



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

(11) PI 0207650-0 B1

(22) Data do Depósito: 26/02/2002

(45) Data de Concessão: 17/11/2015
(RPI 2341)



(54) Título: SAIS DE AVERMECTINAS SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 4" E APRESENTANDO
PROPRIEDADES PESTICIDAS

(51) Int.Cl.: C07H 19/01; A01N 43/90

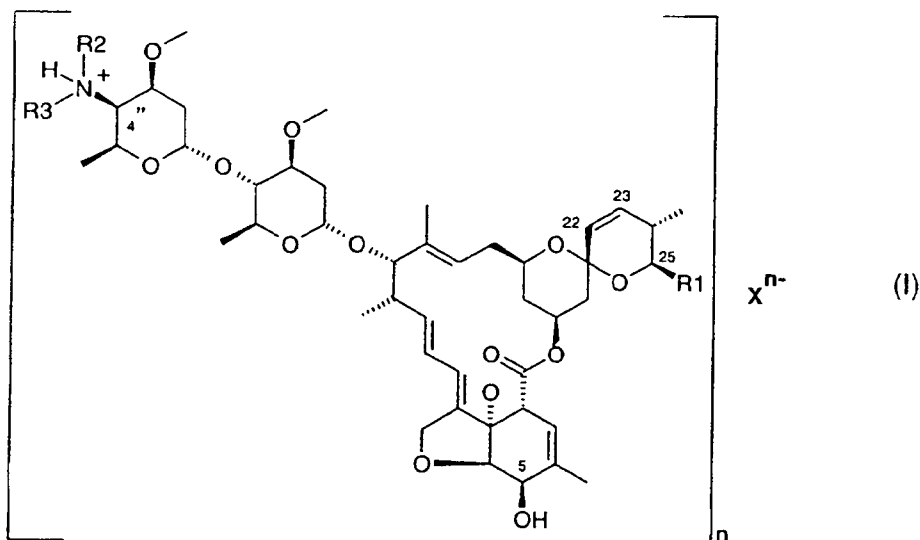
(30) Prioridade Unionista: 27/02/2001 CH 0373/01

(73) Titular(es): MERAL LIMITED

(72) Inventor(es): THOMAS PITTERNA

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "SAIS DE AVERMECTINAS SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 4" E APRESENTANDO PROPRIEDADES PESTICIDAS".

A invenção refere-se a (1) um composto de fórmula (I)



5 onde

X^- é um ânion;

n é 1, 2, 3 ou 4;

R_1 é C_1 - C_{12} alquila, C_3 - C_8 cicloalquila ou C_2 - C_{12} alquenila;

R_2 é hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila não-substituída ou mono a
10 pentassubstituída, C_2 - C_{12} alquenila não-substituída ou mono a pentassubsti-
tuída;

R_3 é hidrogênio, C_1 - C_{12} alquila não-substituída ou mono a
pentassubstituída, C_3 - C_{12} cicloalquila não-substituída ou mono a pentassubs-
tituída, C_2 - C_{12} alquenila não-substituída ou mono a pentassubstituída; C_2 - C_{12} -
15 alquinila não-substituída ou mono a pentassubstituída;

ou

R_2 e R_3 juntamente são uma ponte de alquilenos de três a sete
membros, ou uma ponte de alquenileno de quatro a sete membros onde um
grupo $-CH_2-$ poderá ser substituído por O, S ou NR_4 ;

20 e onde os substituintes dos radicais alquila, alquenila, alquinila,
alquilenos, alquenileno e cicloalquila mencionados são selecionados do grupo
que consiste em OH, halogênio, halo- C_1 - C_2 alquila, CN, NO_2 , C_2 - C_6 alquinila,

- C₃-C₈cicloalquila, norbornilenila, C₃-C₈cicloalquenila; C₃-C₈cicloalquenila não-substituídas ou substituídas por um a três grupos metila; C₃-C₈halo-cicloalquila, C₁-C₁₂alcóxi, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila, C₃-C₈cicloalcóxi, C₁-C₁₂-haloalcóxi, C₁-C₁₂alquiltio, C₃-C₈cicloalquiltio, C₁-C₁₂haloalquiltio, C₁-C₁₂al-quilsulfinila, C₃-C₈cicloalquilsulfinila, C₁-C₁₂haloalquilsulfinila, C₃-C₈haloci-cloalquilsulfinila, C₁-C₁₂alquilsulfonila, C₃-C₈cicloalquilsulfonila, C₁-C₁₂haloal-quilsulfonila, C₃-C₈halocicloalquilsulfonila, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈alquinila, NH(C₁-C₆alquila), N(C₁-C₆alquila)₂, -C(=O)R₅, -NHC(=O)R₆, -P(=O)(OC₁-C₆alquila)₂;
- 10 arila, heteroarila, arilóxi, heterociclíloxi; e também arila, heteroci-clila, arilóxi e heterociclíloxi que, dependendo das possibilidades de substi-tuição no anel, são mono a pentassubstituídos por substituintes seleciona-dos do grupo que consiste em OH, halogênio, CN, NO₂, C₁-C₁₂alquila, C₃-C₈-cicloalquila, C₁-C₁₂haloalquila, C₁-C₁₂alcóxi, C₁-C₁₂haloalcóxi, C₁-C₁₂alquiltio,
- 15 C₁-C₁₂haloalquiltio, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alquila, dimetilamino-C₁-C₆alcóxi, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈alquinila, fenóxi, fenil-C₁-C₆alquila; fenóxi não-substituído ou substituído por um a três substituintes selecionados um inde-pendentemente do outro de halogênio, metóxi, trifluorometila e trifluorometó-xi; fenil-C₁-C₆alcóxi não-substituído ou substituído no anel aromático por um
- 20 a três substituintes selecionados um independentemente do outro de halo-gênio, metóxi, trifluorometila e trifluorometóxi; fenil-C₂-C₆alquenila, fenil-C₂-C₆alquinila, metilenodióxi, -C(=O)R₅, -O-C(=O)R₆, -NH-C(=O)R₆, NH₂, NH(C₁-C₁₂alquila), N(C₁-C₁₂alquila)₂, C₁-C₆alquilsulfinila, C₃-C₈cicloalquilsulfinila, C₁-C₆halo-alquilsulfinila, C₃-C₈halocicloalquilsulfinila, C₁-C₆alquilsulfo-
- 25 nila, C₃-C₈cicloalquilsulfonila, C₁-C₆haloalquilsulfonila e C₃-C₈halocicloalquil-sulfonila;
- R₄ é C₁-C₈alquila, C₃-C₈cicloalquila, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈-alquinila, benzila ou -C(=O)-R₅;
- R₅ é H, OH, SH, NH₂, NH(C₁-C₁₂alquila), N(C₁-C₁₂)₂, C₁-
- 30 C₁₂alquila, C₁-C₁₂haloalquila, C₁-C₁₂alcóxi, C₁-C₁₂haloalcóxi, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alcóxi, C₁-C₁₂alquiltio, C₂-C₈alquenilóxi, C₂-C₈alquinilóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, -NH-fenila, -N(C₁-C₆alquil)-fenila, NH-C₁-C₆alquil-C(=O)-R₇, -N(C₁-

C₆alquil)-C₁-C₆alquil-C(=O)-R₇; ou fenila, fenóxi, benzilóxi, NH-fenila ou -N(C₁-C₆alquila)-fenila substituída no anel aromático por um a três substituintes selecionados um independentemente do outro de halogênio, C₁-C₆alcóxi, C₁-C₆haloalquila e C₁-C₆haloalcóxi;

5 R₆ é H, C₁-C₁₂alquila, C₁-C₁₂haloalquila, C₂-C₈alquenila, C₂-C₈alquinila, fenila, benzila, NH₂, NH(C₁-C₁₂alquila), N(C₁-C₁₂alquila)₂, -NH-fenila ou -N(C₁-C₁₂alquil)-fenila; e

 R₇ é H, OH, C₁-C₁₂alquila, C₁-C₁₂alcóxi, C₁-C₆alcóxi-C₁-C₆alcóxi, C₂-C₈alquenilóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, NH₂, NH(C₁-C₁₂alquila),
10 N(C₁-C₁₂alquila)₂, -NH-fenila ou -N(C₁-C₁₂alquil)-fenila;

 e, onde aplicável, a isômeros E/Z, misturas isoméricas E/Z e/ou tautômeros;

 com a condição de que R₁ não seja sec-butila ou isopropila quando R₂ é H e R₃ é metila;

15 a um processo para a preparação desses compostos e seus isômeros e tautômeros e ao uso dos mesmos; a composições pesticidas em que o ingrediente ativo foi selecionado desses compostos e seus tautômeros; e a um método de controle de pragas usando essas composições.

 Certos compostos de macrolida são propostos para controle de
20 pragas na literatura, por exemplo *in* USP-4 427 663. As propriedades biológicas desses compostos conhecidos não são inteiramente satisfatórias, contudo, razão pela qual há uma necessidade de proporcionar compostos adicionais que apresentem propriedades pesticidas, especialmente para o controle de insetos e membros da ordem Acarina. Esse problema é resolvido
25 de acordo com a invenção ao proporcionar os presentes compostos de fórmula (I).

 Os compostos reivindicados de acordo com a invenção são derivados de avermectina. Avermectinas são conhecidas daquele versado na técnica. Elas são um grupo de compostos pesticidamente ativos estrutural-
30 mente relacionados que são obtidos através de fermentação de uma cepa do microorganismo *Streptomyces avermitilis*. Derivados de avermectinas podem ser obtidos através de sínteses químicas convencionais.

As avermectinas obteníveis de *Streptomyces avermitilis* são designadas A1a, A1b, A2a, A2b, B1a, B1b, B2a e B2b. Compostos com a designação "A" apresentam um radical metóxi na posição 5; aqueles compostos designados "B" apresentam um grupo OH. A série "a" compreende compostos onde o substituinte R₁ (na posição 25) é um radical sec-butila; a série "b" apresenta um radical isopropila na posição 25. O número 1 no nome de um composto indica que átomos 22 e 23 são ligados através de uma ligação dupla; o número 2 indica que eles são ligados através de uma ligação única e átomos de carbono 23 transporta um grupo OH. As designações acima são mantidas no pedido de patente da presente na ordem no caso dos derivados de avermectinas não-naturais de acordo com a invenção para indicar o tipo estrutural específico, que corresponde a avermectina natural. São reivindicados de acordo com a invenção sais de compostos da série B1, mais especialmente misturas de sais de derivados de avermectina B1a e B1b.

Alguns dos compostos de fórmula (I) poderão ser na forma de tautômeros. Conseqüentemente, qualquer referência aos compostos de fórmula (I) acima e abaixo nesta invenção deve ser entendida, onde aplicável, como incluindo também tautômeros correspondente, mesmo que o último não seja especificamente mencionado em cada caso.

Os termos gerais usados acima e abaixo têm os significados dados abaixo, a não ser que definido ao contrário.

A não ser que definido de outra maneira, grupos e compostos que contêm carbono contêm em cada caso de 1 até 6, inclusive, preferencialmente de 1 até 4, inclusive, especialmente 1 ou 2, átomos de carbono.

Halogênio - como um grupo per se e como um elemento estrutural de outros grupos e compostos, tais como haloalquila, haloalcóxi e haloalquiltio - é flúor, cloro, bromo ou iodo, especialmente flúor, cloro ou bromo, mais especialmente flúor ou cloro. Nos casos onde funções de halogênio como um grupo de saída, bromo e iodo são preferidos.

Alquila - como um grupo per se e como um elemento estrutural de outros grupos e compostos, tais como haloalquila, alcóxi e alquiltio - é, em cada caso, dando devida consideração ao número de átomos de carbo-

no contidos no grupo ou composto em questão, cadeia normal, isto é, metila, etila, propila, butila, pentila, hexila, heptila ou octila, ou ramificada, por exemplo isopropila, isobutyla, sec-butyla, terc-butyla, isopentila, neopentila ou isoexila.

5 Cicloalquila - como um grupo per se e como um elemento estrutural de outros grupos e compostos, tais como halocicloalquila, cicloalcóxi e cicloalquiltio - é, em cada caso, dando devida consideração ao número de átomos de carbono contidos no grupo ou composto em questão, ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila ou ciclooctila.

10 Alquenila - como um grupo per se e como um elemento estrutural de outros grupos e compostos - é, em cada caso, dando devida consideração ao número de átomos de carbono e ligações duplas conjugadas ou isoladas contidas no grupo em questão, cadeia normal, por exemplo alila, 2-butenila, 3-pentenila, 1-hexenila, 1-heptenila, 1,3-hexadienila ou 1,3-
15 octadienila, ou ramificada, por exemplo isopropenila, isobutenila, isoprenila, terc-pentenila, isoexenila, isoeptenila ou isoootenila. Grupos alquenila que apresentam de 3 a 12, especialmente de 3 a 6, mais especialmente de 3 ou 4 átomos de carbono são preferidos.

 Alquinila - como um grupo per se e como um elemento estrutural
20 de outros grupos e compostos - é, em cada caso, dando devida consideração ao número de átomos de carbono e ligações duplas conjugadas ou isoladas contidas no grupo ou composto em questão, cadeia normal, por exemplo propargila, 2-butenila, 3-pentinila, 1-hexinila, 1-heptinila, 3-hexen-1-inila ou 1,5-heptadien-3-inila, ou ramificada, por exemplo 3-metilbut-1-inila, 4-
25 etilpent-1-inila, 4-metil-hex-2-inila ou 2-metilept-3-inila. Grupos alquinila que apresentam de 3 a 12, especialmente de 3 a 6, mais especialmente 3 ou 4 átomos de carbono são preferidos.

 Alquilenos e alquenilenos são membros de ponte em cadeia normal ou ramificada, especialmente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
30 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$.

 Grupos e compostos que contêm carbono halossustituído, tais

como haloalquila, haloalcóxi e haloalquiltio, podem ser parcialmente halogenados ou peralogenados, os substituintes halogênio no caso de polialogenação sendo os mesmos ou diferentes. Exemplos de haloalquila - como um grupo per se e como um elemento estrutural de outros grupos e compostos, tais como haloalcóxi e haloalquiltio - são metila substituída de uma a três vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como CHF_2 ou CF_3 ; etila substituída de uma a cinco vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , CF_2CCl_3 , CF_2CHCl_2 , CF_2CHF_2 , CF_2CFCl_2 , CF_2CHBr_2 , CF_2CHClF , CF_2CHBrF ou CClFCHClF ; propila ou isopropila substituídas de uma a nove vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como $\text{CH}_2\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2\text{CHFCH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ou $\text{CH}(\text{CF}_3)_2$; butila ou um isômero dos mesmos substituídos por uma a nove vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como $\text{CF}(\text{CF}_3)\text{CH}_2\text{CF}_3$ ou $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_2\text{CF}_3$; pentila ou um isômero dos mesmos substituído de uma a onze vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como $\text{CF}(\text{CF}_3)(\text{CHF})_2\text{CF}_3$ ou $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$; e hexila ou um isômero dos mesmos substituído de uma a treze vezes por flúor, cloro e/ou bromo, tais como $(\text{CH}_2)_4\text{CHBrCH}_2\text{Br}$, $\text{CF}_2(\text{CHF})_4\text{CF}_3$, $\text{CH}_2(\text{CF}_2)_4\text{CF}_3$ ou $\text{C}(\text{CF}_3)_2(\text{CHF})_2\text{CF}_3$.

Arila é especialmente fenila, naftila, antracenila ou perilenila, preferencialmente fenila.

Heterociclila é especialmente piridila, pirimidila, s-triazinila, 1,2,4-triazinila, tienila, furila, tetraidrofurana, piranila, tetraidropiranila, pirrolila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, triazolila, oxazolila, tiadiazolila, oxadiazolila, benzotienila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzimidazolila, benzopirrolila, benzotiazolila, indolila, coumarinila ou indazolila, que são preferencialmente ligados através de um átomo de carbono; preferência é dada a tienila, tiazolila, benzofuranila, benzotiazolila, furila, tetraidropiranila e indolila; especialmente piridila ou tiazolila.

X^- é o ânion de um ácido inorgânico, especialmente um ácido mineral, por exemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido aldríco;

o ânion de um ácido carboxílico orgânico, tal como um ácido C_1 - C_4 alcanocarboxílico não-substituído ou substituído, por exemplo, halossustituído, por exemplo ácido acético, um ácido dicarboxílico saturado ou insatu-

rado, por exemplo ácido oxálico, ácido malônico, ácido maléico, ácido fumárico ou ácido ftálico, um ácido hidroxicarboxílico, por exemplo ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico ou ácido cítrico ou ácido ben-zóico;

5 o ânion de um ácido sulfônico orgânico, tal como um ácido C₁-C₄alcano ou arilsulfônico não-substituído ou substituído, por exemplo halosubstituído, por exemplo ácido metano ou p-toluenossulfônico;

 o ânion de um composto ativo H-C. Compostos ativos H-C incluem especialmente compostos orgânicos que transportam substituintes que
10 atraem fortemente elétrons, tais como grupos nitrilas, carbonilas ou nitro. Preferência especial é dada a ânions de compostos de fórmula Y₁-CH₂-Y₂ onde Y₁ e Y₂ denotam um grupo que atrai elétrons. Preferência especial é dada aos ânions de malodinitrila, ácido cianoacético, ésteres de ácido cianoacético, amidas de ácido cianoacético, ácido acetoacético, ésteres de ácido
15 acetoacético, cianoacetona e ácido barbitúrico; ou

 o ânion de um fenol ácido, por exemplo ácido pícrico.

Dentro do escopo da presente invenção, preferência especial é dada a

 (2) compostos de acordo com (1) de fórmula (I) onde R₁ é isopropila ou sec-butila, preferencialmente onde uma mistura do derivado de
20 isopropila e de sec-butila está presente;

 (3) compostos de acordo com um dos grupos (1) e (2) de fórmula (I) onde R₂ é H;

 (4) compostos de acordo com um dos grupos (1) e (2) de fórmula (I) onde R₂ é C₁-C₈alquila, especialmente metila;
25

 (5) compostos de acordo com um dos grupos (1), (2) e (4) de fórmula (I) onde R₂ é etila;

 (6) compostos de acordo com um dos grupos (1), (2) e (4) de fórmula (I) onde R₂ é n-propila;

30 (7) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R₃ é H ou C₁-C₅alquila não-substituída ou substituída, especialmente não-substituída;

- (8) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (7) de fórmula (I) onde R_3 é metila;
- (9) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (7) de fórmula (I) onde R_3 é etila;
- 5 (10) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (7) de fórmula (I) onde R_3 é n-propila;
- (11) compostos de acordo com um dos grupos (2) a (7) de fórmula (I) onde R_3 é isopropila;
- (12) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (7) de fórmula (I) onde R_3 é n-butila, sec-butila, isobutila ou terc-butila;
- 10 (13) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é C_6 - C_{12} alquila não-substituída ou substituída, especialmente não-substituída;
- (14) compostos de acordo com um dos grupos (1) e (2) de fórmula (I) onde R_2 e R_3 juntamente são $-CH_2-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$;
- 15 (15) compostos de acordo com um dos grupos (1) e (2) de fórmula (I) onde R_2 e R_3 juntamente são $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$;
- (16) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é C_1 - C_4 alquila substituída e os substituintes são selecionados do grupo que consiste em OH, halogênio, C_2 - C_8 alquinila, C_3 - C_8 cicloalquila; C_3 - C_8 cicloalquenila não-substituída ou substituída por um a três grupos metila; C_1 - C_{12} alcóxi, $-C(=O)R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)-(OC_1-C_6alquila)_2$; e fenila, naftila, antracenila, fenantrenila, fluorenila, perilenila e heterociclila
- 20 que são não-substituídas ou, dependendo das possibilidades de substituição no anel, mono a pentassubstituídas;
- especialmente onde os substituintes de R_3 são selecionados do grupo que consiste em halogênio, C_3 - C_8 cicloalquila; C_2 - C_8 alquinila, $-C(=O)R_5$, $-NHC(=O)R_6$, $-P(=O)(OC_1-C_6alquila)_2$; e fenila, naftila, antracenila,
- 30 piridila, tiazolila, imidazolila, furila, quinolinila e pirazolila que são não-substituída ou, dependendo das possibilidades de substituição no anel, mono a trissubstituída;

(17) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é benzila que transporta na porção aromática um a três substituintes que são selecionados do grupo que consiste em OH, halogênio, CN, NO_2 , $\text{C}_1\text{-C}_2$ alquila, dimetilamino- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alcóxi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_2$ haloalcóxi, fenóxi, fenil- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, fenil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquenila; fenóxi não-substituído ou substituído por cloro ou metóxi; benzilóxi não-substituído ou substituído por cloro, metóxi ou trifluorometila; metilenodióxi, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$ e $\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_6$;

R_5 é H, OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquila})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquila})_2$, $-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_7$, $\text{NHC}_1\text{-C}_2\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_2$ alcóxi, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilóxi, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquinilóxi; fenila, fenóxi, benzilóxi, NH-fenila, $\text{NH}-\text{C}_1\text{-C}_6\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_7$; ou fenila, fenóxi, benzilóxi ou NH-fenila substituída por halogênio, nitro, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

R_6 é H, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquila, fenila ou benzila; e

R_7 é H, OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alquila})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_{12}\text{alquila})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alcóxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcóxi, $\text{C}_2\text{-C}_8$ alquenilóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi ou NH-fenila;

(18) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é $\text{C}_1\text{-C}_4\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$, especialmente $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$; e

R_5 é H, OH, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquila})$, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquila})_2$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alcóxi, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenilóxi, fenila, fenóxi, benzilóxi, NH-fenila, $\text{NH}-\text{C}_1\text{-C}_2\text{alquil}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1\text{-C}_2\text{-alquil-fenila}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_1\text{-C}_6\text{alquila})_2$; ou fenila, fenóxi, benzilóxi ou NH-fenila substituída por cloro, flúor, metóxi, trifluorometila ou trifluorometóxi;

mais especialmente onde R_5 é $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alcóxi;

(19) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é $-\text{C}_2\text{-C}_6\text{alquil}-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}_6$ e R_6 é H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquila, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquenila, $\text{C}_2\text{-C}_4$ alquinila, fenila ou benzila;

(20) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é $-\text{CH}_2\text{-heterociclila}$, e heterociclila denota piridila, furila, tetraidrofurana, piranila, tetraidropiranila, pirazolila, imidazolila, tiazolila,

benzotienila, quinolinila, quinoxalinila, benzofuranila, benzimidazolila, benzopirrolila, benzotiazolila, indolila, cumarinila ou indazolila, sendo os radicais mencionados não-substituídos ou substituídos por um ou dois substituintes selecionados um independentemente do outro de halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi e nitro; especialmente piridila, furila, pirazolila, imidazolila, tiazolila, benzimidazolila, benzopirrolila, benzotiazolila ou indolila não-substituídas ou substituídas por um ou dois substituintes selecionados um independentemente do outro de halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi e nitro; mais especialmente piridila ou tiazolila não-substituída ou substituída por um ou dois substituintes selecionados um independentemente do outro de halogênio, trifluorometila, trifluorometóxi e nitro, especialmente monosubstituídos por cloro;

(21) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é C_2 - C_{10} alquenila, especialmente C_2 - C_4 alquenila, não-substituída ou mono ou dissubstituída, especialmente monossubstituída por C_2 - C_4 alquinila, $-C(=O)-C_1-C_4$ alcóxi, $-C(=O)-O-C_1-C_4$ alquil-benzoíla, fenila ou halogênio; mais especialmente onde R_3 é $-CH_2-CH=CH_2$;

(22) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é C_4 - C_{10} alquila ramificada não-substituída;

(23) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é C_3 - C_{10} alquila ramificada substituída;

(24) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (6) de fórmula (I) onde R_3 é benzila não-substituída;

(25) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde X^{n-} é benzoato;

(26) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde X^{n-} é um benzoato substituído, especialmente um benzoato mono ou dissubstituído; especialmente onde o benzoato é substituído por um ou dois substituintes selecionados um independentemente do outro de C_1 - C_4 alquila, halo- C_1 - C_4 alquila, OH, SH, halogênio e fenila; mais especialmente monossubstituído por metila, terc-butila, trifluorometila, OH, SH, flúor ou fenila;

(27) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido sulfônico; especialmente um ácido C_1 - C_4 alcano- ou arilsulfônico halossustituído; mais especialmente ácido trifluorometilsulfônico ou ácido benzenossulfônico;

(28) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido C_1 - C_4 alcano ou C_1 - C_4 alqueno monocarboxílico não-sustituído ou substituído por OH, C_1 - C_4 alcóxi ou fenóxi;

(29) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido dicarboxílico não-sustituído ou substituído; especialmente ácido tartárico, ácido maléico ou ácido 2,2'-oxidiacético;

(30) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido tricarboxílico não-sustituído ou substituído, especialmente ácido cítrico;

(31) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido de fórmula Het-COOH onde Het é um anel heterocíclico; especialmente onde Het é furila;

(32) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24) de fórmula (I) onde

X^{n-} é o ânion de um ácido inorgânico, especialmente sulfato ou hidrogenossulfato, mais especialmente sulfato;

(33) compostos de acordo com um dos grupos (1) a (24), (29) ou (30) de fórmula (I) onde

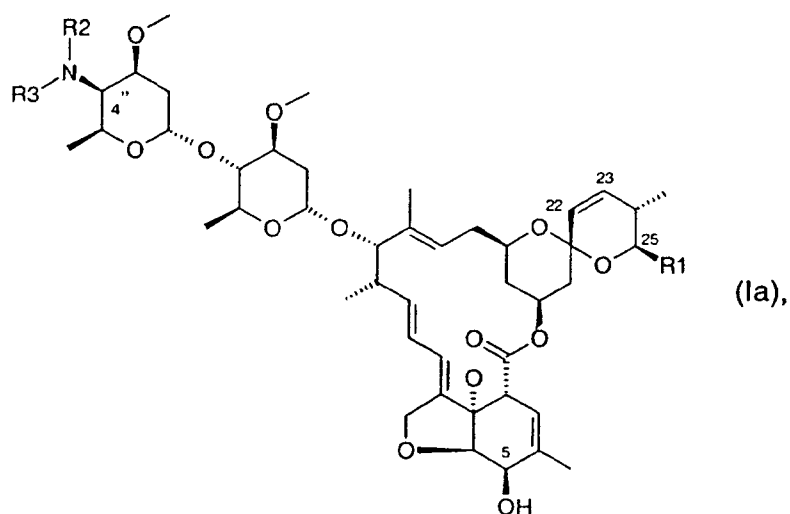
n é 1 ou 2, especialmente 1.

Preferência especial no contexto da invenção é dada aos compostos de fórmula (I) listados nas Tabelas e, onde aplicável, seus isômeros E/Z e misturas de isômeros E/Z; mais especialmente sais dos compostos

4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1;

- 4"-desóxi-4"-epi-dimetil-amino-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-N-etilamino-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-N-prop-1-ilamino-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-etil-N-metil-amino)-avermectina B1;
 5 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-prop-1-il-amino)-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-1-propen-3-il-amino)-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-etoxicarbonilmetil-amino)-
 avermectina B1;
 10 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-benzil-amino)-avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-4-difluorometoxifenilmetil-amino)-
 avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-2,5-diclorofenilmetil-amino)-
 avermectina B1;
 15 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-2,5-difluorofenilmetil-amino)-
 avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-2,3,4-trifluorofenilmetil-amino)-
 avermectina B1;
 4"-desóxi-4"-epi-(pirrolidin-1-il)-avermectina B1; e
 20 4"-desóxi-4"-epi-(azetidin-1-il)-avermectina B1;

A invenção refere-se também a um processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) e, onde aplicável, seus tautômeros, processo este que compreende antes de tudo preparação de um composto de fórmula



onde R_1 , R_2 e R_3 são como definidos para fórmula (I) acima; por exemplo como segue:

(A) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I), R_2 é hidrogênio e R_3 é um grupo $R_{31}-CH-R_{32}$, onde R_{31} é C_1-C_6 alquila, fenila, heterociclila ou C_1-C_6 alquila não-substituída ou substituída, fenila ou heterociclila e R_{32} é H ou C_1-C_5 alquila não-substituída ou substituída;

um composto de fórmula (Ia) em que R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 são hidrogênio e que pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos per se, é reagido na presença de um agente de redução com um composto $R_{31}-C(=O)-R_{32}$, onde R_{31} e R_{32} são como definidos acima; ou

(B) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I), e R_3 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) com exceção de hidrogênio, um composto de fórmula (Ia) em que R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é hidrogênio e que pode ser preparado de acordo com métodos conhecidos per se,

é reagido com um composto de fórmula R_3-Hal onde R_3 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e Hal é halogênio, especialmente bromo ou iodo; ou

(C) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1

e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{C}_1-\text{C}_{11}$ alquila substituída por hidróxi,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I), R_3 é $-\text{C}_1-\text{C}_{11}$ alquila substituída por $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$ e R_5 é OH ou alcóxi, é reagido com um agente de redução; ou

(D) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é C_1-C_{12} alquila substituída por COOH ,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I), R_3 é C_1-C_{12} alquila substituída por $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$ e R_5 é C_1-C_6 alcóxi ou benzilóxi, é reagido com uma base ou com um agente de redução; ou

(E) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 e R_3 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 é metila,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 e R_3 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 é hidrogênio, é reagido com um composto de fórmula metil-Hal, onde Hal é um halogênio; ou com formaldeído na presença de um agente de redução; ou

(F) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é C_1-C_{12} alquila substituída por $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)_2$ e onde os dois R_8 são, cada um independentemente do outro, H ou C_1-C_{12} alquila não-substituída ou substituída,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é C_1-C_{12} alquila substituída por $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_5$ e R_5 é OH, é reagido com um composto de fórmula $\text{NH}(\text{R}_8)_2$ onde R_8 é H ou C_1-C_{12} alquila não-substituída ou substituída, na presença de um agente de remoção de água; ou

(G) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I) e R_3 é C_4-C_{12} alquila substituída por hidróxi,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 e R_2 são como definidos acima sob (1) para fórmula (I), R_3 é C_1-C_5 alquila substituída por $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_5$ e

R_5 é C_1 - C_{12} alcóxi, é reagido com dois moles de um haleto de C_1 - C_3 alquilmagnésio ou reagente de C_1 - C_3 alquillítio; ou

(H) para a preparação de um composto de fórmula (Ia), onde R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 juntamente são
 5 uma ponte de alquileno de três a sete membros ou alquenileno de quatro a sete membros, e onde um grupo CH_2 poderá ser substituído por O, S ou NR_4 , e R_4 é como definido acima sob (1) para fórmula (I),

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 são hidrogênio, é reagido com um com-
 10 posto de fórmula Hal-(C_3 - C_7 alquileno)-Hal ou Hal-(C_4 - C_7 alquenileno)-Hal, onde Hal é um halogênio, e onde um grupo CH_2 poderá ser substituído por O, S ou NR_4 , e R_4 é como definido acima sob (1) para fórmula (I); ou

(I) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 são idênticos e são
 15 como definidos sob (1) para fórmula (I),

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 é como definido sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 são hidrogênio, é reagido com dois moles de um composto de fórmula R_3 -Hal onde R_3 é como definido acima para fórmula (I) e Hal é halogênio, preferencialmente bromo ou iodo; ou

(J) para a preparação de um composto de fórmula (Ia) onde R_2 e R_3 são idênticos e são $-CH_2$ - C_1 - C_{11} alquila não-substituída ou mono a pen-
 20 tassubstituída, $-CH_2$ - C_1 - C_{11} alquenila não-substituída ou mono a pentassubs-
 tituída ou $-CH_2$ - C_1 - C_{11} alquinila não-substituída ou mono a pentassubstituída,

um composto de fórmula (Ia), onde R_1 é como definido acima sob (1) para fórmula (I) e R_2 e R_3 são hidrogênio, é reagido com dois moles
 25 de um composto de fórmula R_{31} -CHO onde R_{31} é C_1 - C_{11} alquila não-substituída ou mono a pentassubstituída, C_1 - C_{11} alquenila não-substituída ou mono a pentassubstituída ou C_1 - C_{11} alquinila não-substituída ou mono a pentassubstituída, na presença de um agente de redução; e em seguida

(K) um composto de fórmula (Ia) preparado, por exemplo, de acordo com qualquer um dos processos A) a J) mencionados acima, é reagido com um
 30 ácido XH_n onde X e n são como definidos acima sob fórmula (I).

Os comentários feitos acima com relação a tautômeros de compostos de fórmula (I) se aplicam analogamente aos materiais de partida mencionados acima e abaixo com referência a seus tautômeros.

As reações descritas acima e abaixo são realizadas de maneira conhecida per se, por exemplo na ausência ou, usualmente, na presença de um solvente ou diluente adequado ou de uma mistura dos mesmos, sendo as reações realizadas, conforme requeridas, com resfriamento, sob temperatura ambiente ou com aquecimento, por exemplo em uma faixa de temperatura aproximadamente de -80°C à temperatura de ebulição do meio reacional, preferencial e aproximadamente de 0°C a aproximadamente $+150^{\circ}\text{C}$, e, se necessário, em um vaso fechado, sob pressão, sob uma atmosfera de gás inerte e/ou sob condições anidras. Especialmente, condições de reação vantajosas podem ser encontradas nos Exemplos.

O tempo de reação não é crítico; um tempo de reação de cerca de 0,1 a cerca de 24 horas, especialmente de cerca de 0,5 a cerca de 10 horas, é preferido.

O produto é isolado através de métodos usuais, por exemplo por meio de filtração, cristalização, destilação ou cromatografia, ou qualquer combinação adequada desses métodos.

Os materiais de partida mencionados acima e abaixo que são usados para a preparação dos compostos de fórmula (I) e, onde aplicável, seus tautômeros são conhecidos ou podem ser preparados através de métodos conhecidos per se, por exemplo, conforme indicado abaixo.

Variante de processo (A):

Exemplos de solventes e diluentes incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e hidrocarbonetos halogenados, tais como benzeno, tolueno, xileno, mesitileno, Tetralina, clorobenzeno, diclorobenzeno, bromobenzeno, éter de petróleo, hexano, cicloexano, diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetano, tricloroetano ou tetracloroetano; éteres, tais como éter dietílico, éter dipropílico, éter diisopropílico, éter dibutílico, éter terc-butil metílico, éter etileno glicol monometílico, éter etileno glicol monoetílico, éter etileno glicol dimetílico, éter dimetoxidietílico, tetraidrofura-

no ou dioxano; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etileno glicol ou glicerol; ácido carboxílico, tais como ácido acético ou ácido fórmico; amidas, tais como N,N-dimetilformamida, N,N-dietilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-pirrolidona ou ácido hexametilfosfórico triamida; nitrilas, tais como acetonitrila ou propionitrila; e sulfóxidos, tais como sulfóxido de dimetila; e também água; ou misturas dos solventes mencionados;

especialmente adequados são éteres, álcoois, água e ácidos carboxílicos, mais especialmente tetraidrofurano, ácido acético ou água.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura a cerca de temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente usado; preferência sendo dada a reação sob 10 a 30°C.

Em uma modalidade preferida de Variante (A) a reação é realizada sob temperatura ambiente, em tetraidrofurano na presença de ácido acético. Condições especialmente preferidas para a reação são descritas no Exemplo P1.1.

Variante de processo (B):

Exemplos de solventes e diluentes incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e hidrocarbonetos halogenados e éteres como listados acima sob variante de processo (A); cetonas, tais como acetonas, metil etil cetona ou metil isobutil cetona; álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, etileno glicol ou glicerol; ésteres de ácido carboxílico, tais como acetato de metila, acetato de etila, ou ésteres de ácido benzóico; amidas como listadas acima sob Variante de processo (A); nitrilas, tal como acetonitrila ou propionitrila; e sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; e também água; ou misturas dos solventes mencionados;

especialmente adequados são água, ésteres de ácidos orgânicos, hidrocarbonetos halogenados e hidrocarbonetos aromáticos; mais especialmente misturas em duas fases desse solvente orgânico com água.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente à temperatura ambiente até 90°C,

especialmente até 60°C, e na presença de uma base, preferencialmente uma base inorgânica, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, nos Exemplos P1.2, P1.3, P2.1 e P2.7.

Variante de processo (C):

Exemplos de solventes e diluentes incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e hidrocarbonetos halogenados e éteres, amidas e nitrilas como listadas acima sob Variante de processo (A); e sulfóxidos tal como sulfóxido de dimetila; ou misturas dos solventes mencionados; éteres e hidrocarbonetos sendo especialmente adequados.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente de 0°C até temperatura ambiente. Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.2.

Variante de processo (D):

Solventes adequados incluem aqueles mencionados sob Variante (A); também adicionalmente cetonas, tais como acetona, metil etil cetona e metil isobutil cetona; e ácidos carboxílicos, tal como ácido acético ou ácido fórmico; ésteres de ácido carboxílico, tais como acetato de metila, acetato de etila, ou ésteres de ácido benzóico.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente na presença de uma base inorgânica, por exemplo hidróxido de lítio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

Condições especialmente preferidas para essa variante de processo são descritas, por exemplo, no exemplo P2.6.

Como alternativa, é possível escolher uma variante de reação onde um agente de redução, especialmente hidrogênio molecular, é usado, mais especialmente em uma mistura de tetraidrofurano e água como solvente e na presença de um catalisador de metal pesado, especialmente um

catalisador de Pd.

Condições especialmente preferidas para essa variante de processo são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.5.

Variante de processo (E):

5 Solventes adequados incluem aqueles mencionados sob Variante (B), sendo solventes especialmente adequados ésteres de ácidos orgânicos, hidrocarbonetos halogenados e hidrocarbonetos aromáticos; especialmente misturas em duas fases de um éster com água.

10 As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente de temperatura ambiente a 60°C, e na presença de uma base, preferencialmente uma base inorgânica, por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

15 Condições especialmente preferidas para essa variante de processo são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.3.

Em uma modalidade alternativa, solventes adequados incluem aqueles mencionados acima, preferencialmente éteres, álcoois, água e ácidos carboxílicos, em combinação com um hidreto, tal como boridreto, especialmente NaCNBH_3 .

20 Condições especialmente preferidas para essa variante de processo são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.4.

Variante de processo (F):

Exemplos de solventes e diluentes incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e hidrocarbonetos halogenados; éteres, 25 amidas e nitrilas como listadas acima sob variante de processo (A); cetonas, tais como acetona, metil etil cetona ou metil isobutil cetona; ésteres de ácido carboxílico, tais como acetato de metila, acetato de etila, ou ésteres de ácido benzóico; e sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; ou misturas dos solventes mencionados;

30 especialmente adequados são ésteres de ácidos orgânicos, tal como acetato de etila.

Como agente de remoção de água são usados os reagentes de

acoplamento de peptídeos usuais, especialmente carbodiimidas e hidroxibenzotriazóis.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente a temperatura ambiente.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.8.

Variante de processo (G):

Exemplos de solventes e diluentes incluem: hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e alicíclicos e éteres como listados acima sob variante de processo (A); e sulfóxidos, tal como sulfóxido de dimetila; ou misturas dos solventes mencionados; éteres, mais especialmente tetraidrofurano sendo especialmente adequado.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente de 0°C até temperatura ambiente.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P2.10.

Variante de processo (H):

Solventes adequados incluem aqueles mencionados sob Variante (B), sendo solventes especialmente adequados água, ésteres de ácidos orgânicos, hidrocarbonetos halogenados e hidrocarbonetos aromáticos; especialmente misturas em duas fases desse solvente orgânico com água.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente de 90°C ao ponto de ebulição do solvente, e na presença de uma base, preferencialmente uma base inorgânica, por exemplo, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P3.2.

Variante de processo (I):

Solventes adequados incluem aqueles mencionados sob Variante (B), sendo solventes especialmente adequados à água, ésteres de ácidos orgânicos, hidrocarbonetos halogenados e hidrocarbonetos aromáticos; especialmente misturas em duas fases desse solvente orgânico com água.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente de 90°C ao ponto de ebulição, e na presença de uma base, preferencialmente uma base inorgânica, por exemplo hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio ou hidrogenocarbonato de sódio.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P3.1.

Variante de processo (J):

Solventes adequados incluem aqueles mencionados sob Variante (B), sendo solventes especialmente adequados água, éteres de ácidos orgânicos, álcoois e água; especialmente misturas em duas fases de um éter com água.

As reações são vantajosamente realizadas em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente usado, preferencialmente à temperatura ambiente.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas, por exemplo, no Exemplo P3.3.

Variante de processo (K):

Solventes especialmente adequados são listados sob variante de processo (B); diclorometano, acetonitrila, acetato de etila, tolueno e dioxano sendo especialmente adequados.

A operação é preferencialmente realizada em uma faixa de temperatura de 0°C ao ponto de ebulição do solvente, preferencialmente de 0°C até temperatura ambiente.

Condições especialmente preferidas para a reação são descritas nos Exemplos P4.1 a P5.5.

Os compostos de fórmula (I) poderão ser na forma de um dos

isômeros possíveis ou na forma de uma mistura dos isômeros, na forma de isômeros puros ou na forma de uma mistura isomérica, isto é, na forma de uma mistura racêmica; a invenção refere-se tanto aos isômeros puros quanto às misturas racêmicas e deve ser interpretada conseqüentemente
5 desse modo acima e abaixo, mesmo que detalhes estereoquímicos não sejam mencionados especificamente em cada caso.

Os racematos podem ser separados nos antípodes ópticos através de métodos conhecidos, por exemplo, através de recristalização de um solvente opticamente ativo, através de cromatografia sobre adsorventes qui-
10 rais, por exemplo cromatografia líquida sob alta pressão (HPLC) sobre acetilcelulose, com o auxílio de microorganismos adequados, através de clivagem com enzimas específicas imobilizadas, ou através de formação de compostos de inclusão, por exemplo usando éteres de coroa quirais, apenas um isômero sendo complexado.

15 À parte separação de misturas de isômeros correspondentes, isômeros ópticos podem ser obtidos de acordo com a invenção também geralmente métodos conhecidos de síntese enancioseletiva, por exemplo realizando o processo de acordo com a invenção usando materiais de partida que apresentam estereoquímica correspondentemente adequada.

20 Em cada caso é vantajoso isolar ou sintetizar o isômero biologicamente mais ativo, onde os componentes individuais apresentam atividade biológica diferente.

Os compostos de fórmula (I) poderão também ser obtidos na forma de seus hidratos e/ou poderão incluir outros solventes, por exemplo
25 solventes que poderão ter sido usados para a cristalização de compostos em forma sólida.

A invenção refere-se a todas aquelas modalidades do processo de acordo com as quais um composto obténível como material de partida ou intermediário em qualquer estágio do processo é usado como material de
30 partida e algumas ou todas as etapas restantes são realizadas ou um material de partida é usado na forma de um derivado ou sal e/ou seus racematos ou antípodas, ou, especialmente, é formado sob as condições de reação.

Nos processos da presente invenção é preferível usar aqueles materiais de partida e intermediários que resultam nos compostos de fórmula (I) que são especialmente preferidos.

5 A invenção refere-se especialmente à processos de preparação descritos nos Exemplos P1.1 a P5.5.

Na área de controle de pragas, os compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção são ingredientes ativos que exibem atividade preventiva e/ou curativa valiosas com um espectro biocida muito vantajoso e um espectro muito amplo, mesmo sob baixas taxas de concentração, enquanto
10 é bem tolerado por animais de sangue quente, peixes e plantas. Eles são, surpreendentemente, igualmente adequados para controle tanto de pragas de plantas quanto ectoparasitas e endoparasitas em humanos e mais especialmente em animais de criação da fazenda, animais domésticos e animais de estimação. Eles são eficazes contra todos ou estágios de crescimento
15 individuais de pragas animais normalmente sensíveis, mas também de pragas animais resistentes, tais como insetos e representativos da ordem Acarinos, nematódeos, cestóides e trematódeos, enquanto ao mesmo tempo proteger organismos úteis. A atividade inseticida ou acaricida dos ingredientes ativos de acordo com a invenção poderá manifestar ela própria diretamente, isto é, na mortalidade das pragas, que ocorre imediatamente ou
20 apenas após algum tempo, por exemplo durante muda, ou indiretamente, por exemplo em taxa reduzida de oviposição e/ou incubação, boa atividade correspondente a uma mortalidade pelo menos de 50 a 60%.

A ação dos compostos de acordo com a invenção e as composições que compreendem os compostos contra pragas em animais pode ser
25 significativamente ampliada e adaptada às circunstâncias dadas pela adição de outros inseticidas, acaricidas ou nematicidas. Aditivos adequados incluem, por exemplo, representativos das seguintes classes de ingrediente ativo: compostos organofósforos, nitrofenóis e derivados, formamidinas, uréias,
30 carbamatos, piretróides, hidrocarbonetos clorados e preparações de *Bacillus thuringiensis*.

Exemplos de parceiros de mistura especialmente adequados

incluem: azametifos; clorfenvinfos; bupirinato; cipermetrina; cipermetrina alto-cis; ciromazina; diafentiurona; diazinona; diclorvos; dicrotofos; diciclanila; fenoxicarb; fluazuron; furatiocarb; isazofos; iodfenfos; quinopreno; lufenuron; metacrifos; metidationa; monocrotofos; fosfamidona; profenofos; diofenolano; uma substância obtenível da cepa *Bacillus thuringiensis* GC91 ou de NCTC11821; pimetozina; bromopropilato; metopreno; dissulfoton; quinalfos; taufluvalinato; tiociclamo; tiometona; aldicarb; azinfos-metila; benfuracarb; bifentrina; buprofezina; carbofurano; dibutilaminotio; cartap; clorfluazuron; clorpirifos; ciflutrina; alfa-cipermetrina; zeta-cipermetrina; deltametrina; diflubenzuron; endossulfano; etiofencarb; fenitrothion; fenazaquina; fenobucarb; fenvalerato; formotiona; metiocarb; heptenofos; imidacloprida; isoprocarb; metamidofos; metomila; mevinfos; parationa; paration-metila; fosalona; pirimicarb; propoxur; teflubenzurona; terbufos; triazamato; abamectina; fenobucarb; tebufenozida; fipronila; beta-ciflutrina; silafluofeno; fenpiroximato; piri-

15 dabeno; primicarb; piriproxifeno; pirimidifeno; nematorina; nitenpiramo; NI-25; acetamiprida; avermectina B₁ (abamectina); um extrato de origem vegetal ativo contra inseto; uma preparação que compreende nematódeos ativos contra inseto; uma preparação obtenível de *Bacillus subtilis*; uma preparação que compreende fungos ativos contra inseto; uma preparação que compre-

20 ende vírus ativos contra inseto; AC 303 630; acefato; acrinatrina; alanicarb; alfametrina; amitraz; AZ 60541; azinfos A; azinfos M; azociclotina; bendiocarb; benssultap; betaciflutrina; BPMC; brofenprox; bromofos A; bufencarb; butocarboxima; butilpiridabeno; cadusafos; carbarila; carbofenotiona; cloetocarb; cloretoxifos; clormefos; cis-res-metrina; clocitrina; clofentezina; cianofos; cicloprotrina; ciexatina; demeton M; demeton S; demeton-S-metila; diclofentiona; diclifos; dietiona; dimetoato; dimetilvinfos; dioxationa; edifenfos; emamectina; esfenvalerato; etiona; etofenprox; etoprofos; etrinfos; fenamifos; óxido de fembutatina; fenotiocarb; fempropatrina; fempirad; fentiona; fluazinamo; flucicloxurona; flucitrinato; flufenoxurona; flufemprox; fonofos;

25 fostiazato; fubfemprox; HCH; hexaflumurona; hexitiazox; IKI-220; iprobenfos; isofenfos; isoxationa; ivermectina; lambda-cialotrina; malationa; mecarbamo; messulfenfos; metaldeído; metolcarb; milbemectina; moxidectina; naled; NC

184; ometoato; oxamila; oxidemetona M; oxideprofos; permetrina; fentoato; forato; fosmet; foxima; pirimifos M; pirimifos A; promecarb; propafos; protiofos; protoato; piraclofos; pirada-fentiona; piresmetrina; piretruma; RH 5992; salitiona; sebufos; sulfotep; sulprofos; tebufenpirad; tebupirinfos; teflutrina; temefos; terbamo; tetraclorvinfos; tiacloprida; tiametoxamo; tiafenox; tiodicarb; tiofanox; tionazina; turingiensina; tralometrina; triaratenos; triazofos; triazurona; triclofona; triflumurona; trimetacarb; vamidotina; xililcarb; YI 5301/5302; zetametrina; DPX-MP062; RH-2485; D 2341 ou XMC (metilcarbamatato de 3,5-xilila).

Essas pragas animais incluem, por exemplo, aquelas mencionadas *in* Pedido de Patente Europeu EP-A-736 252, página 5, linha 55, a página 6, linha 55. As pragas mencionadas aqui são portanto incluídas como referência na matéria em questão da presente invenção.

É também possível controlar pragas da classe *Nematoda* usando os compostos de acordo com a invenção. Essas pragas incluem, por exemplo, nematódeos do nó da raiz, nematódeos que formam cistos e também nematódeos de caule e folhas; especialmente de *Heterodera* spp., por exemplo, *Heterodera schachtii*, *Heterodera avenae* e *Heterodera trifolii*; *Globodera* spp., por exemplo, *Globodera rostochiensis*; *Meloidogyne* spp., por exemplo, *Meloidogyne incógnita* e *Meloidogyne javanica*; *Radopholus* spp., por exemplo *Radopholus similis*; *Pratylenchus*, por exemplo *Pratylenchus neglectans* e *Pratylenchus penetrans*; *Tylenchulus*, por exemplo *Tylenchulus semipenetrans*; *Longidorus*, *Trichodorus*, *Xiphinema*, *Ditylenchus*, *Apheenchoides* e *Anguina*; *insbesondere Meloidogyne*, por exemplo *Meloidogyne incógnita*, e *Heterodera*, por exemplo *Heterodera glycines*.

Um aspecto especialmente importante da presente invenção é o uso dos compostos de fórmula (I) de acordo com a invenção na proteção de plantas contra pragas de alimentação parasítica.

Os compostos de acordo com a invenção podem ser usados para controlar, isto é, inibir ou destruir, pragas do tipo mencionado que ocorrem em plantas, especialmente em plantas úteis e ornamentais em agricultu-

ra, em horticultura e em silvicultura, ou em partes dessas plantas, tais como frutas, flores, folhas, caules, tubérculos ou raízes, enquanto em alguns casos partes das plantas que crescem posteriormente são ainda protegidas contra essas pragas.

5 Culturas-alvo incluem especialmente cereais tais como trigo, cevada, centeio, aveia, arroz, milho e sorgo; beterrabas tais como beterraba sacarina e beterraba forrageira; frutas, por exemplo pomos, drupas e bagas, tais como maçã, pera, ameixa, pêssigo, amêndoa, cerejas e frutas silvestres, por exemplo morango, framboesa e amora-preta; plantas leguminosas, 10 tais como feijão, lentilha, ervilha e soja; plantas oleaginosas, tais como colza, mostarda, papoula, oliveira, girassol, coco, mamona, cacau e amendoim; cucurbitáceas, tais como abóbora, pepino e melão; plantas fibrosas, tais como algodão, linho, cânhamo e juta; frutas cítricas, tais como laranja, limão, toranja e tangerina; variedades de legumes, tais como espinafre, alface, aspargo, espécies de repolho, cenoura, cebola, tomate, batata e páprica; 15 lauráceas, tais como abacate, canela e cânfora; e fumo, nozes, café, auberginas, cana-de-açúcar, chá, pimenta, vinhas, lúpulo, bananas e plantas de borracha natural e plantas ornamentais.

Áreas adicionais de uso dos compostos de acordo com a invenção 20 são a proteção de mercadorias armazenadas e despensas e a proteção de matérias-primas, e também no setor de higiene, especialmente a proteção de animais domésticos e animais de criação da fazenda contra pragas do tipo mencionado, mais especialmente a proteção de animais domésticos, especialmente gatos e cães, de ataques por pulgas, carrapatos e nemató- 25 deos.

A invenção portanto refere-se também a composições pesticidas, tais como concentrados emulsificáveis, concentrados de suspensão, diretamente pulverizáveis ou soluções diluíveis, pastas espalháveis, emul- 30 sões diluídas, pós umectáveis, pós solúveis, pós dispersíveis, pós umectáveis, pós para polvilhamento, grânulos e encapsulações de substâncias poliméricas, que compreendem pelo menos um dos compostos de acordo com a invenção, a escolha de formulação sendo feita de acordo com os objetivos

pretendidos e as circunstâncias prevalecentes.

O ingrediente ativo é usado nessas composições em forma pura, um ingrediente ativo, por exemplo, em um tamanho de partículas específico, ou preferencial e juntamente com pelo menos um dos adjuvantes usuais na tecnologia de formulação, tais como extensores, por exemplo solventes ou 5 veículos sólidos ou compostos de superfície ativa (tensoativos). Na área de controle de parasitas em humanos, animais domésticos, animais de criação da fazenda e pragas será evidente por si mesmo que apenas aditivos fisiologicamente toleráveis são usados.

10 Como adjuvantes de formulação são usados, por exemplo, veículos sólidos, solventes, estabilizantes, adjuvantes "de liberação lenta", colorantes e opcionalmente substâncias de superfície ativa (tensoativos). Veículos e adjuvantes adequados incluem todas as substâncias costumeiramente usadas. Como adjuvantes, tais como solventes, veículos sólidos, compostos 15 de superfície ativa, tensoativos não-iônicos, tensoativos catiônicos, tensoativos aniônicos e adjuvantes adicionais nas composições usadas de acordo com a invenção, levam-se em consideração, por exemplo, aqueles descritos in EP-A-736 252, página 7, linha 51 a página 8, linha 39.

As composições para uso em proteção de culturas e em humanos, animais domésticos e animais de criação da fazenda geralmente com- 20 preende de 0,1 a 99%, especialmente de 0,1 a 95%, de ingrediente ativo e de 1 a 99,9%, especialmente de 5 a 99,9%, de pelo menos um adjuvante sólido ou líquido, a composição geralmente incluindo de 0 a 25%, especialmente de 0,1 a 20%, de tensoativos (% = % em peso em cada caso). Consi- 25 derando que produtos comerciais serão preferencialmente formulados como concentrados, o usuário final empregará normalmente formulações diluídas que apresentam concentrações consideravelmente baixas de ingrediente ativo.

Produtos de proteção de cultura preferidos apresentam especi- 30 almente as seguintes composições (% = porcentagem em peso):

Concentrados emulsificáveis:

ingrediente ativo:	1 a 90%, preferencialmente de 5 a 20%
tensoativo:	1 a 30%, preferencialmente de 10 a 20%
solvente:	5 a 98%, preferencialmente de 70 a 85%

5 Pós:

ingrediente ativo:	0,1 a 10%, preferencialmente de 0,1 a 1%
veículo sólido:	99,9 a 90%, preferencialmente de 99,9 a 99%

Concentrados em suspensão:

ingrediente ativo:	5 a 75%, preferencialmente de 10 a 50%
10 água:	94 a 24%, preferencialmente de 88 a 30%
tensoativo:	1 a 40%, preferencialmente de 2 a 30%

Pós umectáveis:

ingrediente ativo:	0,5 a 90%, preferencialmente de 1 a 80%
tensoativo:	0,5 a 20%, preferencialmente de 1 a 15%
15 veículo sólido:	5 a 99%, preferencialmente de 15 a 98%

Grânulos:

ingrediente ativo:	0,5 a 30%, preferencialmente de 3 a 15%
veículo sólido:	99,5 a 70%, preferencialmente de 97 a 85%

- 20 As composições de acordo com a invenção poderão também compreender adjuvantes sólidos ou líquidos adicionais, tais como, estabilizantes, por exemplo óleos vegetais ou óleos vegetais epoxidados (por exemplo, óleo de coco epoxidado, óleo de colza ou óleo de soja), antiespumantes, por exemplo óleo de silicone, conservantes, reguladores de viscosidade, aglutinantes e/ou adesivos, bem como fertilizantes ou outros ingredientes ativos para obter efeitos especiais, por exemplo acaricidas, bactericidas, fungicidas, nematocidas, moluscicidas ou herbicidas seletivos.

- 25 Os produtos de proteção de cultura de acordo com a invenção são preparados de maneira conhecida, na ausência de adjuvantes, por exemplo através de moagem, peneiramento e/ou compressão de um ingrediente ativo sólido ou mistura de ingredientes ativos, por exemplo a um certo tamanho de partículas, e na presença de pelo menos um adjuvante, por exemplo misturando intimamente e/ou moendo o ingrediente ativo ou mistura

de ingredientes ativos com o(s) adjuvante(s). A invenção refere-se também àqueles processos para a preparação das composições de acordo com a invenção e ao uso dos compostos de fórmula (I) na preparação dessas composições.

5 A invenção refere-se também à métodos de aplicação dos produtos de proteção de cultura, isto é, à métodos de controle de pragas do tipo mencionado, tais como pulverização, atomização, polvilhamento, revestimento, desinfecção, espalhamento ou derramamento, que são selecionados de acordo com os objetivos pretendidos e as circunstâncias prevalecentes, e
10 ao uso das composições para controle de pragas do tipo mencionado. Taxas típicas de concentração são de 0,1 a 1.000 ppm, preferencialmente de 0,1 a 500 ppm, de ingrediente ativo. As taxas de aplicação por hectare são geralmente de 1 a 2.000 g de ingrediente ativo por hectare, especialmente de 10 a 1.000 g/ha, preferencialmente de 20 a 600 g/ha.

15 Um método preferido de aplicação na área de proteção de cultura é aplicação à folhagem das plantas (aplicação foliar), sendo a frequência e a taxa de aplicação dependente do risco de infestação pela praga em questão. Contudo, o ingrediente ativo pode também penetrar nas plantas através das raízes (ação sistêmica) quando o local das plantas é impregnado com uma formulação líquida ou quando o ingrediente ativo é incorporado
20 em forma sólida no local das plantas, por exemplo no solo, por exemplo em forma granular (aplicação no solo). No caso de culturas de arroz, tais grânulos poderão ser aplicados em quantidades dosadas ao arrozal alagado.

 Os produtos de proteção de cultura de acordo com a invenção
25 são também adequados para proteger material de propagação de plantas, por exemplo semente, tais como frutas, tubérculos ou grãos, ou mudas de plantas, contra pragas animais. O material de propagação pode ser tratado com a composição antes de plantação: semente, por exemplo, pode ser desinfetada antes de ser semeada. Os ingredientes ativos de acordo com a
30 invenção podem também ser aplicados aos grãos (revestimento), impregnando as sementes em uma formulação líquida ou revestindo-as com uma formulação sólida. A composição pode também ser aplicada ao sítio de

plantação quando o material de propagação está sendo plantado, por exemplo ao sulco de semente durante semeadura. A invenção refere-se também a esses métodos de tratamento do material de propagação de plantas e ao material de propagação de plantas assim tratado.

5 Exemplos de preparação: Preparação das bases livres

Exemplo P1.1: 4"-desóxi-4"-epi-(N-3-fluorofenilmetil-amino)-avermectina B1

1,0 g de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 é dissolvido em 12 ml de tetraidrofurano. 1,8 ml de ácido acético, 0,2 ml de água e 0,18 ml de 3-fluorbenzaldeído são adicionados. 90 mg de cianoboridreto de sódio são em seguida adicionados. A mistura é agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Extração é então realizada com acetato de etila e solução de cloreto de sódio saturada; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e os solventes são destilados completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-3-fluorofenilmetil-amino)-avermectina B1.

Exemplo P1.2: 4"-desóxi-4"-epi-N-etilamino-avermectina B1

4,0 g de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 são dissolvidos em 24 ml de acetato de etila. 7,4 ml de iodeto de etila e 24 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente sob temperatura ambiente por 14 horas. As fases são em seguida separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e os solventes são destilados completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-N-etilamino-avermectina B1.

25 Exemplo P1.3: 4"-desóxi-4"-epi-N-(isopropoxicarbonil-metil)-amino-avermectina B1

300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 são dissolvidos em 3 ml de acetato de etila. 620 mg de bromoacetato de isopropila e 3 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente sob temperatura ambiente por 18 horas. As fases são em seguida separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cro-

matografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-N-(isopropóxi-carbonil-metil)-amino-avermectina B1.

Exemplo P2.1: 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-1-propen-3-il-amino)-avermectina B1

5 600 mg de 4"-desóxi-4"-epi-metilamino-avermectina B1 são dissolvidos em 6 ml de acetato de etila. 0,56 ml de brometo de alila e 6 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 18 horas, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é
10 destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-1-propen-3-il-amino)-avermectina B1.

Exemplo P2.2: 4"-desóxi-4"-epi-(N-2-hidroxietil-N-metilamino)-avermectina B1

 Etapa 1: 4,55 g de 4"-desóxi-4"-epi-metilamino-avermectina B1
15 são dissolvidos em 45 ml de acetato de etila. 8,6 g de bromoacetato de etila e 45 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 18 horas, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-etoxicarbonilmetil-amino)-avermectina B1.
20

 Etapa 2: 300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-etoxicarbonilmetil-amino)-avermectina B1 são dissolvidos em 6 ml de tolueno. Com agitação a temperatura ambiente, 1,3 ml de hidreto diisobutilalumínio (1,2 mol/l em tolueno) são adicionados. Após 15 minutos, extração é realizada com acetato de etila e solução de cloreto de amônio saturada. As fases são em seguida separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila/metanol), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-2-hidroxietil-N-metilamino)-avermectina B1.
25
30

Exemplo P2.3: 4"-desóxi-4"-epi-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1

 2,0 g de 4"-desóxi-4"-epi-isopropilamino-avermectina B1 são

dissolvidos em 20 ml de acetato de etila. 4 ml de iodeto de metila e 20 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados e a mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 14 horas, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1.

Exemplo P2.4: 4"-desóxi-4"-epi-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1

9,14 g de 4"-desóxi-4"-epi-isopropilamino-avermectina B1 são dissolvidos em 100 ml de metanol. 15 ml de ácido piválico e 25 ml de solução de formaldeído (37% em água) são adicionados. 0,7 g de cianoboroireto de sódio é em seguida adicionado. A mistura é agitada a temperatura ambiente por uma hora, em seguida o metanol é evaporado completamente a vácuo e o resíduo é extraído com acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio saturada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila/metanol), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-isopropil-N-metilamino)-avermectina B1.

Exemplo P2.5: 4"-desóxi-4"-epi-(N-carboximetil-N-metilamino)-avermectina B1

Etapa 1: 10 g de 4"-desóxi-4"-epi-metilamino-avermectina B1 são dissolvidos em 100 ml de acetato de etila. 15,6 g de bromoacetato de benzila e 100 ml de bicarbonato de sódio (1N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 5 dias, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-benziloxicarbonil-metil-N-metilamino)-avermectina B1.

Etapa 2: 7,8 g de 4"-desóxi-4"-epi-(N-benziloxicarbonil-metil-N-metilamino)-avermectina B1 são dissolvidos em 100 ml de tetraidrofurano. 780 mg de paládio (5% sobre carbono) são adicionados e hidrogenação é realizada sob pressão normal e temperatura ambiente. Após uma hora a ab-

sorção de hidrogênio foi cessada. A mistura é filtrada sobre Celite e o solvente evaporado completamente, produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-carboximetil-N-metilamino)-avermectina B1.

Exemplo P2.6: 4"-desóxi-4"-epi-(N-carboximetil-N-metilamino)-avermectina B1

5 Etapa 1: 15 g de 4"-desóxi-4"-epi-metilamino-avermectina B1 são dissolvidos em 120 ml de acetato de etila. 26 g de bromoacetato de metila e 120 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 5 dias, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e
10 o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-metoxycarbonil-metil-amino-N-metil)-avermectina B1.

 Etapa 2: 10 g de 4"-desóxi-4"-epi-(N-metoxycarbonilmetil-amino-N-metil)-avermectina B1 são dissolvidos em 90 ml de tetraidrofurano. 10 ml
15 de água e 440 mg de monohidrato hidróxido de lítio são adicionados e agitação é realizada sob temperatura ambiente por 14 horas. Extração é em seguida realizada com água e éter dietílico, e a fase aquosa é separada completamente e liofilizada. O resíduo é extraído com acetato de etila e ácido cítrico (10% em água); a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o sol-
20 vente é destilado completamente, produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-carboximetil-N-metilamino)-avermectina B1.

Exemplo P2.7: 4"-desóxi-4"-epi-(N-etil-N-metilamino)-avermectina B1

 8,0 g de 4"-desóxi-4"-epi-N-metilamino-avermectina B1 são dissolvidos em 50 ml de acetato de etila. 15 ml de iodeto de etila e 50 ml de
25 bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 2 dias. As fases são em seguida separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e os solventes são destilados completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila/metanol), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(N-etil-N-
30 metilamino)-avermectina B1.

Exemplo P2.8: 4"-desóxi-4"-epi-{N-[(1-benziloxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-N-metilamino}-avermectina B1

500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-(N-carboximetil-N-metilamino)-avermectina B são dissolvidos em 5 ml de acetato de etila, em seguida 170 mg de L-alanina éster benzílico, 72 mg de 1-hidróxi-7-aza-benzotriazol e 110 mg de N,N-dicicloexilcarbodiimida são adicionados. Agitação é realizada a temperatura ambiente por 7 dias. A mistura é em seguida extraída com acetato de etila e bicarbonato de sódio (1N em água); a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-{N-[(1-benziloxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-N-metilamino}-avermectina B1.

Exemplo P2.9: 4"-desóxi-4"-epi-{N-[(1-carbóxi-etilcarbamoil)-metil]-N-metilamino}-avermectina B1

160 mg de 4"-desóxi-4"-epi-{N-[(1-benziloxicarbonil-etilcarbamoil)-metil]-N-metilamino}-avermectina B1 são dissolvidos em 10 ml de tetraidrofurano. 50 mg de paládio (5% sobre carbono) são adicionados e hidrogenação é realizada sob pressão normal e temperatura ambiente. Após 3 horas a absorção de hidrogênio foi cessada. A mistura é filtrada sobre Celite e o solvente é evaporado completamente, produzindo 4"-desóxi-4"-epi-{N-[(1-carbóxi-etilcarbamoil)-metil]-N-metilamino}-avermectina B1.

Exemplo P2.10: 4"-desóxi-4"-epi-[N-(2-hidróxi-2-metil-propil)-N-metilamino]-avermectina B1

300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-(N-metil-N-etoxicarbonilmetil-amino)-avermectina B1 (Etapa 1 de P2.2) são dissolvidos em 6 ml de tetraidrofurano. Com agitação a temperatura ambiente, 0,64 ml de brometo de metilmagnésio (3 moles/l em éter dietílico) é adicionado. Após uma hora, extração é realizada com acetato de etila e solução de cloreto de amônio saturada. As fases são em seguida separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e os solventes são destilados completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila/metanol), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-[N-(2-hidróxi-2-metil-propil)-N-metilamino]-

avermectina B1.

Exemplo P3.1: 4"-desóxi-4"-epi-[N,N-bis(1-fenil-1-propen-3-il)amino]-avermectina B1

3,48 g de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 são dissolvidos em 40 ml de acetato de etila. 4,62 g de 3-bromo-1-fenil-1-propeno e 40 ml de bicarbonato de sódio (1 N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 60°C por 3 dias e em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-[N,N-bis(1-fenil-1-propen-3-il)amino]-avermectina B1.

Exemplo P3.2: 4"-desóxi-4"-epi-(azetidin-1-il)-avermectina B1

300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 são dissolvidos em 1 ml de tolueno. 0,106 ml de 1,3-dibromopropano e 1 ml de bicarbonato de sódio (1N em água) são adicionados. A mistura é agitada vigorosamente a 90°C por 24 horas, em seguida esfriada. As fases são então separadas; a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e o solvente é destilado completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (acetato de etila/metanol), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-(azetidin-1-il)-avermectina B1.

Exemplo P3.3: 4"-desóxi-4"-epi-[N,N-bis(3,3-dimetil-butil)amino]-avermectina B1

0,87 g de 4"-desóxi-4"-epi-amino-avermectina B1 é dissolvido em 10 ml de tetraidrofurano. 1 ml de ácido pivalico, 0,1 ml de água e 0,60 g de 3,3-dimetilbutiraldeído são adicionados. 0,38 g de cianoboridreto de sódio é em seguida adicionado. A mistura é agitada a temperatura ambiente por 14 horas. Extração é então realizada com acetato de etila e bicarbonato de sódio (1 N em água); a fase orgânica é seca sobre sulfato de sódio e os solventes são destilados completamente. O resíduo é purificado através de cromatografia sobre sílica-gel (hexano/acetato de etila), produzindo 4"-desóxi-4"-epi-[N,N-bis(3,3-dimetil-butil)amino]-avermectina B1.

Preparações de sais de fórmula (I)

Exemplo P4.1: Preparação de benzoato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1

500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamino-avermectina B1 e
5 67 mg de ácido benzóico são dissolvidos em 5 ml de diclorometano. O sol-
vente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em éter dietílico e
filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é la-
vado com éter dietílico e seco na frita em uma corrente de ar. É obtido ben-
zoato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetil-amônio-avermectina B1.

10 Exemplo P4.2: Preparação de maleato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1 (1:1)

500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamino-avermectina B1 e
64 mg de ácido maléico são dissolvidos em 5 ml de diclorometano. O sol-
vente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em éter dietílico e
15 filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é la-
vado com éter dietílico e seco na frita em uma corrente de ar. É obtido male-
ato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1.

Exemplo P4.3: Preparação de salicilato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1

20 500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamino-avermectina B1 e
76 mg de ácido salicílico são dissolvidos em 5 ml de diclorometano. O sol-
vente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em éter dietílico e
filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é la-
vado com éter dietílico e seco na frita em uma corrente de ar. É obtido sali-
25 cilato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1.

Exemplo P4.4: Preparação de citrato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1 (1:1)

500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamino-avermectina B1 e
106 mg de ácido cítrico são dissolvidos em 5 ml de diclorometano. O sol-
30 vente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em éter dietílico e
filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é la-
vado com éter dietílico e seco na frita em uma corrente de ar. É obtido citrato

de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1.

Exemplo P4.5: Preparação de benzenossulfonato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1

500 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamino-avermectina B1 e
5 87 mg de ácido benzenossulfônico são dissolvidos em 5 ml de acetonitrila. O solvente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em éter dietílico e filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é lavado com éter dietílico e seco na frita em uma corrente de ar. É obtido benzenossulfonato de 4"-desóxi-4"-epi-N,N-dimetilamônio-avermectina B1.

10 Exemplo P5.1: Preparação de benzoato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1

300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamino-avermectina B1 e
38 mg de ácido benzóico são dissolvidos em 1 ml de acetonitrila. O solvente é evaporado completamente e o resíduo é suspenso em uma pequena
15 quantidade de hexano e filtrado completamente sobre uma frita de vidro. O resíduo de filtração é seco na frita em uma corrente de ar. É obtido benzoato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1.

Exemplo P5.2: Preparação de maleato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1 (1:1)

20 300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamino-avermectina B1 e 36 mg de ácido maléico são dissolvidos em 1 ml de acetonitrila. 3 ml de tolueno são adicionados e em seguida 20 ml de hexano. A mistura é filtrada sobre uma frita de vidro, lavada com hexano e seca na frita em uma corrente de ar. É obtido maleato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina
25 B1.

Exemplo P5.3: Preparação de salicilato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1

300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamino-avermectina B1 e
43 mg de ácido salicílico são dissolvidos em 1 ml de acetonitrila. 3 ml de tolueno são adicionados e em seguida 20 ml de hexano. A mistura é filtrada
30 sobre uma frita de vidro, lavada com hexano e seca na frita em uma corrente de ar. É obtido salicilato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina

B1.

Exemplo P5.4: Preparação de citrato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1 (1:1)

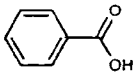
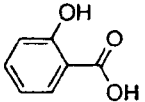
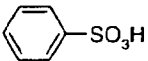
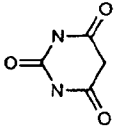
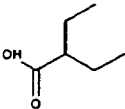
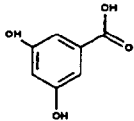
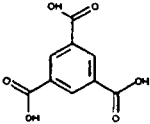
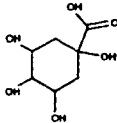
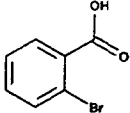
300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamino-avermectina B1 e
5 65 mg de ácido cítrico são dissolvidos em 1 ml de acetonitrila. 3 ml de tolueno são dissolvidos e em seguida 20 ml de hexano. A mistura é filtrada sobre uma frita de vidro, lavada com hexano e seca na frita em uma corrente de ar. É obtido citrato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1.

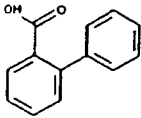
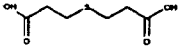
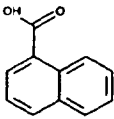
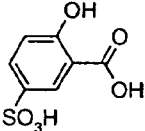
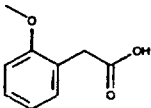
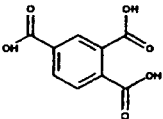
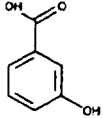
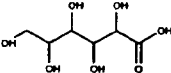
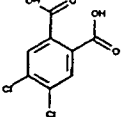
Exemplo P5.5: Preparação de benzenossulfonato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1

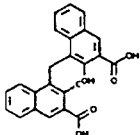
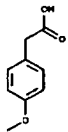
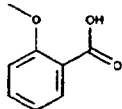
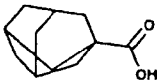
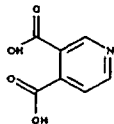
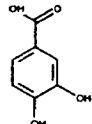
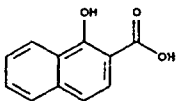
300 mg de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamino-avermectina B1 e
49 mg de ácido benzenossulfônico são dissolvidos em 1 ml de acetonitrila. 3 ml de tolueno são adicionados e em seguida 20 ml de hexano. A mistura é filtrada sobre uma frita de vidro, lavada com hexano e seca na frita em uma
15 corrente de ar. É obtido citrato de 4"-desóxi-4"-epi-N-isopropilamônio-avermectina B1.

Exemplo P6.1: Analogamente com os Exemplos de Preparação acima é também possível preparar os compostos listados nas Tabelas 1 a 60.

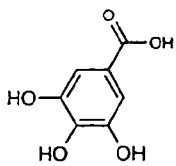
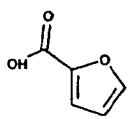
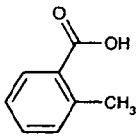
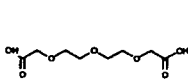
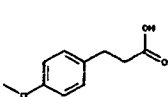
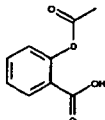
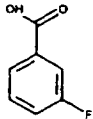
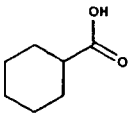
Tabela A: Compostos de fórmula (I) podem ser formados especialmente com
20 os ácidos seguintes:

Nº		
A.1)		ácido benzóico
A.2)	cis-HOOC-CH=CHCOOH	ácido maléico
A.3)	trans-HOOC-CH=CHCOOH	ácido fumárico
A.4)		ácido 2-hidroxibenzóico, ácido salicílico
A.5)	HOOC-CH(OH)CH ₂ COOH	ácido málico
A.6)		ácido benzenossulfônico
A.7)		ácido barbitúrico
A.8)		ácido 2-etilbutírico
A.9)	HOOC-CH(SH)CH ₂ COOH	ácido tiomálico
A.10)		ácido 3,5-diidróxi-benzóico
A.11)		ácido trimésico
A.12)		ácido D-(-)-quínico
A.13)		ácido 2-bromo-benzóico

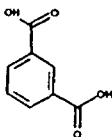
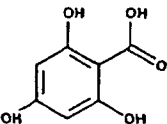
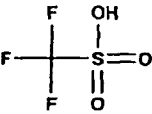
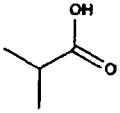
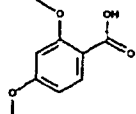
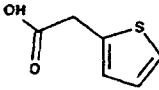
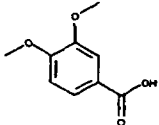
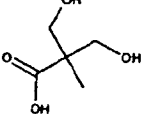
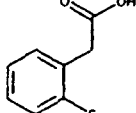
Nº	
A.14)	 ácido 2-fenil-benzóico
A.15)	 ácido 3,3'-tiodipropiônico
A.16)	 ácido naftaleno-1-carboxílico
A.17)	 ácido 5-sulfossalicílico
A.18)	 ácido 2-metóxi-fenilacético
A.19)	 ácido benzeno-1,2,4-tricarboxílico
A.20)	 ácido 3-hidróxi-benzóico
A.21)	 ácido D-glucônico
A.22)	 ácido 4,5-dicloro-ftálico

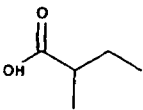
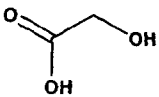
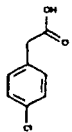
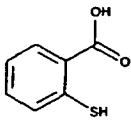
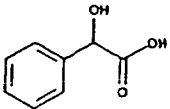
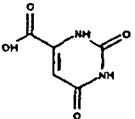
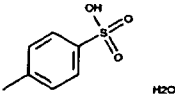
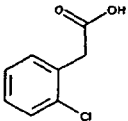
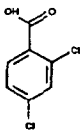
Nº		
A.23)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$	ácido n-hexanóico (ácido caprónico)
A.24)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$	ácido n-heptanóico (ácido enántico)
A.25)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	ácido n-octanóico (ácido caprílico)
A.26)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}\text{CH}_3$	ácido esteárico
A.27)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	ácido palmítico
A.28)		ácido 2,2'-diidróxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-4,4'-metileno-bis(ácido 3-hidróxi-2-naftóico) embônico
A.29)		ácido 4-metóxi-fenilacético ácido homoanísico
A.30)		ácido 2-anísico (ácido 2-metóxi-benzóico)
A.31)		ácido adamantano-1-carboxílico
A.32)		ácido piridino-3,4-dicarboxílico
A.33)		ácido 3,4-diidróxi-benzóico
A.34)		ácido 1-hidróxi-2-naftóico (ácido 1-naftol-2-carboxílico)

Nº	
A.35)	ácido 2,2'-oxidiacético (ácido diglicólico)
A.36)	ácido O-etil-glicólico
A.37)	ácido (2-naftiltio)-acético (ácido S-(2-naftil)-tioglicólico)
A.38)	ácido 2-naftóxi-acético
A.39)	ácido perflúor-octanóico
A.40)	ácido p-toluico
A.41)	ácido cicloexanopropiônico
A.42)	ácido 2,6-diidroxipiridino-4-carboxílico (ácido citrazínico)
A.43)	ácido 3-metoxipropiônico

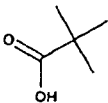
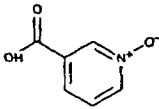
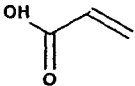
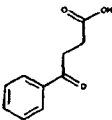
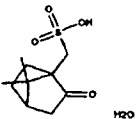
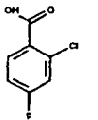
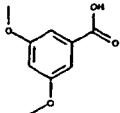
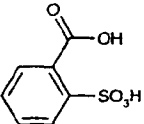
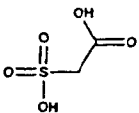
Nº	
A.44)	 ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico (ácido gálico)
A.45)	 ácido piromúcico (ácido furan-2-carboxílico)
A.46)	 ácido 2-metil-benzóico (ácido o-toluico)
A.47)	 ácido 3,6,9-trioxa-undecanodióico
A.48)	 ácido 3-(4-metoxifenil)-propiónico (ácido p-metóxi-hidrocinâmico)
A.49)	ácido 3-(3,4-diidroxifenil)-propiónico
A.50)	 ácido O-acetil-salicílico (aspirina)
A.51)	 ácido 3-flúor-benzóico
A.52)	 ácido cicloexanocarboxílico

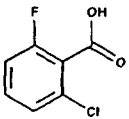
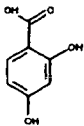
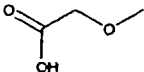
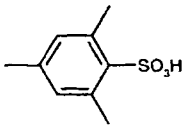
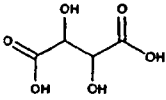
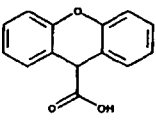
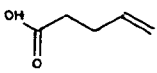
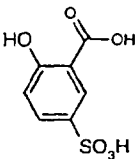
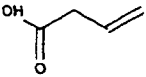
Nº	
A.53)	ácido 5-cloro-2-hidróxi-benzóico (ácido 5-cloro-salicílico)
A.54)	ácido 2,5-dimetil-benzóico (ácido p-xílico)
A.55)	ácido 3,4,5-trimetóxi-benzóico (ácido trimetilgálico)
A.56)	ácido 2,4,6-trimetil-benzóico
A.57)	ácido 3-fenóxi-benzóico
A.58)	ácido 4-fenil-butírico
A.59)	ácido 3-trifluorometil-benzóico
A.60)	ácido tereftálico éster monometílico
A.61)	ácido o-hidróxi-fenilacético

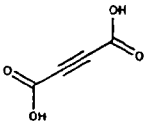
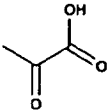
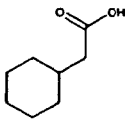
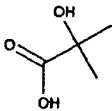
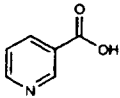
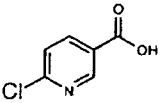
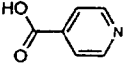
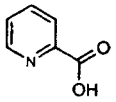
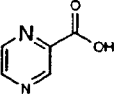
Nº	
A.62)	 ácido isoftálico
A.63)	 ácido 2,4,6-triidróxi-benzóico
A.64)	 ácido trifluorometanossulfônico
A.65)	 ácido 2-metil-propiônico (ácido isobutírico)
A.66)	 ácido 2,4-dimetóxi-benzóico
A.67)	 ácido 2-tienilacético (ácido tiofeno-2-acético)
A.68)	 ácido 3,4-dimetóxi-benzóico (ácido verátrico)
A.69)	 ácido 2,2-bis(hidroximetil)-propiônico
A.70)	 ácido 2-flúor-fenilacético

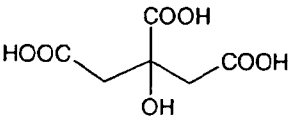
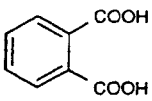
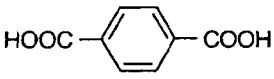
Nº		
A.71)		ácido 2-metil-butírico
A.72)		ácido hidróxi-acético
A.73)		ácido 4-cloro-fenilacético
A.74)		ácido 2-mercaptobenzóico (ácido tiosalicílico)
A.75)		ácido (+/-)-2-hidroxifenil-acético (ácido DL-mandélico)
A.76)		ácido 2,4-diidroxipirimidina-6-carboxílico
A.77)		ácido tolueno-4-sulfônico (ácido p-toluenossulfônico)
A.78)		ácido 2-cloro-fenilacético
A.79)		ácido 2,4-dicloro-benzóico

Nº		
A.80)		ácido 2,6-dicloro-benzóico
A.81)		ácido 2-mercapto-propiónico (ácido tioláctico)
A.82)		ácido 2-cloro-benzóico
A.83)		ácido metanossulfônico
A.84)		ácido etanossulfônico (ácido etil-sulfúrico)
A.85)		ácido 4-fenóxi-butírico
A.86)		ácido 4-terc-butil-benzóico
A.87)		ácido 3,4-metilenodióxi-benzóico
A.88)		dissulfeto de bis(2-carboxietila)

Nº		
A.89)		ácido piválico (ácido trimetilacético)
A.90)		N-óxido de ácido nicotínico
A.91)		ácido acrílico
A.92)		ácido 3-benzoilpropiónico (ácido 4-oxo-4-fenil-butírico)
A.93)		hidrato de ácido (1R)-(-)-canfor-10-sulfônico
A.94)		ácido 2-cloro-4-flúor-benzóico
A.95)		ácido 3,5-dimetóxi-benzóico
A.96)		ácido 2-sulfobenzóico
A.97)		ácido sulfoacético

Nº		
A.98)		ácido 2-cloro-6-flúor-benzóico
A.99)		ácido 2,4-diidroxi-benzóico
A.100)		ácido metoxiacético
A.101)		ácido 2,4,6-trimetilbenzenossulfônico
A.102)		ácido tartárico
A.103)		ácido xanteno-9-carboxílico
A.104)		ácido 4-pentenóico (ácido alilacético)
A.105)		ácido 5-sulfossalicílico
A.106)		ácido vinilacético

A.107)		ácido 2-butinodióico (ácido acetilenodicarboxílico)
A.108)		ácido 2-oxo-propiónico (ácido pirúvico)
A.109)		ácido cicloexilacético
A.110)		ácido 2-hidroxiisobutírico
A.111)		ácido nicotínico
A.112)		ácido 6-cloro-nicotínico
A.113)		ácido isonicotínico
A.114)		ácido picolínico
A.115)		ácido pirazinocarboxílico
A.116)	HOOC-COOH	ácido oxálico
A.117)	CH ₃ CH ₂ COOH	ácido propiónico
A.118)	CF ₃ CF ₂ COOH	ácido pentafluoropropiónico
A.119)	CH ₃ (CH ₂) ₂ COOH	ácido butírico
A.120)	CF ₃ CF ₂ CF ₂ COOH	ácido heptafluorobutírico
A.121)	CH ₃ (CH ₂) ₃ COOH	ácido valérico

Nº		
A.122)		ácido cítrico
A.123)	$\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	ácido glicérico
A.124)	CH_3COOH	ácido acético
A.125)	ClCH_2COOH	ácido cloroacético
A.126)	Cl_2CHCOOH	ácido dicloroacético
A.127)	CF_3COOH	ácido trifluoracético
A.128)	FCH_2COOH	ácido fluoracético
A.129)	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	ácido láctico
A.130)	$\text{HOOCCH}_2\text{COOH}$	ácido malônico
A.131)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$	ácido succínico
A.132)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$	ácido glutárico
A.133)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$	ácido adípico
A.134)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$	ácido pimélico
A.135)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$	ácido subérico
A.136)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$	ácido azeláico
A.137)	$\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$	ácido sebácico
A.138)		ácido ftálico
A.139)		ácido tereftálico
A.140)	H_3PO_4	ácido fosfórico
A.141)	H_2SO_4	ácido sulfúrico
A.142)	HCl	ácido clorídrico
A.143)	HBr	ácido bromídrico
A.144)	HI	ácido iodídrico
A.145)	HNO_3	ácido nítrico
A.146)	HClO_4	ácido perclórico
A.147)	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ácido acetoacético
A.148)	$\text{NC}-\text{CH}_2-\text{COOH}$	ácido cianoacético

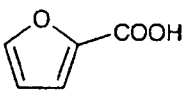
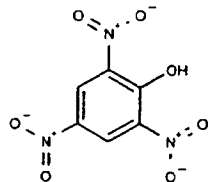
Nº		
A.149)		ácido tetraidrofurano-2-carboxílico
A.150)	$\text{CH}\equiv\text{C}-\text{COOH}$	ácido propiônico
A.151)	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$	ácido metacrílico
A.152)	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{COOH}$	ácido crotonico
A.153)		ácido pícrico

Tabela 1: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila e R_2 e R_3 são hidrogênio, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 2: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é metila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 3: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 4: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é n-propila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 5: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é isopropila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 6: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é n-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 7: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é isobutila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 8: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é sec-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 9: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é terc-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 10: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 e R_3 são etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 11: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 12: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-C(=O)OC}_2\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 13: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é benzila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 14: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 e R_3 juntamente são $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 15: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 e R_3 juntamente são $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 16: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 17: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)OH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 18: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila,

R_2 é hidrogênio e R_3 é etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 19: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 20: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 21: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

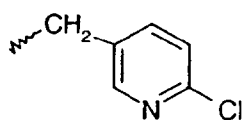
Tabela 22: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é isopropila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 23: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é n-propila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 24: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é n-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 25: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

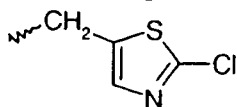
Tabela 26: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é



, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 27: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila,

R_2 é hidrogênio e R_3 é



, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

5 Tabela 28: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 29: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 30: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é isopropila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 31: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila e R_2 e R_3 são hidrogênio, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

20 Tabela 32: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é metila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 33: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 34: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é n-propila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 35: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é isopropila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 36: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é n-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

5 Tabela 37: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é isobutila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 38: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é sec-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

10 Tabela 39: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é terc-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 40: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 e R_3 são etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 41: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

20 Tabela 42: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-C(=O)OC}_2\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 43: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é benzila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

25 Tabela 44: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 e R_3 juntamente são $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 45: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 e R_3 juntamente são $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2-$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 46: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila,

R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 47: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{CH}_3)\text{OH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 48: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é etila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 49: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 50: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 51: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}\equiv\text{CH}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

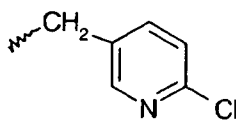
Tabela 52: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é isopropila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 53: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é n-propila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 54: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é n-butila, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

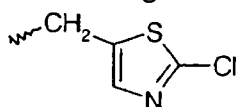
Tabela 55: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 56: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é



, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

5 Tabela 57: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é



, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

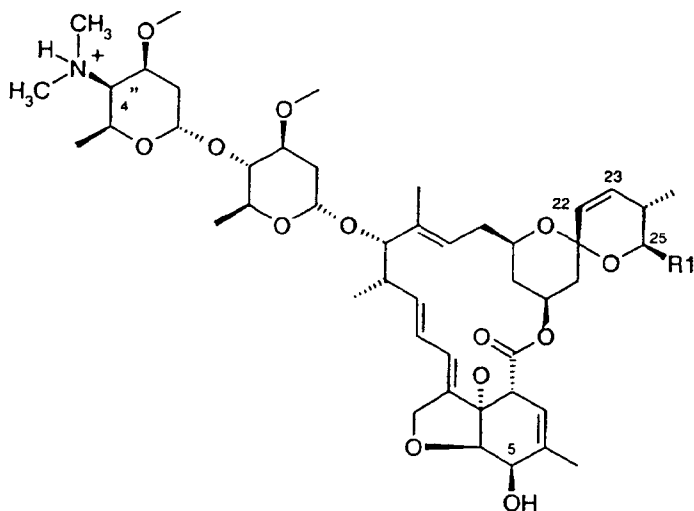
Tabela 58: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 59: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é hidrogênio e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

Tabela 60: Um composto de fórmula (I) onde R_1 é sec-butila, R_2 é metila e R_3 é $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, e X^- , em cada caso, corresponde ao ânion de um dos ácidos mencionados nas linhas A.1 a A.153 da Tabela A.

As tabelas B e C abaixo mostram teores percentuais experimentalmente determinados de C, H e N nos compostos de fórmula (I) acima. Uma vez que os compostos são misturas de derivados de avermectina B1a e B1b, onde R_1 é isopropila e sec-butila, respectivamente, e a proporção dos mesmos na mistura é variável, as Tabelas não fornecem valores matematicamente determinados para os teores de C, H e N.

Tabela B: Análises elementares de compostos de fórmula



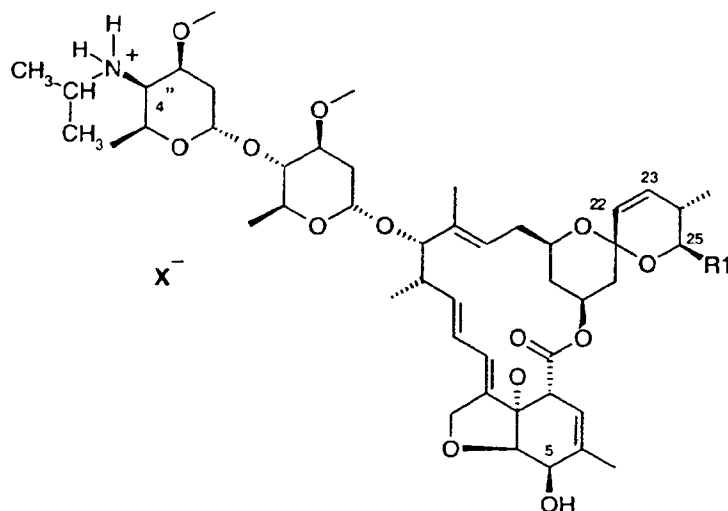
Nº	X-H	(%) teor encontrado		
		C	H	N
B.1	ácido benzóico	65,9	8,1	1,4
B.2	ácido maléico	61,8	8,0	1,4
B.3	ácido 2-hidroxibenzóico, ácido salicílico	62,4	7,7	1,3
B.4	ácido benzenossulfônico	61,0	7,8	1,5
B.5	ácido 2-etilbutírico	65,4	8,7	1,4
B.6	ácido tiomálico	60,1	7,9	1,3
B.7	ácido 3,5-diidroxi-benzóico	62,3	7,9	1,3
B.8	ácido trimésico	61,2	7,5	1,2
B.9	ácido D-(-)-quínico	60,2	8,1	1,3
B.10	ácido 2-bromo-benzóico	60,4	7,4	1,2
B.11	ácido 2-fenil-benzóico	68,3	8,0	1,2
B.12	ácido 3,3'-tiodipropiônico	60,9	8,1	1,3
B.13	ácido naftaleno-1-carboxílico	67,6	7,9	1,2
B.14	ácido 5-sulfossalicílico	59,4	7,6	1,3
B.15	ácido 2-metóxi-fenilacético	65,1	8,2	1,2
B.16	ácido benzeno-1,2,4-tricarboxílico	61,7	7,5	1,3
B.17	ácido 3-hidróxi-benzóico	64,0	7,7	1,3
B.18	ácido D-glucônico	56,8	7,9	1,1
B.19	ácido 4,5-dicloro-ftálico	60,0	7,2	1,3

Nº	X-H	(%) teor encontrado		
		C	H	N
B.20	ácido n-octanóico (ácido caprílico)	65,9	8,9	1,3
B.21	ácido 2,2'-diidróxi-1,1'-dinaftilmetano-3,3'-4,4'-metileno-bis(ácido 3-hidróxi-2-naftóico) embônico	64,7	7,5	1,2
B.22	ácido 4-metóxi-fenilacético (ácido homoanísico)	65,3	8,0	1,2
B.23	ácido 2-anísico (ácido 2-metóxi-benzóico)	65,0	7,9	1,2
B.24	ácido adamantano-1-carboxílico	67,3	8,7	1,2
B.25	ácido piridina-3,4-dicarboxílico	62,8	8,2	2,9
B.26	ácido 3,4-diidróxi-benzóico	62,0	7,5	1,2
B.27	ácido 1-hidróxi-2-naftóico (ácido 1-naftol-2-carboxílico)	66,5	8,1	1,2
B.28	ácido 2,2'-oxidiaético (ácido diglicólico)	60,3	8,2	1,4
B.29	ácido O-etil-glicólico	63,6	8,8	1,3
B.30	ácido (2-naftiltio)-acético (ácido S-(2-naftil)-tioglicólico)	67,1	8,2	1,2
B.31	ácido 2-naftóxi-acético	67,6	8,3	1,1
B.32	ácido p-toluico	68,1	8,9	1,3
B.33	ácido cicloexanopropiônico	67,4	9,1	1,3
B.34	ácido 3-metoxipropiônico	64,0	8,7	1,4
B.35	ácido 3,4,5-triidróxi-benzóico (ácido gálico)	61,7	8,0	1,3
B.36	ácido piromúxico (ácido furan-2-carboxílico)	64,1	8,6	1,2
B.37	ácido 2-metil-benzóico (ácido o-toluico)	67,3	8,4	1,3
B.38	ácido 3,6,9-trioxa-undecanodióico	60,2	8,2	1,1
B.39	ácido 3-(4-metoxifenil)-propiônico (ácido p-metóxi-hidrocinâmico)	66,5	8,4	1,2
B.40	ácido O-acetil-salicílico (aspirina)	65,2	8,4	1,3
B.41	ácido 3-flúor-benzóico	64,3	8,0	1,3
B.42	ácido cicloexanocarboxílico	66,6	9,0	1,4
B.43	ácido 5-cloro-2-hidróxi-benzóico (ácido 5-cloro-salicílico)	63,7	8,1	1,2
B.44	ácido 2,5-dimetil-benzóico (ácido p-xílico)	67,7	8,7	1,2

Nº	X-H	(%) teor encontrado		
		C	H	N
B.45	ácido 3,4,5-trimetóxi-benzóico (ácido trimetilgálico)	65,9	8,6	1,2
B.46	ácido 4-fenil-butírico	67,6	8,6	1,2
B.47	ácido 3-trifluorometil-benzóico	64,3	8,0	1,2
B.48	ácido o-hidróxi-fenilacético	65,0	8,3	1,2
B.49	ácido isoftálico	63,7	7,9	1,1
B.50	ácido 2,4,6-triidróxi-benzóico	63,2	8,2	1,1
B.51	ácido trifluorometanossulfônico	66,6	8,9	1,4
B.52	ácido 2-metil-propiónico (ácido isobutírico)	66,0	9,0	1,3
B.53	ácido 2-tienilacético (ácido tiofeno-2-acético)	65,2	8,4	1,2
B.54	ácido 3,4-dimetóxi-benzóico (ácido verátrico)	65,1	8,3	1,3
B.55	ácido 2,2-bis(hidroximetil)-propiónico	64,9	8,9	1,2
B.56	ácido 2-flúor-fenilacético	66,4	8,4	1,3
B.57	ácido 2-metil-butírico	66,2	9,0	1,4
B.58	ácido hidróxi-acético	61,8	8,6	1,3
B.59	ácido 4-cloro-fenilacético	65,3	8,3	1,1
B.60	ácido 2-mercaptobenzóico (ácido tiosalicílico)	63,3	8,1	1,2
B.61	ácido (+/-)-2-hidroxifenil-acético (ácido DL-mandélico)	63,1	8,0	1,1
B.62	ácido 2,4-diidroxipirimidina-6-carboxílico	55,4	7,9	3,1
B.63	ácido tolueno-4-sulfônico (ácido p-toluenossulfônico)	61,9	8,3	1,2
B.64	ácido 2-cloro-fenilacético	66,1	8,6	1,1
B.65	ácido 2,4-dicloro-benzóico	61,1	7,6	1,2
B.66	ácido 2-mercapto-propiónico (ácido tioláctico)	62,9	8,7	1,2
B.67	ácido 2-cloro-benzóico	63,3	7,8	1,1
B.68	ácido metanossulfônico	59,7	8,6	1,1
B.69	ácido etanossulfônico (ácido etilsulfúrico)	59,2	8,5	1,3
B.70	ácido 4-fenóxi-butírico	68,1	9,1	1,1
B.71	ácido 4-terc-butil-benzóico	68,7	9,0	1,2

Nº	X-H	(%) teor encontrado		
		C	H	N
B.72	dissulfeto de bis(2-carboxietila)	59,1	8,0	1,1
B.73	ácido pivalico (ácido trimetilacético)	65,8	8,9	1,4
B.74	ácido acrílico	65,4	8,8	1,3
B.75	ácido 3-benzoilpropiónico (ácido 4-oxo-4-fenil-butírico)	67,7	8,8	1,1
B.76	Hidrato de ácido (1R)-(-)-canfor-10-sulfônico	63,4	8,7	1,1
B.77	ácido 2-cloro-4-flúor-benzóico	62,3	7,9	1,2
B.78	ácido 3,5-dimetóxi-benzóico	66,1	8,5	1,2
B.79	ácido 2-sulfobenzóico	60,3	7,9	1,2
B.80	ácido sulfoacético	59,6	8,3	1,3
B.81	ácido 2-cloro-6-flúor-benzóico	61,7	7,9	1,3
B.82	ácido 2,4-diidroxi-benzóico	62,6	8,2	1,3
B.83	ácido metoxiacético	63,4	8,7	1,3
B.84	ácido tartárico	58,4	8,1	1,2
B.85	ácido xanteno-9-carboxílico	68,3	8,3	1,1
B.86	ácido 4-pentenóico (ácido alilacético)	66,1	8,9	1,4
B.87	ácido vinilacético	64,9	8,6	1,3
B.88	ácido 2-butinodióico (ácido acetilenodicarboxílico)	61,8	8,3	1,4
B.89	ácido 2-oxo-propiónico (ácido pirúvico)	62,0	8,6	1,2
B.90	ácido cicloexilacético	66,6	9,0	1,3
B.91	ácido 2-hidroxiisobutírico	62,4	8,8	1,3
B.92	ácido cítrico	59,5	7,8	1,4
B.93	ácido adípico	61,1	8,1	1,2
B.94	ácido sulfúrico	60,7	8,6	1,8
B.95	ácido clorídrico	59,7	8,4	1,4

Tabela C: Análises elementares de compostos de fórmula



Nº	X-H	(%) teor encontrado		
		C	H	N
C.1	ácido benzóico	66,3	8,2	1,5
C.2	ácido maléico	61,8	8,1	1,4
C.3	ácido 2-hidroxibenzóico, ácido salicílico	63,6	7,9	1,4
C.4	ácido benzenossulfônico	61,6	7,9	1,4
C.5	ácido cítrico	62,4	7,8	1,5

Exemplos de Formulações para uso em proteção de culturas (% = porcentagem em peso)

<u>Exemplo F1: Concentrados emulsificáveis</u>		a)	b)	c)
5	ingrediente ativo	25%	40%	50%
	dodecilbenzenossulfonato de cálcio	5%	8%	6%
	óleo de rícino éter de polietileno glicol (36 moles de EO)	5%	-	-
	éter tributilfenol de polietileno glicol	-	12%	4%
10	(30 moles de EO)			
	cicloexanona	-	15%	20%
	mistura de xileno	65%	25%	20%

Mistura de ingrediente ativo e aditivos finamente moídos fornece um concentrado emulsificável que produz emulsões da concentração desejada em diluição com água.

Exemplo F2: Soluções

	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	80%	10%	5%	95%
monometil éter de etileno glicol	20%	-	-	-
polietileno glicol (PM 400)	-	70%	-	-
5 N-metilpirrolid-2-ona	-	20%	-	-
óleo de coco epoxidado	-	-	1%	5%
benzina (faixa de ebulição: 160 – 190°)	-	-	94%	-

Mistura de ingrediente ativo e aditivos finamente moídos fornece uma solução adequada para uso na forma de microgotas.

10 Exemplo F3: Grânulos

	a)	b)	c)	d)
ingrediente ativo	5%	10%	8%	21%
caulim	94%	-	79%	54%
ácido silícico altamente disperso	1%	-	13%	7%
atapulgita	-	90%	-	18%

- 15 O ingrediente ativo é dissolvido em diclorometano, a solução é pulverizada na mistura veículo e o solvente é evaporado completamente a vácuo.

Exemplo F4: Pós umectáveis

	a)	b)	c)
ingrediente ativo	25%	50%	75%
20 lignossulfonato de sódio	5%	5%	-
lauril sulfato de sódio	3%	-	5%
diisobutilnaftalenossulfonato de sódio	-	6% 1	0%
éter octilfenol de polietileno glicol (7-8 moles de EO)	-	2%	-
25 ácido silícico altamente disperso	5%	10%	10%
caulim	62%	27%	-

Ingrediente ativo e aditivos são misturados juntamente e a mistura é moída em um moinho adequado produzindo pós umectáveis que podem ser diluídos com água para formar suspensões da concentração desejada.

Exemplo F5: Concentrados emulsificáveis

	ingrediente ativo	10%
	éter octilfenol de polietileno glicol (4-5 moles de EO)	3%
	dodecilbenzenossulfonato de cálcio	3%
5	óleo de rícino éter de polietileno glicol (36 moles de EO)	4%
	cicloexanona	30%
	mistura de xileno	50%

Mistura de ingrediente ativo e aditivos finamente moídos fornece um concentrado emulsificável que produz emulsões da concentração desejada em diluição com água.

10

Exemplo F6: Grânulos extrusados

	ingrediente ativo	10%
	lignossulfonato de sódio	2%
	carboximetilcelulose	1%
15	caulim	87%

Ingrediente ativo e aditivos são misturados juntamente, a mistura é moída, umedecida com água, extrusada e granulada e os grânulos são secos em uma corrente de ar.

Exemplo F7: Grânulos revestidos

20	ingrediente ativo	3%
	polietileno glicol (PM 200)	3%
	caulim	94%

Aplicação uniforme do ingrediente ativo finamente moído ao caulim umedecido com polietileno glicol em um misturador produz grânulos revestidos não-pulverulentos.

25

Exemplo F8: Concentrado em suspensão

	ingrediente ativo	40%
	etileno glicol	10%
	éter nonilfenol de polietileno glicol	6%
30	lignossulfonato de sódio	10%
	carboximetilcelulose	1%
	solução aquosa de formaldeído (37%)	0,2%

emulsão aquosa de óleo de silicone (75%)	0,8%
água	32%

Mistura de ingrediente ativo e aditivos finamente moídos fornece um concentrado em suspensão que produz suspensões da concentração desejada em diluição com água.

Exemplos Biológicos:

Exemplo B1: Ação contra *Spodoptera littoralis*

Plantas novas de soja são pulverizadas com uma mistura de pulverização de emulsão aquosa que compreende 12,5 ppm do composto de teste e, após o revestimento de pulverização ter seco, as plantas são povoadas com 10 lagartas de *Spodoptera littoralis* no primeiro estágio e, em seguida, colocadas em um recipiente plástico. 3 dias depois, a redução percentual na população e a redução percentual em dano alimentar (% de atividade) são determinadas comparando o número de lagartas mortas e o dano alimentar nas plantas tratadas com aqueles em plantas não-tratadas.

Exemplo B2: Ação sistêmica contra *Spodoptera littoralis*:

Plantas novas de milho são colocadas na solução de teste. 6 dias depois, as folhas são cortadas, colocadas em papel-filtro úmido em uma placa de Petri e infestadas com 12 a 15 larvas de *Spodoptera littoralis* no estágio L₁. 4 dias depois, a redução percentual na população (% de atividade) é determinada comparando o número de lagartas mortas em plantas tratadas com aquele em plantas não-tratadas.

Exemplo B3: Ação contra *Heliothis virescens*

30-35 ovos de *Heliothis virescens*, de 0 a 24 horas de idade, são colocados em papel-filtro em uma placa de Petri sobre uma camada de nutriente artificial. 0,8 ml da solução de teste é, em seguida, pipetada nos papéis-filtros. Avaliação é feita 6 dias posteriores. A redução percentual na população (% de atividade) é determinada comparando o número de ovos e de larvas mortos em plantas tratadas com aquele em plantas não-tratadas.

Exemplo B4: Ação contra larvas de *Plutella xylostella*

Plantas novas de repolho são pulverizadas com uma mistura de pulverização de emulsão aquosa que compreende 12,5 ppm de composto de

teste. Após o revestimento de pulverização ter seco, as plantas de repolho são povoadas com 10 larvas de *Plutella xylostella* no primeiro estágio e colocadas em um recipiente plástico. Avaliação é feita 3 dias posteriores. A redução percentual na população e redução percentual em dano alimentar (% de atividade) são determinadas comparando o número de lagartas mortas e o dano alimentar nas plantas tratadas com aqueles em plantas não-tratadas.

Exemplo B5: Ação contra *Frankliniella occidentalis*

Pedaços de folhas de soja são colocadas sobre ágar em placas de Petri e pulverizadas com solução de teste em uma câmara de pulverização. As folhas são, em seguida, infestadas com uma população mista de *Frankliniella occidentalis*. Avaliação é feita 10 dias posteriores. A redução percentual (% de atividade) é determinada comparando a população nas folhas tratadas com aquela em folhas não-tratadas.

Exemplo B6: Ação contra *Diabrotica balteata*

Plantas novas de milho são pulverizadas com uma mistura de pulverização de emulsão aquosa que compreende 12,5 ppm do composto de teste e, após o revestimento de pulverização ter seco, as plantas novas de milho são povoadas com 10 larvas de *Diabrotica balteata* no segundo estágio e, em seguida, colocadas em um recipiente plástico. 6 dias posteriores, a redução percentual na população (% de atividade) é determinada comparando o número de larvas mortas nas plantas tratadas com aquele em plantas não-tratadas.

Exemplo B7: Ação contra *Tetranychus urticae*

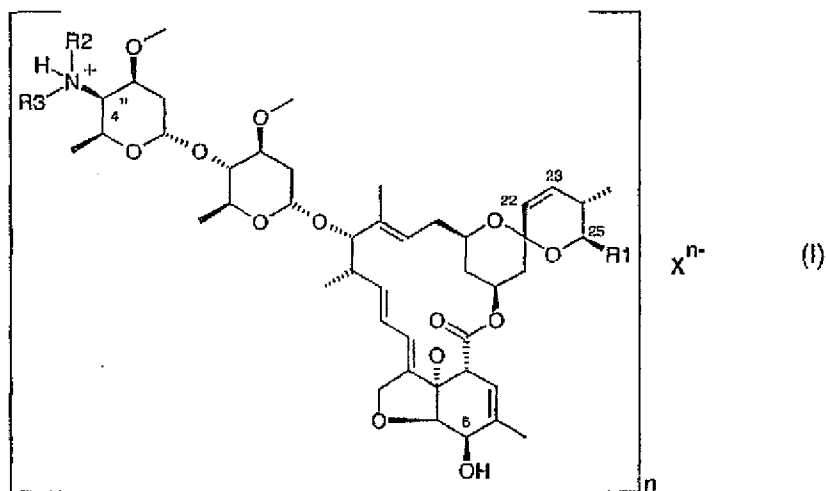
Plantas novas de soja são povoadas com uma população mista de *Tetranychus urticae* e pulverizadas um dia depois com uma mistura de pulverização de emulsão aquosa que compreende 12,5 ppm de composto de teste. As plantas são incubadas por 6 dias a 25°C e subsequente avaliadas. A redução percentual na população (% de atividade) é determinada comparando o número de ovos mortos, larvas e adultos nas plantas tratadas com aquele em plantas não-tratadas.

Os compostos das Tabelas exibem uma boa ação nos testes

acima B1 a B7. Por exemplo, especialmente compostos B.1 a B.4, B.11, B.22, B.29, B.32, B.36, B.41, B.44, B.47, B.51, B.52, B.60, B.70, B.71, B.74, B.82, B.83, B.84, B.86, B.91, B.92 e B.94 ocasionam uma redução na população de pragas mencionada nesses testes maior que 80%.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado pelo** fato de apresentar a fórmula (I)



em que:

X^- é um ânion selecionado do grupo consistindo de ácido benzoico, ácido maleico, ácido hidroxibenzoico, ácido fenil-benzoico, ácido metóxi-fenilacético, ácido etil-glicólico, ácido toluico, ácido piromúxico, ácido fluorbenzoico, ácido dimetil-benzoico, ácido trifluormetil-benzoico, ácido trifluormetanosulfônico, ácido metil-propionico, ácido mercaptobenzoico, ácido fenóxi-butírico, ácido terc-butil-benzoico, ácido acrílico, ácido dihidróxi-benzoico, ácido metóxiacético, ácido tartárico, ácido pentenoico, ácido hidróxi-isobutírico, ácido cítrico e ácido sulfúrico;

n é 1, 2, 3 ou 4;

R_1 é isopropila ou sec-butila;

R₂ é alquila C₁-C₆ não substituída;

R₃ é alquila C₁-C₆ não substituída; e

onde aplicável, um isômero E/Z, mistura isomérica E/Z ou tautômero do mesmo.

2. Composição pesticida **caracterizada pelo** fato de compreender como ingrediente ativo pelo menos um composto como definido na reivindicação 1, de formula (I), em forma livre ou em forma de sal agroquimicamente aceitável, e pelo menos um adjuvante.

3. Método para controle de pragas **caracterizado pelo** fato de compreender a aplicação de uma composição, como definida na reivindicação 2, às pragas ou ao local das mesmas, em que o local de aplicação da composição não é o corpo humano ou animal.

4. Processo para preparação de uma composição como definida na reivindicação 2 **caracterizado pelo** fato de compreender pelo menos um adjuvante, processo este que compreende misturar intimamente e/ou moer o ingrediente ativo com o(s) adjuvante(s).

5. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, de formula (I), em forma livre ou em forma de sal agroquimicamente aceitável, **caracterizado pelo** fato de ser para preparação de uma composição como definida na reivindicação 2.

6. Uso de uma composição, como definida na

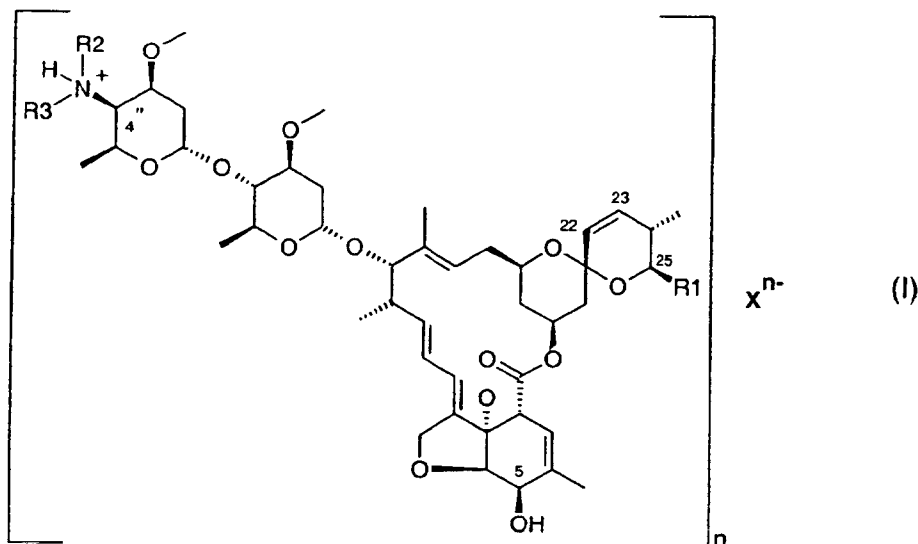
reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de ser no controle de pragas, em que o local de aplicação da composição não é o corpo humano ou animal.

7. Método, de acordo com a reivindicação 3, para a proteção de material de propagação de planta, **caracterizado pelo** fato de compreender o tratamento do material de propagação ou do sítio de plantação do material de propagação.

RESUMO

Patente de Invenção: "SAIS DE AVERMECTINAS SUBSTITUÍDOS NA POSIÇÃO 4" E APRESENTANDO PROPRIEDADES PESTICIDAS".

A invenção descreve um composto de fórmula (I)



5 onde

X⁻ é um ânion;

n é 1, 2, 3 ou 4;

R₁ é C₁-C₁₂alquila, C₃-C₈cicloalquila ou C₂-C₁₂alquenila;

10 R₂ é hidrogênio, C₁-C₁₂alquila não-substituída ou substituída ou C₂-C₁₂alquenila;

R₃ é hidrogênio, C₁-C₁₂alquila não-substituída ou substituída, C₃-C₁₂cicloalquila, C₂-C₁₂alquenila; ou C₂-C₁₂alquinila; ou

R₂ e R₃ juntamente são uma ponte de alquileno ou alquenileno;

15 e, onde aplicável, isômeros E/Z, misturas isoméricas E/Z e/ou tautômeros;

com a condição de que R₁ não seja sec-butila ou isopropila quando R₂ é H e R₃ é metila;

20 e, onde aplicável, seus tautômeros possíveis; um processo para a preparação desses compostos e seus tautômeros e o uso dos compostos; composições pesticidas em que o ingrediente ativo foi selecionado desses compostos e seus tautômeros; e um processo para a preparação dessas composi-

ções e o uso das mesmas; intermediários, na forma livre ou em forma de sal, processo para a preparação desses compostos e, onde aplicável, seus tautômeros, em forma livre ou em forma de sal.