e/ou o item todo, a não ser que seja expressamente estabelecido ao contrário. Embora a invenção tenha sido ilustrada e descrita em detalhes nos desenhos e na descrição acima, os mesmos devem ser considerados como ilustrativos e não de caráter restritivo, sendo compreendido que apenas as modalidades 30 selecionadas foram mostradas e descritas e que todas as alterações, modificações e seus equivalentes que vêm dentro do espírito da invenção como

- aqui definido ou por qualquer das seguintes reivindicações são desejados
- para ser protegidos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição, que compreende:

um composto tendo a seguinte fórmula (I):



em que

X representa NO₂, CN ou COOR⁴;

L representa uma ligação simples ou R¹, S e L juntos representam um anel de 4, 5 ou 6 membros;

R¹ representa (C₁-C₄) alquila;

R² representa metila, etila, flúor, cloro ou bromo e R³ representa hidrogênio;

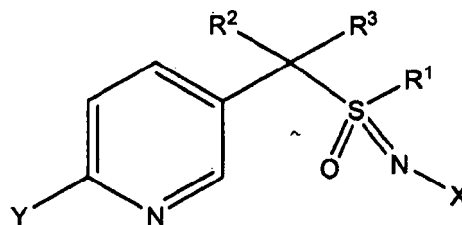
n é 1 quando L representa uma ligação simples ou é 0 quando R¹, S e L, tomados juntos representam um anel de 4, 5 ou 6;

Y representa (C₁-C₄) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R⁴ representa (C₁-C₃) alquila; e

um ácido orgânico ou sal do mesmo.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que L representa uma ligação simples e o composto inclui a seguinte estrutura:



em que

X representa NO₂, CN ou COOR⁴;

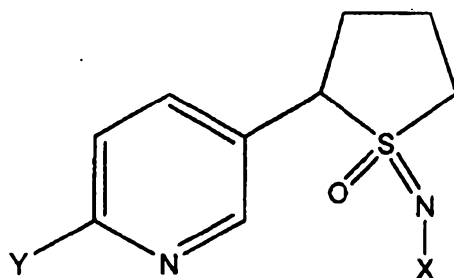
R¹ representa (C₁-C₄) alquila;

R² representa metila, etila, flúor, cloro ou bromo e R³ representa hidrogênio;

Y representa (C₁-C₄) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R⁴ representa (C₁-C₃) alquila.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1, em que R¹, S e L em conjunto formam um anel de 5 membros e n é 0 e o composto inclui a seguinte estrutura:



em que

X representa NO₂, CN ou COOR⁴;

Y representa (C₁-C₄) haloalquila, F, Cl, Br ou I; e

R⁴ representa (C₁-C₃) alquila.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que X representa NO₂ ou CN.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que Y representa -CF₃.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que R² representa metila ou etila.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o dito ácido orgânico é um ácido carboxílico.

8. Composição, de acordo com a reivindicação 7, em que o dito ácido carboxílico é selecionado do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido ftálico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido malônico, ácido láctico e ácido succínico.

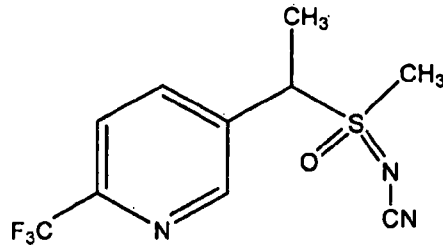
9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, que compreende ainda um veículo fitologicamente aceitável.

10. Método de controle de insetos, que compreende a aplicação, a um local onde o controle é desejado, de uma quantidade inativadora de insetos de uma composição como definida em qualquer uma das reivindicações

ções 1 a 9.

11. Composição, que compreende:

um composto tendo a seguinte estrutura:



e um ácido orgânico ou um sal do mesmo.

5

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, em que o dito ácido orgânico é ácido cítrico.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 11, que compreende ainda pelo menos um dentre espinetoram, espinosad e um inseticida piretroide.

10

14. Composição, de acordo com a reivindicação 11, em que a razão, em peso, entre o composto e o ácido orgânico ou sal do mesmo é de cerca de 240:1 até cerca de 48:1.

15. Método de controle de insetos, que compreende a aplicação, a um local onde o controle é desejado, de uma quantidade inativadora de insetos de uma composição como definida na reivindicação 11.

15

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÕES INSETICIDAS DE SULFOXIMINA ESTÁVEIS"**.

5

A presente invenção refere-se a composições de controle de insetos que incluem um composto (6-haloalquilpiridin-3-il)alquil sulfoximina N-substituído e um ácido orgânico ou sal do mesmo que exibem estabilidade aumentada.