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

(11) BR 112012002164-8 B1

(22) Data do Depósito: 29/07/2010

(45) Data de Concessão: 20/04/2021

(54) Título: COMPOSTOS INSETICIDAS DE 4-AMINO-TIENO[2,3-D]-PIRIMIDINA E MÉTODOS PARA SEU USO

(51) Int.Cl.: C07D 495/04; A01N 43/90; A01P 7/00.

(30) Prioridade Unionista: 30/07/2009 US 61/229,769.

(73) Titular(es): MERIAL, INC.

(72) Inventor(es): MARK DAVID SOLL; CHARLES Q. MENG.

(86) Pedido PCT: PCT US2010043717 de 29/07/2010

(87) Publicação PCT: WO 2011/014660 de 03/02/2011

(85) Data do Início da Fase Nacional: 30/01/2012

(57) Resumo: COMPOSTOS INSETICIDAS DE 4-AMINO-TIENO [2 ,3-D] -PIRIMIDINA E SEUS MÉTODOS DE USO. A presente invenção refere-se a novos compostos inseticidas de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina e novos métodos de seu uso. Os novos derivados de 4-amino-tieno[2,3-d]-piridina têm a fórmula geral I: (fórmula I), em que X, R1, R2, R3 e A são definidos como na descrição. A invenção refere-se também a seu enantiômero, diastereômero ou sal agrícola ou veterinariamente aceitável do mesmo. A invenção refere-se também a composições agrícolas e veterinárias compreendendo tais compostos. A invenção se refere também a métodos inseticidas diferentes aplicando tais compostos a composições.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para: **"COMPOSTOS INSETICIDAS DE 4-AMINO-TIENO[2,3-D]-PIRIMIDINA E MÉTODOS PARA SEU USO".**

Referência remissiva a pedidos relacionados

O presente pedido reivindica o benefício de prioridade do pedido de patente provisório US número 61/229.769 depositado em 30 de julho de 2009, que é incorporado aqui a ttulo de referência na íntegra.

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a novos compostos pesticidas e parasiticidas de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, composições compreendendo os compostos e novos métodos para seu uso.

Antecedentes da invenção

Pragas de animais destroem culturas em crescimento e colheitas e atam estruturas comerciais e de habitação de madeira, causando grande perda econômica para o abastecimento de alimentos e para propriedade. Embora um grande número de agentes pesticidas seja conhecido, devido à capacidade de pragas alvo desenvolverem resistência aos agentes, há necessidade contínua de novos agentes para combater pragas de animais. Em particular, pragas de animais como insetos e acaridae são difíceis de serem controlados eficazmente.

Tienopirimidinas são conhecidos e foram descritos na técnica anterior. 4-amino-tienopirimidinas foram mencionados em EP-A 0370704 e US 5.141.941 como derivados de aralquilamina tendo propriedades bactericidas, e em EP 424125 derivados de aralquilamina adicionais são descritos por seu uso fungicida. Composições de derivado de 4-amino-tienopirimidina foram também descritos em DE-A 2654090 e US 4.146.716 para controlar doença de planta por fungos, vírus e bacterias e dano de inseto. Em EP-A 0452002 tienopirimidin-4-amina N-substituídos tendo utilidade fungicida, inseticida e miticida são revelados. JP-A 2004-238380 descreve a preparação de 4-feniletilamino pirimidina e seu uso como pesticida. Compostos de tieno-pirimidina tendo atividade fungicida foram descritos em WO 2006/047397 e US 2006/0089370 A1 e WO2007/046809. Compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina alcoxilados foram descritos em WO 2007/135029 e US 2009/0203524 A1. Compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina N-substituídos com atividades inseticidas, de regulagem de crescimento e herbicidas foram descritos em EP-A 0447891. Cada das publicações citadas acima é incorporada aqui a título de referência na íntegra.

Qualquer pedido de patentes e patentes citadas aqui, e todos os documentos citados nos mesmos ou durante o seu processamento ("documentos citados no pedido") e todos os

documentos citados ou referenciados nos documentos citados no pedido, e todos os documentos citados ou referenciados aqui ("documentos citados aqui"), e todos os documentos citados ou referenciados nos documentos citados aqui, juntamente com qualquer instrução de fabricante, descrições, especificações de produto, e folhas de produto para qualquer produto mencionado aqui ou em qualquer documento aqui incorporado a título de referência, são pelo presentes incorporados a título de referência, e podem ser empregados na prática da invenção.

Citação ou identificação de qualquer documento nesse pedido não é uma admissão de que tal documento esteja disponível como técnica anterior a presente invenção.

Embora algumas tieno-pirimidinas com atividade inseticida tenham sido relatadas, continua a haver necessidade de compostos com atividade pesticida e parasiticida aperfeiçoada, em particular contra acaridae.

Portanto, é um objetivo da presente invenção fornecer métodos e compostos tendo uma boa atividade pesticida, especialmente contra insetos e acaricidae de difícil controle.

Sumário

Verificou-se que os objetivos da invenção são resolvidos por novos derivados de 4-amino-tieno[2,3-d]-

pirimidina da fórmula geral I:



Fórmula I

Em que as variáveis X, A, R^1, R^2 e R^3 são como descrito abaixo, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em uma modalidade, a invenção provê composições agrícolas e veterinárias compreendendo uma quantidade eficaz de pelo menos um composto da fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo, em combinação com um veículo agricolamente aceitável ou veterinariamente aceitável.

Em outra modalidade, a invenção provê composições agrícolas ou veterinárias compreendendo pelo menos um composto da fórmula I em combinação com outro agente ativo pesticida ou parasiticida e um veículo agricolamente aceitável ou veterinariamente aceitável.

Em outra modalidade, a invenção provê métodos e usos para combater ou controlar pragas de animais, para proteger culturas ou para proteger material de propagação de planta com compostos da fórmula I ou composições compreendendo os

compostos, compreendendo contatar a cultura, o material de propagação de planta ou as pragas de animais, seu habitat, área de criação, abastecimento de alimento, planta, semente, terra, área, material ou ambiente no qual as pragas de animais estão crescendo ou podem crescer, ou os materiais, plantas, sementes, terras, superfícies ou espaços a serem protegidos de ataque ou infestação de animais com uma quantidade pesticida eficaz de pelo menos um composto da fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo.

São também fornecidos métodos e usos para combater parasitas em ou nos animais, para tratar, controlar ou evitar infecções parasíticas ou infestações em animais, compreendendo administrar uma quantidade parasiticida eficaz de pelo menos um composto da fórmula I ou uma composição compreendendo o composto, ou um enantiômero, diastereômero ou sal veterinariamente aceitável do mesmo, ao animal.

Observa-se que nessa revelação e particularmente nas reivindicações e/ou parágrafos, termos como "compreende", "compreendido", "compreendendo" e similares podem ter o significado atribuído ao mesmo na lei de patente norte-americana; por exemplo, podem significar "inclui", "incluído", "incluindo" e similares; e que termos como

"consistindo essencialmente de" e "consiste essencialmente em" têm o significado atribuído aos mesmos na lei de patente norte-americana, por exemplo, permitem elementos não explicitamente mencionados, porém excluem elementos que são encontrados na técnica anterior ou que afetam uma característica básica ou nova da invenção.

Essas e outras modalidades são reveladas ou são evidentes a partir de e abrangidas pela seguinte descrição detalhada.

Descrição detalhada

A presente invenção provê novos e inventivos derivados de 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina da fórmula geral I:



Fórmula I

Em que

X é selecionado de halogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

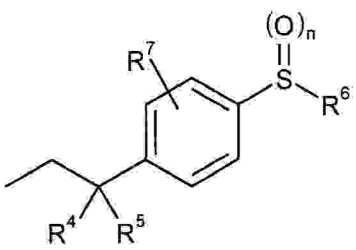
R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, formila, alquila C_1-C_{10}, alquenila C_1-C_{10}, alquinila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, haloalquenila C_1-C_{10},

haloalquinila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquila, haloalcoxi C_1-C_{10}, alquiltio C_1-C_{10}, haloalquiltio C_1-C_{10}, alquil sulfinil C_1-C_{10}, haloalquil sulfinil C_1-C_{10}, alquil sulfonil C_1-C_{10}, haloalquil sulfonil C_1-C_{10}, alquilamino C_1-C_{10}, haloalquilamino C_1-C_{10}, di(alquil C_1-C_{10})amino, di(C_1-C_{10})-haloalquilamino, CN, $-CR^3=NOH$, $-CR^3=NOCH_3$ e $-CR^3=NOC_2H_5$;

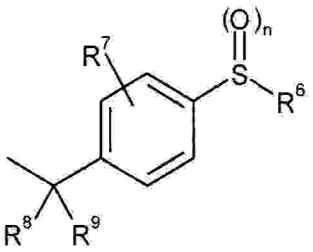
R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6-alquila, haloalcoxi C_1-C_{10}, alquiltio C_1-C_{10}, haloalquiltio C_1-C_{10}, alquilsulfinil C_1-C_{10}, haloalquilsulfinil C_1-C_{10}, alquil sulfonil C_1-C_{10}, haloalquil C_1-C_{10}-sulfonila, alquilamino C_1-C_{10}, haloalquilamino C_1-C_{10}, di(alquil C_1-C_{10})amino e di(C_1-C_{10})-haloalquilamino;

R^3 é selecionado de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

A é



(A.1) ou



(A.2)

Em que

N é 0, 1 ou 2;

R^4, R^5, R^8 e R^9 são selecionados independentemente entre si de hidrogênio, CN, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

R^6 é selecionado do grupo que consiste em fluorhaloalquila C_1-C_{10}, fluorhaloalquenila C_2-C_{10}, fluorhaloalquinila C_2-C_{10} e fluorhalocicloalquila C_3-C_7, em que os átomos de carbono dos radicais de fluorhaloalquila acima mencionados podem ser adicionalmente substituídos com alcoxi C_1-C_{10}, haloalcoxi C_1-C_{10}, ciano e $(C=O)R^q$ e em que

R^q é selecionado do grupo que consiste em amino, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquilamino C_1-C_6, haloalquilamino C_1-C_6, di(alquil C_1-C_6)amino e di(C_1-C_6)-haloalquilamino;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, CN, alquila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, alcoxi-C_1-C_6-alquila-C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_{10}, alquiltio C_1-C_{10} e haloalquiltio C_1-C_{10};

e/ou pelo menos um enantiômero, diastereômero ou sal agrícola ou veterinariamente aceitável do mesmo.

Dependendo do padrão de substituição, os compostos da presente invenção podem conter um ou mais centros quirais, em cujo caso estão presentes como misturas de enantiômeros ou diasterômeros. A matéria da presente invenção não são somente composições contendo essas misturas, mas também aquelas contendo os enantiômeros ou diastereômeros puros.

Os compostos da presente invenção também podem estar presentes em modificações cristalinas diferentes para o uso inventivo, e também podem diferir em sua atividade biológica. Essas modificações cristalinas diferentes são também tema da presente invenção.

Além disso, os compostos da invenção podem existir como hidratos ou solvatos, em que certa quantidade estequiométrica de água ou um solvente é associado à molécula na forma cristalina. Os hidratos e solvatos dos compostos da fórmula I são também o tema da invenção.

A presente invenção refere-se a métodos inseticidas e parasiticidas que aplicam tais compostos e incluindo as seguintes modalidades:

- composições agrícolas e veterinárias compreendendo uma quantidade de pelo menos um composto da fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo,

- o uso de um composto da fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo para combater ou controlar pragas de animais;

- um método de combater pragas de animais que compreende contatar as pragas de animais, seu habitat, área de criação, abastecimento de alimento, planta, semente, terra, área, material ou ambiente no qual as pragas de animais estão crescendo ou podem crescer, ou os materiais, plantas, sementes, terras, superfícies ou espaços a serem protegidos de ataque de praga de animais ou infestação com uma quantidade pesticidamente eficaz de pelo menos um composto da fórmula I, ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo;

- um método para proteger culturas contra ataque ou infestação por pragas de animais, que compreende contatar uma cultura com uma quantidade pesticida eficaz de pelo menos um composto da fórmula I ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo;

- um método para a proteção de material de propagação de planta, especialmente sementes, contra insetos de terra e as raízes de brotos de mudas contra insetos foliares ou de terra compreendendo contatar o material de propagação de planta, especialmente as sementes, antes da semeadura e/ou após pré-germinação com pelo menos um composto da fórmula I

ou os enantiômeros, diastereômeros ou sais dos mesmos;

- sementes compreendendo um composto da fórmula I ou um enantiômero, diastereômero ou sal do mesmo;

- o uso de compostos da fórmula I ou os enantiômeros, diastereômeros ou sais aceitáveis veterinários dos mesmos, para combater parasitas em e nos animais;

- o uso de compostos da fórmula I ou os enantiômeros, diastereômeros ou sais aceitáveis veterinários dos mesmos na fabricação de um medicamento para combater parasitas em e nos animais;

- um método para tratar, controlar, evitar ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas que compreende administrar ou aplicar, por via oral, tópica ou parenteral aos animais uma quantidade parasiticidamente eficaz de um composto da fórmula I ou os enantiômeros, diastereômeros e/ou sal aceitável veterinário do mesmo;

- um processo para a preparação de um composto para tratar, controlar, prevenir ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas que compreende uma quantidade parasiticida eficaz de um composto da fórmula I ou os enantiômeros, diastereômeros e/ou sal aceitável veterinário do mesmo.

Em comparação com aqueles compostos revelados em WO 2006/047397 compreendendo substituintes de tioalquila não

substituídos, os compostos fluoroalogenados tioalquila substituídos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da presente invenção mostram surpreendentemente uma atividade inseticida melhorada. Também mostram uma melhor eficácia do que compostos alcoxilados de 4-amino-tieno-[2,3-d]-pirimidina de WO 2007/135029.

Os compostos da fórmula I, e seus sais agrícola ou veterinariamente aceitáveis são altamente ativos contra praga de animais, isto é, artrópodes e nematódeos prejudiciais, especialmente contra acaridae e insetos de difícil controle.

Além disso, sais dos compostos da fórmula I são preferivelmente sais agrícola ou veterinariamente aceitáveis. Podem ser formados em um método costumeiro, por exemplo, por reagir o composto com um ácido do ânion em questão se o composto da fórmula I tiver uma funcionalidade básica ou por reagir um composto acido da fórmula I com uma base apropriada.

Sais úteis são especialmente os sais daqueles cátions ou os sais de adição de ácido daqueles ácidos cujos cátions e anions, respectivamente, não têm nenhum efeito adverso sobre a ação dos compostos de acordo com a presente invenção. Cátions apropriados são em particular os íons dos metais alcalinos, preferivelmente lítio, sódio e potássio,

dos metais alcalino terrosos, preferivelmente, cálcio, magnésio e bário, e dos metais de transição, preferivelmente manganês, cobre, zinco e ferro, e também amônio (NH_4^+) e amônio substituído no qual um a quatro dos átomos de hidrogênio são substituídos por alquila-C_1-C_4, hidroxi alquila- C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4, alcoxi-C_1-C_4-alquila-C_1-C_4, hidroxi- C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquila, fenila ou benzila. Os exemplos de íons de amônio substituído compreendem amônio de metila, amônio de isopropila, amônio de dimetila, amônio de diisopropila, amônio de trimetila, amônio de tetrametila, amônio de tetraetila, amônio de tetrabutila, amônio de 2-hidroxi etila, 2-(2-hidroxietoxi)etil-amônio, bis(2-hidroxietil) amônio, benziltrimetilamônio e benziltrietilamônio, adicionalmente íons de fosfônio, íons de sulfônio, preferivelmente tri(alquila- C_1-C_4)sulfônio, e íons de sulfoxônio, preferivelmente tri(alquila- C_1-C_4) sulfoxônio.

Ânions de sais de adição de ácido úteis são, principalmente, cloreto, brometo, fluoreto, hidrogênio sulfato, sulfato, diidrogênio fosfato, hidrogênio fosfato, fosfato, nitrato, hidrogênio carbonato, carbonato, hexafluorssilicato, hexafluorfosfato, benzoato, e os ânions de ácidos C_1-C_4-alcanóicos, preferivelmente, formato, acetato, propionato e butirato. Eles podem ser formados por

reagir os compostos da fórmula I com um ácido do ânion correspondente, preferivelmente de ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido nítrico.

Termos utilizados aqui terão seu significado costumeiro na técnica a menos que especificado. Na definição da fórmula I mostrada acima, os substituintes têm os seguintes significados:

As frações orgânicas mencionadas nas definições acima das variáveis são - como o termo halogênio - termos coletivos para listagens individuais dos membros individuais do grupo. O prefixo C_n-C_m indica em cada caso o número possível de átomos de carbono no grupo.

O termo halogênio indica em cada caso flúor, bromo, cloro ou iodo. Em uma modalidade da invenção, o halogênio é flúor ou cloro.

O termo "alquila- C_1-C_{10}" como utilizado aqui e as frações de alquila de alquil amino e dialquil amino se referem a um grupo de hidrocarbonetos ramificado ou de cadeia reta saturado incluindo aqueles tendo 1 a 10 átomos de carbono, 1 a 6 átomos de carbono e 1 a 4 grupos de carbono, respectivamente. Os exemplos de alquila C_1-C_{10} incluem, porém não são limitados a, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil, 1,1-

dimetiletil, pentil, 1-metilbutil, 2-metilbutil, 3-metilbutil, 2,2-dimetilpropil, 1-etilpropil, hexil, 1,1-dimetilpropil, 1,2-dimetilpropil, 1-metilpentil, 2-metilpentil, 3-metilpentil, 4-metilpentil, 1,1-dimetilbutil, 1,2-dimetilbutil, 1,3-dimetilbutil, 2,2-dimetilbutil, 2,3-dimetilbutil, 3,3-dimetilbutil, 1-etilbutil, 2-etilbutil, 1,1,2-trimetilpropil, 1,2,2-trimetilpropil, 1-etil-1-metilpropil, 1-etil-2-metilpropil, heptil, octil, 2-etilhexil, nonil e decil e seus isômeros. Alquila C1-C4- significa, por exemplo, metil, etil, propil, 1-metiletil, butil, 1-metilpropil, 2-metilpropil ou 1,1-dimetiletil.

O termo "haloalquila C_1-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo de alquila saturado ramificado ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima), onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio nesses grupos podem ser substituídos por átomos de halogênio como mencionado acima. Por exemplo, haloalquila C_1-C_4 inclui, porém não é limitado a, clorometil, bromometil, diclorometil, triclorometil, fluorometil, difluorometil, trifluorometil, clorofluorometil, diclorofluorometil, clorodifluorometil, 1-cloroetil, 1-bromoetil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 2-cloro-2-fluoroetil, 2-cloro-2,2-difluoroetil, 2,2-dicloro-

2-fluoroetil, 2,2,2-tricloroetil, pentafluoroetil e similares.

O termo "fluoroalquila-C_1-C_2" como utilizado aqui se refere a uma alquila-C_1-C_2 que carrega 1, 2, 3, 4 ou 5 átomos de flúor, por exemplo, difluorometil, trifluorometil, 1-fluoroetil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil, 2,2,2-trifluoroetil, 1,1,2,2-tetrafluoroetil ou pentafluoroetil.

O termo "fluorhaloalquila-C_1-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo de alquila saturado ramificado ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima) que carrega pelo menos um átomo de flúor, e onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio restantes nestes grupos podem ser substituídos por átomos de halogênio selecionados independentemente entre si de flúor, bromo, cloro ou iodo.

O termo "alcoxi-C_1-C_{10}", como utilizado aqui se refere a um grupo de alquila saturado ramificado ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima) que é ligado através de um átomo de oxigênio. Os exemplos incluem alcoxi C_1-C_6 como metoxi, etoxi, OCH_2-C_2H_5, $OCH(CH_3)_2$, n-butoxi, $OCH(CH_3)$-C_2H_5, OCH_2-$CH(CH_3)_2$, $OC(CH_3)_3$, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-

propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi e similares.

O termo "haloalcoxi-C_1-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo alcoxi-C_1-C_{10} como mencionado acima que é parcial ou totalmente substituído por flúor, cloro, bromo e/ou iodo, isto é, por exemplo, haloalcoxi C_1-C_6 como clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorofluorometoxi, diclorofluorometoxi, clorodifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 2-bromoetoxi, 2-iodoetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-cloro-2-fluoroetoxi, 2-cloro-2,2-difluoroetoxi, 2,2-dicloro-2-fluoroetoxi, 2,2,2 tricloroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2 difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-cloropropoxi, 2,3-dicloropropoxi, 2-bromopropoxi, 3-bromopropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 3,3,3-tricloropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, 1-(clorometil)-2-cloroetoxi, 1-(bromometil)-2-bromoetoxi, 4-

fluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, nonafluorobutoxi, 5-fluoro-1-pentoxi, 5-cloro-1-pentoxi, 5-bromo-1-pentoxi, 5-iodo-1-pentoxi, 5,5,5-tricloro-1-pentoxi, undecafluoropentoxi, 6-fluoro-1-hexoxi, 6-cloro-1-hexoxi, 6-bromo-1-hexoxi, 6-iodo-1-hexoxi, 6,6,6-tricloro-1-hexoxi ou dodecafluorohexoxi. Em uma modalidade da invenção, "haloalcoxi C1-C10 " é selecionado do grupo que consiste em clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi e 2,2,2-trifluoroetoxi.

O termo "alcoxi-C_1-C_6-alquila-C_1-C_6" como utilizado aqui se refere a alquila-C_1-C_6 que é substituída por alcoxi-C_1-C_6 como mencionado acima, isto é, por exemplo, CH_2-OCH_3, CH_2-OC_2H_5, n-propoximetil, CH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoximetil, (1-metilpropoxi)metil, (2-metilpropoxi)metil, CH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(metoxi)etil, 2-(etoxi)etil, 2-(n-propoxi)etil, 2-(1-metiletoxi)etil, 2-(n-butoxi)etil, 2-(1-metilpropoxi)etil, 2-(2-metilpropoxi)etil, 2-(1,1-dimetiletoxi)etil, 2-(metoxi)propil, 2-(etoxi)propil, 2-(n-propoxi)propil, 2-(1-metiletoxi)propil, 2-(n-butoxi)propil, 2-(1-metilpropoxi)propil, 2-(2-metilpropoxi)propil, 2-(1,1-dimetiletoxi)propil, 3-(metoxi)propil, 3-(etoxi)propil, 3-(n-propoxi)propil, 3-(1-metiletoxi)propil, 3-(n-butoxi)propil, 3-(1-metilpropoxi)propil, 3-(2-

metilpropoxi)propil, 3-(1,1-dimetiletoxi)propil, 2-(metoxi)butil, 2-(etoxi)butil, 2-(n-propoxi)butil, 2-(1-metiletoxi)butil, 2-(n-butoxi)butil, 2-(1-metilpropoxi)butil, 2-(2-metilpropoxi)butil, 2-(1,1-dimetiletoxi)butil, 3-(metoxi)butil, 3-(etoxi)butil, 3-(n-propoxi)butil, 3-(1-metiletoxi)butil, 3-(n-butoxi)butil, 3-(1-metilpropoxi)butil, 3-(2-metilpropoxi)butil, 3-(1,1-dimetiletoxi)butil, 4-(metoxi)butil, 4-(etoxi)butil, 4-(n-propoxi)butil, 4-(1-metiletoxi)butil, 4-(n-butoxi)butil, 4-(1-metilpropoxi)butil, 4-(2-metilpropoxi)butil, 4-(1,1-dimetiletoxi)butil e similares.

O termo "alcoxi-C_1-C_6-alcoxi-C_1-C_6" como utilizado aqui se refere a alcoxi-C_1-C_6 que é substituído por alcoxi-C_1-C_6 como mencionado acima, isto é, por exemplo, OCH_2-OCH_3, OCH_2-OC_2H_5, n-propoximetoxi, OCH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoximetoxi, (1-metilpropoxi)metoxi, (2-metilpropoxi)metoxi, OCH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(metoxi)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, 2-(n-propoxi)etoxi, 2-(1-metiletoxi)etoxi, 2-(n-butoxi)etoxi, 2-(1-metilpropoxi)etoxi, 2-(2-metilpropoxi)etoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)etoxi, 2-(metoxi)propoxi, 2-(etoxi)propoxi, 2-(n-propoxi)propoxi, 2-(1-metiletoxi)propoxi, 2-(n-butoxi)propoxi, 2-(1-metilpropoxi)propoxi, 2-(2-metilpropoxi)propoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)propoxi, 3-(metoxi)propoxi, 3-(etoxi)propoxi, 3-(n-propoxi)propoxi, 3-

(1-metiletoxi)propv, 3-(n-butoxi)propoxi, 3-(1-metilpropoxi)propoxi, 3-(2-metilpropoxi)propoxi, 3-(1,1-dimetiletoxi)propoxi, 2-(metoxi)butoxi, 2-(etoxi)butoxi, 2-(n-propoxi)butoxi, 2-(1-metiletoxi)butoxi, 2-(n-butoxi)butoxi, 2-(1-metilpropoxi)butoxi, 2-(2-metilpropoxi)butoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)butoxi, 3-(metoxi)butoxi, 3-(etoxi)butoxi, 3-(n-propoxi)butoxi, 3-(1-metiletoxi)butoxi, 3-(n-butoxi)butoxi, 3-(1-metilpropoxi)butoxi, 3-(2-metilpropoxi)butoxi, 3-(1,1-dimetiletoxi)butoxi, 4-(metoxi)butoxi, 4-(etoxi)butoxi, 4-(n-propoxi)butoxi, 4-(1-metiletoxi)butoxi, 4-(n-butoxi)butoxi, 4-(1-metilpropoxi)butoxi, 4-(2-metilpropoxi)butoxi, 4-(1,1-dimetiletoxi)butoxi e similares.

O termo "alcoxi-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4" como utilizado aqui se refere a alcoxi-C_1-C_4 que é substituído por alcoxi-C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4 como mencionado acima, isto é, por exemplo, 2-(2-metoxietiloxi)etiloxi, 2-(2-etoxietiloxi)etiloxi.

O termo "alquil carbonil C_1-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo alquila saturado ramificado ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima) ligado através do átomo de carbono do grupo carbonila em qualquer ligação no grupo alquila. Os exemplos incluem

alquilcarbonil-C_1-C_6 como CO-CH_3, CO-C_2H_5, n-propilcarbonil, 1-metiletilcarbonil, n-butilcarbonil, 1-metilpropilcarbonil, 2-metilpropilcarbonil, 1,1-dimetiletilcarbonil, n-pentilcarbonil, 1-metilbutilcarbonil, 2-metilbutilcarbonil, 3-metilbutilcarbonil, 1,1-dimetilpropilcarbonil, 1,2-dimetilpropilcarbonil, 2,2-dimetilpropilcarbonil, 1-etilpropilcarbonil, n-hexilcarbonil, 1-metilpentilcarbonil, 2-metilpentilcarbonil, 3-metilpentilcarbonil, 4-metilpentilcarbonil, 1,1-dimetilbutilcarbonil, 1,2-dimetilbutilcarbonil, 1,3-dimetilbutilcarbonil, 2,2-dimetilbutilcarbonil, 2,3-dimetilbutilcarbonil, 3,3-dimetilbutilcarbonil, 1-etilbutilcarbonil, 2-etilbutilcarbonil, 1,1,2-trimetilpropilcarbonil, 1,2,2-trimetilpropilcarbonil, 1-etil-1-metilpropilcarbonil ou 1-etil-2-metilpropilcarbonil e similares.

O termo "alcoxi carbonil-C_1-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo alcoxi ramificado ou de cadeia reta (como mencionado acima) tendo 1 a 10 átomos de carbono ligados através do átomo de carbono do grupo carbonila. Os exemplos incluem (C_1-C_6-alcoxi)carbonil, por exemplo, CO-OCH_3, CO-OC_2H_5, COO-CH_2-C_2H_5, CO-$OCH(CH_3)_2$, n-butoxicarbonil, CO-$OCH(CH_3)$-C_2H_5, CO-OCH_2-$CH(CH_3)_2$, CO-$OC(CH_3)_3$, n-pentoxicarbonil, 1-metilbutoxicarbonil, 2-

metilbutoxicarbonil, 3-metilbutoxicarbonil, 2,2-dimetilpropoxicarbonil, 1-etilpropoxicarbonil, n-hexoxicarbonil, 1,1-dimetilpropoxicarbonil, 1,2-dimetilpropoxicarbonil, 1-metilpentoxicarbonil, 2-metilpentoxicarbonil, 3-metilpentoxicarbonil, 4-metilpentoxicarbonil, 1,1-dimetilbutoxicarbonil, 1,2-dimetilbutoxicarbonil, 1,3-dimetilbutoxicarbonil, 2,2-dimetilbutoxicarbonil, 2,3-dimetilbutoxicarbonil, 3,3-dimetilbutoxicarbonil, 1-etilbutoxicarbonil, 2-etilbutoxicarbonil, 1,1,2-trimetilpropoxicarbonil, 1,2,2-trimetilpropoxicarbonil, 1-etil-1-metilpropoxicarbonil ou 1-etil-2-metilpropoxicarbonil.

O termo "alquiltio-C_1-C_{10}(alquilsulfanila-C_1-C_{10}-:C_1-C_{10}-alquila-S-)" como utilizado aqui se refere a um grupo de alquila saturada ramificada ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima) que é ligada através de um átomo de enxofre, por exemplo, C_1-C_4-alquiltio como metiltio, etiltio, propiltio, 1-metiletiltio, butiltio, 1-metilpropiltio, 2-metilpropiltio ou 1,1-dimetiletiltio.

O termo "alquil sulfinila-C_1-C_{10}" (C_1-C_{10}-alquila-S(=O)-), como utilizado aqui se refere a um grupo de hidrocarboneto saturado ramificado ou de cadeia reta (como mencionado acima) tendo 1 a 10 átomos de carbono ligados

através do átomo de enxofre do grupo sulfinila em qualquer ligação no grupo alquila. Os exemplos incluem C_1-C_6-alquilsulfinil:SO-CH_3, SO-C_2H_5, n-propilsulfinil, 1-metiletilsulfinil, n-butilsulfinil, 1-metilpropilsulfinil, 2-metilpropilsulfinil, 1,1-dimetiletilsulfinil, n-pentilsulfinil, 1-metilbutilsulfinil, 2-metilbutilsulfinil, 3-metilbutilsulfinil, 1,1-dimetilpropilsulfinil, 1,2-dimetilpropilsulfinil, 2,2-dimetilpropilsulfinil, 1-etilpropilsulfinil, n-hexilsulfinil, 1-metilpentilsulfinil, 2-metilpentilsulfinil, 3-metilpentilsulfinil, 4-metilpentilsulfinil, 1,1-dimetilbutilsulfinil, 1,2-dimetilbutilsulfinil, 1,3-dimetilbutilsulfinil, 2,2-dimetilbutilsulfinil, 2,3-dimetilbutilsulfinil, 3,3-dimetilbutilsulfinil, 1-etilbutilsulfinil, 2-etilbutilsulfinil, 1,1,2-trimetilpropilsulfinil, 1,2,2-trimetilpropilsulfinil, 1-etil-1-metilpropilsulfinil ou 1-etil-2-metilpropilsulfinil.

O termo "alquil sulfonila-C_1-C_{10}" (C_1-C_{10}-alquil-S(=O)$_2$-) como utilizado aqui se refere a um grupo alquila saturado ramificado ou de cadeia reta tendo 1 a 10 átomos de carbono (como mencionado acima) que é ligado através do átomo de enxofre do grupo sulfonila em qualquer ligação no grupo alquila. Os exemplos incluem alquilsulfonila-C_1-C_6 tais como SO_2-CH_3, SO_2-C_2H_5, n-propilsulfonil, SO_2-$CH(CH_3)_2$, n-

butilsulfonil, 1-metilpropilsulfonil, 2-metilpropilsulfonil, SO_2-$C(CH_3)_3$, n-pentilsulfonil, 1-metilbutilsulfonil, 2-metilbutilsulfonil, 3-metilbutilsulfonil, 1,1-dimetilpropilsulfonil, 1,2-dimetilpropilsulfonil, 2,2-dimetilpropilsulfonil, 1-etilpropilsulfonil, n-hexilsulfonil, 1-metilpentilsulfonil, 2-metilpentilsulfonil, 3-metilpentilsulfonil, 4-metilpentilsulfonil, 1,1-dimetilbutilsulfonil, 1,2-dimetilbutilsulfonil, 1,3-dimetilbutilsulfonil, 2,2-dimetilbutilsulfonil, 2,3-dimetilbutilsulfonil, 3,3-dimetilbutilsulfonil, 1-etilbutilsulfonil, 2-etilbutilsulfonil, 1,1,2-trimetilpropilsulfonil, 1,2,2-trimetilpropilsulfonil, 1-etil-1-metilpropilsulfonil ou 1-etil-2-metilpropilsulfonil e similares.

O termo "alquenila-C_2-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo de hidrocarboneto insaturado ramificado ou de cadeia reta tendo 2 a 10 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla em qualquer posição. Grupos de "alquenila-C_2-C_{10}" podem incluir mais de uma ligação dupla na cadeia. Os exemplos incluem, porém não são limitados a, etenil, 1-propenil, 2-propenil, 1-metil-etenil, 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 1-metil-1-propenil, 2-metil-1-propenil, 1-metil-2-propenil, 2-metil-2-propenil; 1-pentenil, 2-pentenil, 3-pentenil, 4-pentenil, 1-metil-1-

butenil, 2-metil-1-butenil, 3-metil-1-butenil, 1-metil-2-butenil, 2-metil-2-butenil, 3-metil-2-butenil, 1-metil-3-butenil, 2-metil-3-butenil, 3-metil-3-butenil, 1,1-dimetil-2-propenil, 1,2-dimetil-1-propenil, 1,2-dimetil-2-propenil, 1-etil-1-propenil, 1-etil-2-propenil, 1-hexenil, 2-hexenil, 3-hexenil, 4-hexenil, 5-hexenil, 1-metil-1-pentenil, 2-metil-1-pentenil, 3-metil-1-pentenil, 4-metil-1-pentenil, 1-metil-2-pentenil, 2-metil-2-pentenil, 3-metil-2-pentenil, 4-metil-2-pentenil, 1-metil-3-pentenil, 2-metil-3-pentenil, 3-metil-3-pentenil, 4-metil-3-pentenil, 1-metil-4-pentenil, 2-metil-4-pentenil, 3-metil-4-pentenil, 4-metil-4-pentenil, 1,1-dimetil-2-butenil, 1,1-dimetil-3-butenil, 1,2-dimetil-1-butenil, 1,2-dimetil-2-butenil, 1,2-dimetil-3-butenil, 1,3-dimetil-1-butenil, 1,3-dimetil-2-butenil, 1,3-dimetil-3-butenil, 2,2-dimetil-3-butenil, 2,3-dimetil-1-butenil, 2,3-dimetil-2-butenil, 2,3-dimetil-3-butenil, 3,3-dimetil-1-butenil, 3,3-dimetil-2-butenil, 1-etil-1-butenil, 1-etil-2-butenil, 1-etil-3-butenil, 2-etil-1-butenil, 2-etil-2-butenil, 2-etil-3-butenil, 1,1,2-trimetil-2-propenil, 1-etil-1-metil-2-propenil, 1-etil-2-metil-1-propenil e 1-etil-2-metil-2-propenil.

O termo "alquinila-C_2-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um grupo de hidrocarboneto insaturado ramificado ou de cadeia reta tendo 2 a 10 átomos de carbonos e

contendo pelo menos uma ligação tripla, tais como etinil, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, n-but-1-in-1-il, n-but-1-in-3-il, n-but-1-in-4-il, n-but-2-in-1-il, n-pent-1-in-1-il, n-pent-1-in-3-il, n-pent-1-in-4-il, n-pent-1-in-5-il, n-pent-2-in-1-il, n-pent-2-in-4-il, n-pent-2-in-5-il, 3-metilbut-1-in-3-il, 3-metilbut-1-in-4-il, n-hex-1-in-1-il, n-hex-1-in-3-il, n-hex-1-in-4-il, n-hex-1-in-5-il, n-hex-1-in-6-il, n-hex-2-in-1-il, n-hex-2-in-4-il, n-hex-2-in-5-il, n-hex-2-in-6-il, n-hex-3-in-1-il, n-hex-3-in-2-il, 3-metilpent-1-in-1-il, 3-metilpent-1-in-3-il, 3-metilpent-1-in-4-il, 3-metilpent-1-in-5-il, 4-metilpent-1-in-1-il, 4-metilpent-2-in-4-il or 4-metilpent-2-in-5-il e similares.

O termo "fluorhaloalquenila-C_2-C_{10}" ou "fluorhaloalquinila-C_2-C_{10} " como utilizado aqui se refere a um grupo de alquenila ou alquinila insaturado ramificado ou de cadeia reta tendo 2 a 10 átomos de carbonos e contendo pelo menos uma ligação dupla, respectivamente uma ligação tripla (como mencionado acima), que carrega pelo menos um átomo de flúor, e onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio restantes nesses grupos podem ser substituídos por átomos de halogênio selecionados independentemente entre si de flúor, bromo, cloro ou iodo.

O termo "cicloalquila-C_3-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um radical de hidrocarboneto monocíclico tendo 3 a

10 átomos de carbono, em particular 3 a 8 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclononila ou ciclodecila.

O termo "fluorhalocicloalquila-C_3-C_{10}" como utilizado aqui se refere a um radical de hidrocarboneto monocíclico tendo 3 a 10 átomos de carbono, que carrega pelo menos um átomo de flúor, e onde alguns ou todos os átomos de hidrogênio restantes nesses grupos podem ser substituídos por átomos de halogênio selecionados independentemente entre si de flúor, bromo, cloro ou iodo.

O termo "parcial ou totalmente halogenado" será tomado como significando que 1 ou mais, por exemplo, 1, 2, 3, 4 ou 5 ou todos os átomos de hidrogênio de um radical dado foram substituídos por um átomo de halogênio, em particular por flúor ou cloro.

Com relação aos métodos diferentes de uso de acordo com a invenção, preferência específica é dada aos seguintes significados dos substituintes e variáveis dos compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula I, em cada caso por si só ou em combinação.

São preferidos compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula I, em que A é A2 e R^9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila-C_1-C_{10} ou

haloalquila-C_1-C_{10}.

São mais preferidos compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula I, em que A é A2, R^8 é hidrogênio e R^9 é alquila C_1-C_{10} ou haloalquila-C_1-C_{10}.

São especialmente preferidos aqueles compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina da fórmula I, em que A é A2, R^8 é hidrogênio e R^9 é alquila-C_1-C_{10} ou haloalquila-C_1-C_{10}, e em que os substituintes no átomo do carbono quiral, onde R^8 e R^9 estão ligados, estão na configuração (S).

São mais preferidos compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula I, em que A é A2, R^8 é hidrogênio e R^9 é metila.

São especialmente preferidos aqueles compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que A é A2, R^8 é hidrogênio e R^9 é metila e em que os substituintes no átomo de carbono quiral, onde R^8 e R^9 estão ligados, estão na configuração-(S).

São preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^7 é hidrogênio.

São preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^6 é fluorhaloalquil-C_1-C_{10}.

São mais preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^6 é trifluorometil.

São preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-

tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^3 é hidrogênio.

São preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila-C_1-C_{10} e haloalquila-C_1-C_{10}.

Mais preferidos são compostos da fórmula I 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina , em que R^2 é hidrogênio.

São preferidos compostos da fórmula I 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina , em que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila-C_1-C_{10} e haloalquila-C_1-C_{10}.

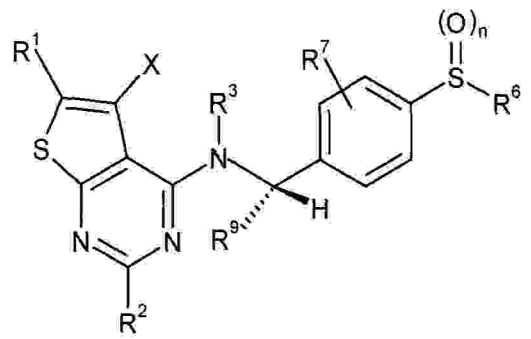
São mais preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que R^1 é hidrogênio ou cloro.

São preferidos compostos da fórmula I de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que X é halogênio.

São mais preferidos compostos da fórmula I 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que X é cloro.

São preferidos compostos da fórmula I 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina, em que n é 0.

São especialmente preferidos compostos 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula geral I-S:



(fórmula I-S)

em que n, X, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 e R^9 são definidos como para a fórmula I.

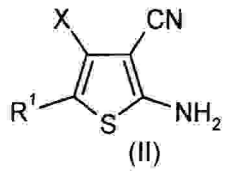
São mais preferidos compostos 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula geral I-S, em que X, R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 e R^9 representam os substituintes preferidos como definido acima para a fórmula I, individualmente ou em combinação.

São principalmente preferidos compostos 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula geral I-S, em que n é 0 ou 1, X é cloro, R^1 é hidrogênio ou halogênio, R^2, R^3 e R^7 são hidrogênio, R^6 é flouoroaloalquila-C_1-C_{10} e R^9 é alquila-C_1-C_{10} ou haloalquila-C_1-C_{10}.

Métodos de preparação

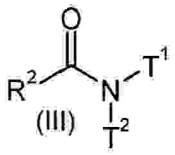
Compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina da fórmula I de acordo com a presente invenção podem ser preparados como descrito em WO 2007/135029, que se refere à EP 0447 891 B, em que os compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina são preparados começando de compostos de tiofeno (II).

Um derivado de tiofeno da fórmula (II)



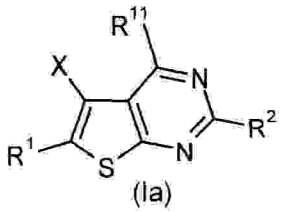
(II)

Em que X e R^1 são definidos como acima, são reagidos com uma amida de dialquila (III)



(III)

Em que T^1 e T^2 são independentemente entre si alquila-C_1-C_4 ou formam juntamente com o nitrogênio um heterociclo saturado com 5 a 7 membros e R^2 é definido como acima, na presença de um excesso de um halogenide de fosforila como, por exemplo, 2 a 20 mol de cloreto de fosforila ou brometo de fosforila em comparação com 1 mol de (II) para fornecer um derivado de tieno-(2,3-d)-pirimidina da fórmula (Ia)



(Ia)

Em que R^{11} é cloro ou bromo.

Os compostos da fórmula (Ia) obtidos como descrito acima podem ser convertidos por substituição do átomo de halogênio na posição 4 por outro resto nucleofílico de acordo com métodos conhecidos como descrito em "The

Chemistry of Heterociclic compounds", "The pirimidinas", ed. D.J. Brown, J. Wiley & Sony, Nova York, London, Vol. 16, (1962); Vol. 16, Suppl. 1, Vol. 16, Suppl. 2 (1985).)

Os mesmos são convertidos em compostos correspondentes da formula I pela substituição de R^{11} por NR^3A como descrito em EP-A 447 891.

Os exemplos de dialquil-amidas apropriados (III) apropriadas são N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil-acetamida, N,N-dietilformamida, N,N-dietilacetamida, N,N-dimetilpropionamida e amida de N,N-dimetil ácido benzóico.

Como mencionado acima, a reação tem de ser conduzida na presença de um excesso de cloreto de fosforila ou brometo de fosforila em comparação com o derivado de tiofeno (II). Vantajosamente, a reação pode ocorrer com o halogenide de fosforila como um solvente. Preferivelmente 2 a 6 mol de halogenide de fosforila são utilizados por mol do derivado de tiofeno (II).

Em geral, a razão molar do derivado de tiofeno (II) para a amida N,N-dialquila (III) é de 1:1 a 1:5.

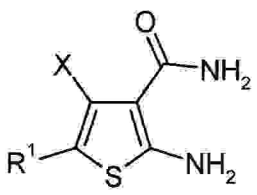
A reação é normalmente conduzida em um solvente inerte, como clorobenzol, nitrobenzol, éster metílico de ácido benzóico, cloreto de metileno, diclorobenzol, triclorobenzol, éster etílico de ácido benzóico, clorofórmio, tetraclorocarbono, uma das amidas N,N-

dialquila listadas acima, tricloroetano, triamida de hexametil fosfórico (HMPT) ou tetracloroetileno. Solventes preferidos são cloreto de fosforila e brometo de fosforila ou uma das amidas N,N-dialquila listadas acima.

A reação tem uma velocidade de reação suficiente acima de 20°C. Em temperaturas acima de 150°C a especificidade de reação cai. Preferivelmente, a reação é conduzida em uma faixa de temperatura de 50 a 110°C.

Pelo uso de quantidade catalíticas de um ácido de Lewis como cloreto de potássio, cloreto de sódio, cloreto de ferro (III), cloreto de alumínio, cloreto de zinco, cloreto de estanho, pentafluoreto de antimônio, trifluoreto de boro ou tetracloreto de titânio ou de um catalisador básico como N,N-dimetil anilina ou N,N-dietil anilina, um aumento de rendimento e um aperfeiçoamento de velocidade de reação podem ser obtidos.

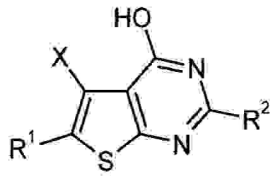
Outro processo de preparação de compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina da formula I é fornecido por reagir de acordo com a prática comum compostos da fórmula (IV)



(IV)

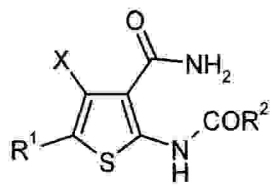
Em que X e R^1 são definidos como acima, com um

anidrido ácido, que contém pelo menos um resíduo R^2-CO-, ou um ácido carbônico R^2-COOH, ou um aducto de um ácido carbônico e um ácido de Lewis, em que R^2 tem o significado respectivo como descrito acima, para compostos da fórmula (Ib):



(Ib)

Os compostos da formula (IB) são convertidos com um halogenide de fosforila em compostos da fórmula (Ia) como definido acima. É adequado em certos casos conduzir essa conversão em duas etapas, desse modo isolando os compostos intermediários da fórmula (VI):



(VI)

Em geral o anidrido ácido ou o aducto é utilizado em quantidades de 100 a 500 mol-%, preferivelmente de 100 a 300% mol-% em relação aos compostos (VI).

Os anidridos de ácido carbônico contendo pelo menos um resíduo R^2-CO-, podem ser fornecidos de dois ácidos carbônicos R^2-COOH, como ácido piválico, ácido propiônico ou ácido acético; ou de um ácido carbônico R^2-COOH e um

ácido oxo, como ácido fosfórico ou ácido sulfúrico.

Ácidos carbônicos preferidos R^2-COOH são aqueles com 1 a 4 átomos de carbono, especialmente ácido fórmico e ácido acético.

Além disso, aductos de um ácido carbônico R^2-COOH e um ácido de Lewis, como cloreto de zinco, trifluoreto de boro e tetracloreto de titânio são também apropriados.

A conversão de (IV) a (Ib) é vantajosamente conduzida em um solvente inerte, como amidas de N,N-dialquila, preferivelmente N,N-dimetil formamida e N,N-dimetil acetamida, N-metil-pirrolidona, N,N-dimetil propileno uréia ou triamida hexametil fosfórico em temperaturas de (-10) a 150°C, preferivelmente de 20 a 120°C, mais preferivelmente de 80 a 120°C.

Para isolar compostos intermediários (VI), a temperatura de reação deve ser escolhida de (-10) a 80°C.

Em geral uma base como trietil amina, N-metil pirrolidona ou N,N-dimetil anilina deve ser adicionada em um excesso de 1 a 10 vezes, preferivelmente em um excesso de 1 a 5 vezes, em comparação com o anidrido de ácido carbônico, o ácido carbônico ou o aducto de ácido de Lewis de ácido carbônico.

A adição de um agente de remoção de água, como carbodiimida de dicicloexila, ou um reagente Vilsmeier pode

acelerar a reação e aumentar o rendimento de compostos da fórmula (Ib).

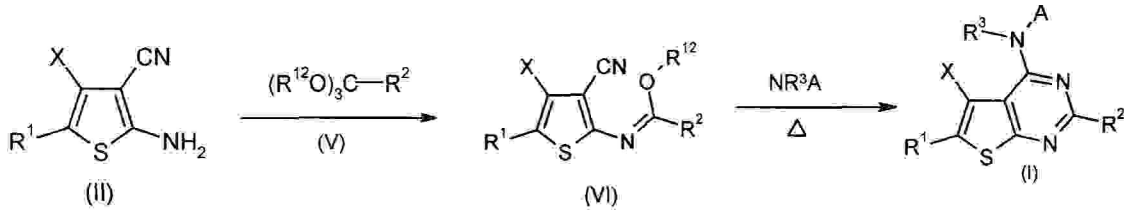
O grupo hidroxi na posição 4 do composto da fórmula (Ib) pode ser substituído por cloro ou bromo de acordo com prática comum, por exemplo, com cloreto de fosforila ou brometo de fosforila.

Finalmente cloro e bromo na posição 4 são substituídos por NR^3A como descrito, por exemplo, em EP-A 447 891.

O grupo de arila tio-substituído A de NR^3A pode ser preparado por alquilação dos respectivos tiofenois com compostos de fluoroalquila, que contêm grupos de partida apropriados como, por exemplo, átomos de halogênio.

Além disso, de acordo com o esquema 1 para conversão de compostos de tiofeno da fórmula (II) com ortoésteres (V), em que R^{12} é uma alquila C_1-C_4, em derivados da fórmula (VI), e ciclização subseqüente na presença de uma amina NR^3A, compostos de tieno[2,3-d]pirimidina da fórmula (I) de acordo com a presente invenção podem ser obtidos.

Esquema 1:



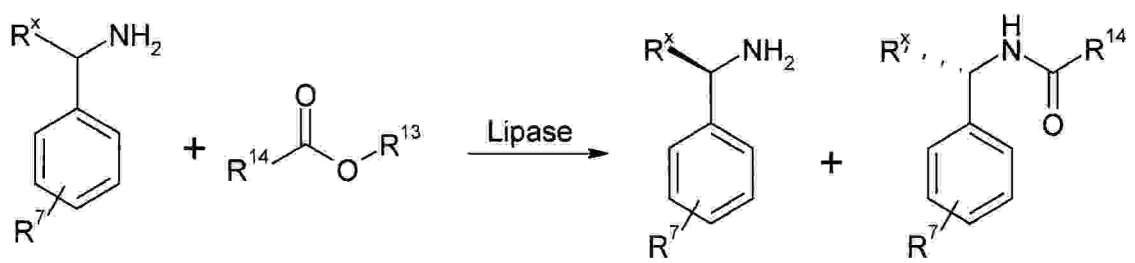
O esquema de reação descrito por ultimo é conhecido de

DE-A 26 54 090. O derivado de tiofeno (II) e (IV) pode ser obtido de acordo com as instruções reveladas em EP-A1 0193 885.

Em princípio, aminas de benzila substituídas enriquecidas enantiomericamente NR^3A podem ser obtidas por resolução do racemato correspondente ou através de síntese assimétrica de precursores aquirais.

Synthesis 2008, 14, 2283-2287 descreve um procedimento típico onde Lipases são utilizados como catalisadores para resolução quiral de benzil aminas substituídas, racêmicas. De acordo com o seguinte esquema 2 os racematos seriam reagidos, por exemplo, com ésteres de ésteres carboxílicos alifáticos de alquilas pequenas ou alquenila (em que R^{13} é, por exemplo, alquila-C_1-C_4, alquenila-C_1-C_4 e R^{14} é, por exemplo, uma alquila-C_1-C_4 opcionalmente substituída como CH_2OCH_3) e após conclusão da reação, um enantiômero seria convertido na amida correspondente ao passo que o 2° enantiômero permaneceria não reagido.

Esquema 2:

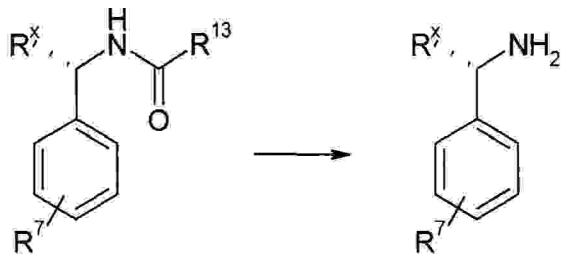


Em que R^x é definido como para R^4, R^5, R^7 ou R^8 como

acima.

Em casos onde R^x é um grupo de alquila pequeno como metila, tipicamente o enantiômero-(S) seria acilado ao passo que o enantiômero-(R) permaneceria não reagido. Após separação da mistura de reação, por exemplo, via destilação ou cromatografia o enantiômero-(R) seria utilizado diretamente e o enantiômero-(S) poderia ser obtido após clivagem da ligação de amida após hidrólise de acordo com o seguinte esquema 3:

Esquema 3:



Procedimentos sintéticas diferentes que levam a benzil aminas substituídas enantiopuras ou enriquecidas enantiomericamente através de síntese assimétrica são descritos na literatura. Tipicamente, envolvem a redução de uma ligação C=N como descrito no esquema 4. Substratos apropriados para esse tipo de redução são éteres de oxima (por exemplo, R^{15}=alcoxi-C_1-C_4) como descrito, por exemplo, em *Org. Lett.* 2007, 9, 1793-1795 ou sulfoximinas quirais (por exemplo, R^{15}=S(=O)*t*Bu) como descrito, por exemplo, em *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 6859-6862.

Esquema 4:



Para obter sais, que são apropriados para uso agrícola ou veterinário, os compostos de 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina da fórmula I podem ser reagidos com construtores de sal convencionais, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido hidroiódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido benzeno sulfônico, ácido p-toluol-sulfônico, ácido sulfônico dodecil benzeno, brometo de metila, sulfato de dimetila ou sulfato de dietila em faixa de temperatura de 0 a 150°C, preferivelmente 20 a 120°C.

A formação do sal é normalmente realizada em um agente de dissolução ou diluição. São apropriados, por exemplo, hidrocarbonetos alifáticos, como n-penteno, n-hexano ou éter de petróleo, hidrocarbonetos aromáticos, como benzol, toluol ou xilol, benzina ou éteres como éter dietílico, éter metil-terc-butila, tetraidrofurano ou dioxano, cetonas adicionais, como acetona, metil-etil cetona ou metil-isopropil-cetona, bem como hidrocarbonetos halogenados como

clorobenzol, cloreto de metileno, cloreto de etileno, clorofórmio ou tetracloro etileno. Além disso, misturas desses solventes podem ser utilizadas.

Para a preparação de sais de compostos da fórmula I os aductos são empregados normalmente em uma razão estequiométrica. O excesso de um ou outro componente pode ser útil.

Nos métodos de preparação descritos, as variáveis X, R^1, R^2 e R^3 têm os significados como definido acima, em particular os significados mencionados como sendo preferidos.

Se compostos individuais não puderem ser preparados através das vias descritas acima, podem ser preparados por derivatização de outros compostos I ou por modificações costumeiras das vias de síntese descritas.

As misturas de reação são elaboradas no modo costumeiro, por exemplo, por misturar com água, separar as fases, e se apropriado, purificar os produtos brutos por cromatografia, por exemplo, em alumina ou sílica gel. Alguns dos intermediários e produtos finais podem ser obtidos na forma de óleos viscosos castanhos pálidos ou incolores, que são livres ou purificados de componentes voláteis sob pressão reduzida e em temperatura moderadamente elevada. Se os intermediários e produtos

finais forem obtidos como sólidos, podem ser purificados por recristalização ou digestão.

Pragas

Os compostos da fórmula I e seus sais são em particular apropriados para controlar eficientemente pragas artrópodes como aracnídeos, miriápodes e insetos bem como nematódeos.

Pragas de animais controladas pelos compostos da fórmula I incluem, por exemplo:

Insetos da ordem dos lepidopteros (Lepidoptera), por exemplo, *Agrotis ypsilon, Agrotis segetum, Alabama argillacea, Anticarsia gemmatalis, Argyresthia conjugella, Autographa gamma, Bupalus piniarius, Cacoecia murinana, Capua reticulana, Cheimatobia brumata, Choristoneura fumiferana, Choristoneura occidentalis, Cirphis unipuncta, Cidia pomonella, Dendrolimus pini, Diaphania nitidalis, Diatraea grandiosella, Earias insulana, Elasmopalpus lignosellus, Eupoecilia ambiguella, Evetria bouliana, Feltia subterranea, Galleria mellonella, Grafolitha funebrana, Grafolitha molesta, Heliothis armigera, Heliothis virescens, Heliothis zea, Hellula undalis, Hibernia defoliaria, Hyphantria cunea, Hyponomeuta malinellus, Keiferia lycopersicella, Lambdina fiscellaria, Laphygma exigua, Leucoptera coffeella, Leucoptera scitella,*

Lithocolletis blancardella, Lobesia botrana, Loxostege sticticalis, Lymantria dispar, Lymantria monacha, Lyonetia clerkella, Malacosoma neustria, Mamestra brassicae, Orgyia pseudotsugata, Ostrinia nubilalis, Panolis flammea, Pectinofora gossypiella, Peridroma saucia, Phalera bucephala, Phthorimaea operculella, Phillocnistis citrella, Pieris brassicae, Plathypena scabra, Plutella xilostella, Pseudoplusia includens, Rhyacionia frustrana, Scrobipalpula absoluta, Sitotroga cerealella, Sparganothis pilleriana, Spodoptera frugiperda, Spodoptera littoralis, Spodoptera litura, Thaumatopoea pityocampa, Tortrix viridana, Trichoplusia ni and *Zeiraphera canadensis*;

Besouros (*Coleoptera*), por exemplo, *Agrilus sinuatus, Agriotes lineatus, Agriotes obscurus, Amphimallus solstitialis, Anisandrus dispar, Anthonomus grandis, Anthonomus pomorum, Aphthona euforidae, Athous haemorrhoidalis, Atomaria linearis, Blastophagus piniperda, Blitophaga undata, Bruchus rufimanus, Bruchus pisorum, Bruchus lentis, Byctiscus betulae, Cassida nebulosa, Cerotoma trifurcata, Cetonia aurata, Ceuthorrhinchus assimilis, Ceuthorrhinchus napi, Chaetocnema tibialis, Conoderus vespertinus, Crioceris asparagi, Ctenicera ssp., Diabrotica longicornis, Diabrotica semipunctata, Diabrotica 12-punctata Diabrotica speciosa, Diabrotica virgifera,*

Epilachna varivestis, *Epitrix hirtipennis*, *Eutinobothrus brasiliensis*, *Hilobius abietis*, *Hypera brunneipennis*, *Hypera postica*, *Ips typographus*, *Lema bilineata*, *Lema melanopus*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Limonius californicus*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Melanotus communis*, *Meligethes aeneus*, *Melolontha hippocastani*, *Melolontha melolontha*, *Oulema oryzae*, *Otiorrhinchus sulcatus*, *Otiorrhinchus ovatus*, *Phaedon cochleariae*, *Phillobius piri*, *Phillotreta chrysocephala*, *Phillophaga sp.*, *Phillopertha horticola*, *Phillotreta nemorum*, *Phillotreta striolata*, *Popillia japonica*, *Sitona lineatus* and *Sitophilus granaria*;

Moscas, mosquitos (Diptera), por exemplo, *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles maculipennis*, *Anopheles crucians*, *Anopheles albimanus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles freeborni*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles minimus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Callifora vicina*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomya bezziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*, *Chrysops discalis*, *Chrysops silacea*, *Chrysops atlanticus*, *Cochliomyia hominivorax*, *Contarinia sorghicola* *Cordilobia anthropophaga*, *Culicoides furens*, *Culex pipiens*, *Culex nigripalpus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex tarsalis*, *Culiseta inornata*, *Culiseta melanura*, *Dacus cucurbitae*,

Dacus oleae, Dasineura brassicae, Delia antique, Delia coarctata, Delia platura, Delia radicum, Dermatobia hominis, Fannia canicularis, Geomyza Tripunctata, Gasterophilus intestinalis, Glossina morsitans, Glossina palpalis, Glossina fuscipes, Glossina tachinoides, Haematobia irritans, Haplodiplosis equestris, Hippelates spp., Hilemyia platura, Hypoderma lineata, Leptoconops torrens, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Lucilia caprina, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Lycoria pectoralis, Mansonia titillanus, Mayetiola destructor, Musca autumnalis, Musca domestica, Muscina stabulans, Oestrus ovis, Opomyza florum, Oscinella frit, Pegomya hysociami, Forbia antiqua, Forbia brassicae, Forbia coarctata, Phlebotomus argentipes, Psorofora columbiae, Psila rosae, Psorofora discolor, Prosimulium mixtum, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Sarcophaga haemorrhoidalis, Sarcophaga spp., Simulium vittatum, Stomoxys calcitrans, Tabanus bovinus, Tabanus atratus, Tabanus lineola, e Tabanus similis, Tipula oleracea, e *Tipula paludosa;*

Tripes (*Thysanoptera*), por exemplo, *Dichromothrips corbetti, Dichromothrips ssp., Frankliniella fusca, Frankliniella occidentalis, Frankliniella tritici, Scirtothrips citri, Thrips oryzae, Thrips palmi* and *Thrips*

tabaci,

Cupins (*Isoptera*), por exemplo, *Calotermes flavicollis*, *Leucotermes flavipes*, *Heterotermes aureus*, *Reticulitermes flavipes*, *Reticulitermes virginicus*, *Reticulitermes lucifugus*, *Reticulitermes santonensis*, *Reticulitermes grassei*, *Termes natalensis*, and *Coptotermes formosanus*;

Baratas (*Blattaria - Blattodea*), por exemplo, *Blattella germanica*, *Blattella asahinae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuligginosa*, *Periplaneta australasiae*, and *Blatta orientalis*;

Percevejos, afídeos, cigarrinha, moscas brancas, cochonilhas, cigarras (Hemiptera), por exemplo, *Acrosternum hilare*, *Blissus leucopterus*, *Cirtopeltis notatus*, *Dysdercus cingulatus*, *Dysdercus intermedius*, *Eurygaster integriceps*, *Euschistus impictiventris*, *Leptoglossus phillopus*, *Lygus lineolaris*, *Lygus pratensis*, *Nezara viridula*, *Piesma quadrata*, *Solubea insularis*, *Thyanta perditor*, *Acirthosifon onobrychis*, *Adelges laricis*, *Aphidula nasturtii*, *Aphis fabae*, *Aphis forbesi*, *Aphis pomi*, *Aphis gossypii*, *Aphis grossulariae*, *Aphis schneideri*, *Aphis spiraecola*, *Aphis sambuci*, *Acirthosifon pisum*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia argentifolii*, *Brachycaudus cardui*, *Brachycaudus helichrysi*,

Brachycaudus persicae, Brachycaudus prunicola, Brevicorine brassicae, Capitoforus horni, Cerosipha gossypii, Chaetosifon fragaefolii, Cryptomyzus ribis, Dreyfusia nordmannianae, Dreyfusia piceae, Dysaphis radicola, Dysaulacorthum pseudosolani, Dysaphis plantaginea, Dysaphis piri, Empoasca fabae, Hyalopterus pruni, Hyperomyzus lactucae, Macrosiphum avenae, Macrosiphum euforbiae, Macrosifon rosae, Megoura viciae, Melanaphis pirarius, Metopolophium dirhodum, Myzus persicae, Myzus ascalonicus, Myzus cerasi, Myzus varians, Nasonovia ribis-nigri, Nilaparvata lugens, Pemphigus bursarius, Perkinsiella saccharicida, Forodon humuli, Psilla mali, Psilla piri, Rhopalomyzus ascalonicus, Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Rhopalosiphum insertum, Sappaphis mala, Sappaphis mali, Schizaphis graminum, Schizoneura lanuginosa, Sitobion avenae, Trialeurodes vaporariorum, Toxoptera aurantiiand, Viteus vitifolii, Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Reduvius senilis, Triatoma spp., and *Arilus critatus*;

Formigas, abelhas, vespas, vespões (*Hymenoptera*), por exemplo, *Athalia rosae, Atta cephalotes, Atta capiguara, Atta cephalotes, Atta laevigata, Atta robusta, Atta sexdens, Atta texana, Crematogaster spp., Hoplocampa minuta, Hoplocampa testudinea, Lasius niger, Monomorium*

pharaonis, *Solenopsis geminata*, *Solenopsis invicta*, *Solenopsis richteri*, *Solenopsis xiloni*, *Pogonomyrmex barbatus*, *Pogonomyrmex californicus*, *Pheidole megacephala*, *Dasymutilla occidentalis*, *Bombus spp.*, *Vespula squamosa*, *Paravespula vulgaris*, *Paravespula pennsilvanica*, *Paravespula germanica*, *Dolichovespula maculata*, *Vespa crabro*, *Polistes rubiginosa*, *Camponotus floridanus*, and *Linepithema humile*;

Grilos, gafanhotos, locustas (*Orthoptera*), por exemplo, *Acheta domestica*, *Grillotalpa grillotalpa*, *Locusta migratoria*, *Melanoplus bivittatus*, *Melanoplus femurrubrum*, *Melanoplus mexicanus*, *Melanoplus sanguinipes*, *Melanoplus spretus*, *Nomadacris septemfasciata*, *Schistocerca americana*, *Schistocerca gregaria*, *Dociostaurus maroccanus*, *Tachycines asinamorus*, *Oedaleus senegalensis*, *Zonozerus variegatus*, *Hieroglyphus daganensis*, *Kraussaria angulifera*, *Calliptamus italicus*, *Chortoicetes terminifera*, and *Locustana pardalina*;

Arachnoidea, como aracnídeos (*Acarina*), por exemplo, das famílias Argasidae, Ixodidae e Sarcoptidae, como *Amblyomma americanum*, *Amblyomma variegatum*, *Ambryomma maculatum*, *Argas persicus*, *Boophilus annulatus*, *Boophilus decoloratus*, *Boophilus microplus*, *Dermacentor silvarum*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*, *Hyalomma*

truncatum, *Ixodes ricinus*, *Ixodes rubicundus*, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holociclus*, *Ixodes pacificus*, *Ornithodorus moubata*, *Ornithodorus hermsi*, *Ornithodorus turicata*, *Ornithonyssus bacoti*, *Otobius megnini*, *Dermanyssus gallinae*, *Psoroptes ovis*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Rhipicephalus appendiculatus*, *Rhipicephalus evertsi*, *Sarcoptes scabiei*, e Eriophyidae spp. como *Aculus schlechtendali*, *Phillocoptrata oleivora* e *Eriophyes sheldoni*; Tarsonemidae spp. como *Phytonemus pallidus* e *Polyphagotarsonemus latus*; Tenuipalpidae spp. como *Brevipalpus foenicis*; Tetranychidae spp. como *Tetranychus cinnabarinus*, *Tetranychus kanzawai*, *Tetranychus pacificus*, *Tetranychus telarius* e *Tetranychus* urticae, Panonychus ulmi, Panonychus citri, e *Oligonychus pratensis*; Araneida, e.g. *Latrodectus mactans*, e *Loxosceles reclusa*;

Pulgas (*Siphonaptera*), por exemplo, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsilla cheopis*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, and *Nosopsillus fasciatus*,

Traças, firebrat (*Thysanura*), por exemplo, *Lepisma saccharina* e *Thermobia domestica*,

Centopéias (*Chilopoda*), pór exemplo, *Scutigera coleoptrata*,

Miriópodes (*Diplopoda*), por exemplo, *Narceus spp.*,

Lacrainhas (*Dermaptera*), *por exemplo, forficula*

auricularia,

Piolhos (*Phthiraptera*), por exemplo, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* e *Solenopotes capillatus*.

Collembola (colêmbolos), *por exemplo*, *Onychiurus ssp.*

São também apropriados para controlar Nematódeos: nematódeos parasíticos de planta tal como nematódeos de nó de raiz, *Meloidogine hapla*, *Meloidogine incognita*, *Meloidogine javanica*, e outras espécies Meloidogine; nematódeos que formam cistos, *Globodera rostochiensis* e outras espécies Globodera; *Heterodera avenae*, *Heterodera glycines*, *Heterodera schachtii*, *Heterodera trifolii*, e outras espécies Heterodera; nematódeos de galha de semente, espécie Anguina; nematódeos foliares e de caule, espécie Aphelenchoides; nematódeos picadores, *Belonolaimus longicaudatus* e outras espécies Belonolaimus; nematódeos de pinheiro, *Bursaphelenchus xilophilus* e outras espécies Bursaphelenchus; nematódeos de anel, espécie Criconema, espécie Criconemella, espécie Criconemoides, espécie Mesocriconema; nematódeos de bulbo e caule, *Ditilenchus destructor*, *Ditilenchus dipsaci* e outras espécies Ditilenchus; nematódeos furadores, espécie Dolichodorus;

nematódeos espirais, *Heliocotilenchus multicinctus* e outras espécies Helicotilenchus; nematódeos de cobertura e sheathoid, espécie Hemiciclíofora e espécie Hemicriconemoides; espécie Hirshmanniella; nematódeos de lança, espécie Hoploaimus; nematódeos de nó de raiz falso, espécie Nacobbus; nematódeos de agulha, *Longidorus elongatus* e outras espécies Longidorus; nematódeos de lesão, *Pratilenchus neglectus, Pratilenchus penetrans, Pratilenchus curvitatus, Pratilenchus goodeyi* e outras espécies Pratilenchus; nematódeos de toca, *Radofolus similis* e outras espécies Radofolus; nematódeos Reniform, *Rotilenchus robustus* e outras espécies Rotilenchus; espécie Scutellonema; nematódeos de raiz curta e grossa, *Trichodorus primitivus* e outras espécies Trichodorus, espécie Paratrichodorus; nematódeos atrofiados, *Tilenchorhinchus claytoni*, Tilenchorhinchus dubius e outras espécies Tilenchorhinchus; nematódeos cítricos, espécie Tilenchulus; nematódeos de Dagger, espécie Xiphinema; e outras espécies de nematódeos parasíticos de planta.

Os compostos da fórmula I e seus sais são também uteis para controlar aracnídeos (Arachnoidea), como acarians (Acarina), por exemplo, das famílias *Argasidae, Ixodidae* e *Sarcoptidae*, como *Amblyomma americanum, Amblyomma*

variegatum, Argas persicus, Boophilus annulatus, Boophilus decoloratus, Boophilus microplus, Dermacentor silvarum, Hyalomma truncatum, Ixodes ricinus, Ixodes rubicundus, Ornithodorus moubata, Otobius megnini, Dermanyssus gallinae, Psoroptes ovis, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus evertsi, Sarcoptes scabiei, e Eriophyidae spp. como *Aculus schlechtendali, Phillocoptrata oleivora* e *Eriophyes sheldoni;* Tarsonemidae spp. como *Phytonemus pallidus* e *Polyphagotarsonemus latus;* Tenuipalpidae spp. como *Brevipalpus foenicis;* Tetranychidae spp. como *Tetranychus cinnabarinus, Tetranychus kanzawai, Tetranychus pacificus, Tetranychus telarius* e *Tetranychus urticae, Panonychus ulmi, Panonychus citri, e oligonychus pratensis.*

Os compostos da fórmula I são particularmente úteis para controlar insetos, preferivelmente insetos sugadores ou perfurantes como insetos dos gêneros Thysanoptera, Diptera e Hemiptera, em particular as seguintes espécies: *Thysanoptera*: *Frankliniella fusca, Frankliniella occidentalis, Frankliniella tritici, Scirtothrips citri, Thrips oryzae, Thrips palmi* e *Thrips tabaci,*

Diptera, por exemplo, *Aedes aegypti, Aedes albopictus, Aedes vexans, Anastrepha ludens, Anopheles maculipennis, Anopheles crucians, Anopheles albimanus, Anopheles gambiae, Anopheles freeborni, Anopheles leucosphyrus, Anopheles*

minimus, Anopheles quadrimaculatus, Callifora vicina, Ceratitis capitata, Chrysomya bezziana, Chrysomya hominivorax, Chrysomya macellaria, Chrysops discalis, Chrysops silacea, Chrysops atlanticus, Cochliomyia hominivorax, Contarinia sorghicola Cordilobia anthropophaga, Culicoides furens, Culex pipiens, Culex nigripalpus, Culex quinquefasciatus, Culex tarsalis, Culiseta inornata, Culiseta melanura, Dacus cucurbitae, Dacus oleae, Dasineura brassicae, Delia antique, Delia coarctata, Delia platura, Delia radicum, Dermatobia hominis, Fannia canicularis, Geomyza Tripunctata, Gasterophilus intestinalis, Glossina morsitans, Glossina palpalis, Glossina fuscipes, Glossina tachinoides, Haematobia irritans, Haplodiplosis equestris, Hippelates spp., Hilemyia platura, Hypoderma lineata, Leptoconops torrens, Liriomyza sativae, Liriomyza trifolii, Lucilia caprina, Lucilia cuprina, Lucilia sericata, Lycoria pectoralis, Mansonia titillanus, Mayetiola destructor, Musca autumnalis, Musca domestica, Muscina stabulans, Oestrus ovis, Opomyza florum, Oscinella frit, Pegomya hysociami, Forbia antiqua, Forbia brassicae, Forbia coarctata, Phlebotomus argentipes, Psorofora columbiae, Psila rosae, Psorofora discolor, Prosimulium mixtum, Rhagoletis cerasi, Rhagoletis pomonella, Sarcophaga

haemorrhoidalis, Sarcophaga spp., Simulium vittatum, Stomoxys calcitrans, Tabanus bovinus, Tabanus atratus, Tabanus lineola, and *Tabanus similis, Tipula oleracea,* e *Tipula paludosa;*

Hemiptera, em particular afídeos: *Acirthosifon onobrychis, Adelges laricis, Aphidula nasturtii, Aphis fabae, Aphis forbesi, Aphis pomi, Aphis gossypii, Aphis grossulariae, Aphis schneideri, Aphis spiraecola, Aphis sambuci, Acirthosifon pisum, Aulacorthum solani, Brachycaudus cardui, Brachycaudus helichrysi, Brachycaudus persicae, Brachycaudus prunicola, Brevicorine brassicae, Capitoforus horni, Cerosipha gossypii, Chaetosifon fragaefolii, Cryptomyzus ribis, Dreyfusia nordmannianae, Dreyfusia piceae, Dysaphis radicola, Dysaulacorthum pseudosolani, Dysaphis plantaginea, Dysaphis piri, Empoasca fabae, Hyalopterus pruni, Hyperomyzus lactucae, Macrosiphum avenae, Macrosiphum euforbiae, Macrosifon rosae, Megoura viciae, Melanaphis pirarius, Metopolophium dirhodum, Myzodes persicae, Myzus ascalonicus, Myzus cerasi, Myzus varians, Nasonovia ribis-nigri, Nilaparvata lugens, Pemphigus bursarius, Perkinsiella saccharicida, Forodon humuli, Psilla mali, Psilla piri, Rhopalomyzus ascalonicus, Rhopalosiphum maidis, Rhopalosiphum padi, Rhopalosiphum insertum, Sappaphis mala, Sappaphis mali, Schizaphis*

graminum, *Schizoneura lanuginosa*, *Sitobion avenae*, *Trialeurodes vaporariorum*, *Toxoptera aurantiiand*, e *Viteus vitifolii*;

Compostos da fórmula I são particularmente úteis para controlar insetos das ordens Hemiptera e Thysanoptera.

Formulações

Para uso em um método de acordo com a presente invenção, os compostos da fórmula I podem ser convertidos nas formulações costumeiras, por exemplo, soluções, emulsões, suspensões, pós, poeiras, pastas, grânulos e soluções diretamente pulverizáveis. A forma de uso depende da finalidade específica e método de aplicação. Formulações e métodos de aplicação são escolhidos para assegurar em cada caso uma distribuição uniforme e fina do composto da fórmula I de acordo com a presente invenção.

As formulações são preparadas em um modo conhecido (vide, por exemplo, para revisão US 3.060.084, EP-A 707 445 (para concentrados líquidos), Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, 4 de Dez., 1967, 147-48, *Perry's Chemical Engineer's Handbook*, 4ª Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, páginas 8-57 e et seq. WO 91/13546, US 4.172.714, US 4.144.050, US 3.920.442, US 5.180.587, US 5.232.701, US 5.208.030, GB 2.095.558, US 3.299.566, Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons,

Inc., New York, 1961, Hance e outros, *Weed Control Handbook*, 8ª Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989 e Mollet, H., Grubemann, A., Formulation technology, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim (Alemanha), 2001, 2. D. A. Knowles, *Chemistry and Technology of Agrochemical Formulations*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998 (ISBN 0-7514-0443-8), por exemplo, por estender o composto ativo com auxiliares apropriados para a formulação de agroquímicos, como solventes e/ou veículos, se desejado, emulsificantes, tensoativos e dispersantes, conservantes, agentes anti-espumação, agentes anti-congelamento, para formulação de tratamento de semente também opcionalmente substâncias corantes e/ou aglutinantes e/ou agentes gelificantes.

Solventes/veículos, que são apropriados são, por exemplo:

- solventes como água, solventes aromáticos (por exemplo, produtos Solvesso, xileno e similar), parafinas, (por exemplo, frações minerais), alcoóis (Por exemplo, metanol, butanol, pentanol, álcool de benzila), cetonas (por exemplo, cicloexanona, gama-butirolactona), pirrolidonas (N-metil-pirrolidona (NMP), N-octil pirrolidona, NOP), acetatos (diacetato glicol), lactatos de alquila, lactonas como g-butirolactona, glicóis, dimetil

amidas de ácido graxo, ácidos graxos e ésteres de ácido graxo, triglicerídeos, óleos de origem vegetal ou animal e óleos modificados como óleos de planta alquilada. Em princípio, misturas de solvente também podem ser utilizadas.

- veículos como minerais naturais triturados e minerais sintéticos triturados, como sílica géis, ácido silícico finamente dividido, silicatos, talco, caulim, attaclay, calcário, cal, giz, argila friável, loess, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio e sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos triturados, fertilizantes, tal como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, uréias e produtos de origem vegetal, como farelo de cereal, farelo de casca de árvore, farelo de madeira e farelo de casca de noz, pós de celulose e outros veículos sólidos.

Emulsificantes apropriados são emulsificantes não iônicos e aniônicos (por exemplo, éteres de álcool graxo polioxietileno, alquil sulfonatos e aril sulfonatos).

Os exemplos de dispersantes são licores de refugo de lignina-sulfite e metil celulose.

Tensoativos apropriados incluem sais de metal alcalino, metal alcalino terroso e amônio de ácido

lignossulfônico, ácido naftalenossulfonico, ácido fenol sulfônico, ácido dibutil naftaleno sulfônico, alquil aril sulfonatos, sulfatos de alquila, alquil sulfonatos, sulfatos de álcool graxo, ácidos graxos e éteres de glicol de álcool graxo sulfatado, adicionalmente, condensados de naftaleno sulfonato e derivados de naftaleno com formaldeído, condensados de naftaleno ou de ácido naftaleno sulfônico com fenol e formaldeído, éter de octil fenil polioxietileno, isooctil fenol etoxilado, octil fenol, nonil fenol, éteres de poliglicol de alquil fenil, éter de poliglicol tributil fenila, éter de poliglicol triestearil fenila, alcoóis de poliéter de alquil arila, álcool e condensados de óxido de etileno/álcool graxo, óleo de mamona etoxilada, éteres de alquila de polioxietileno, polioxipropileno etoxilado, acetal de éter poliglicol de álcool de laurila e ésteres de sorbitol.

Também agentes anticongelamento como glicerina, etileno glicol, propileno glicol e bactericidas podem ser adicionados à formulação.

Agentes antiespumante adequados são, por exemplo, agentes baseados em sterato de magnésio ou silício.

Conservantes apropriados incluem, por exemplo, diclorofeno e hemiformal de álcool benzílico.

Espessantes apropriados incluem compostos que conferem

um comportamento de fluxo pseudoplástico à formulação, isto é, elevada viscosidade em descanso e baixa viscosidade no estágio agitado. Pode-se fazer menção, nesse contexto, de espessantes comerciais com base em polissacarídeos, como Xathan Gum® (Kelzan® de Kelco), Rhodopol®23 (Rhone Polenc) ou Veegum® (de R.T. Vanderbilt), ou filossilicatos orgânicos, como Attaclay® (de Engelhardt). Agentes antiespumantes apropriados para dispersões de acordo com a invenção são, por exemplo, emulsões de silicone (como, por exemplo, Silikon® SER, Wacker ou Rhodorsil® da Rhodia), alcoóis de cadeia longa, ácidos graxos, compostos de organoflúor, e misturas dos mesmos. Biocidas podem ser adicionados para estabilizar as composições de acordo com a invenção contra ataque por microorganismoos. Biocidas apropriados são, por exemplo, baseados em isotiazolonas como os compostos comercializados de acordo com as marcas registradas Proxel® de Avecia (ou Arch) ou Acticide® RS da Thor Chemie e Kathon® MK de Rohm & Haas. Agentes anticongelamento apropriados são poliois orgânicos, por exemplo, etileno glicol, propileno glicol ou glicerol. Esses são normalmente empregados em quantidades não maiores do que 10% em peso, com base no peso total da composição de composto ativo. Se apropriado, as composições de composto ativo de acordo com a invenção podem compreender 1 a 5% em

peso de tampão, com base na quantidade total da formulação preparada, para regular o pH, a quantidade e tipo do tampão utilizado dependendo das propriedades químicas do composto ativo ou dos compostos ativos. Os exemplos de tampões são sais de metal alcalino de ácidos inorgânicos ou orgânicos fracos, como, por exemplo, ácido fosfórico, ácido borônico, ácido acético, ácido propiônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido oxálico e ácido succínico.

Substâncias que são apropriadas para a preparação de soluções diretamente pulverizáveis, emulsões, pastas ou dispersões de óleo incluem frações de óleo mineral de ponto de ebulição médio a elevado, como querosene ou óleo diesel, adicionalmente óleos de alcatrão e óleos de origem vegetal ou animal, hidrocarbonetos alifáticos, cíclicos e aromáticos, por exemplo, tolueno, xileno, parafina, tetraidronaftaleno, naftalenos alquilados ou seus derivados, metanol, etanol, propanol, butanol, ciclcoexanol, cicloexanona, isoforona, solventes fortemente polares, por exemplo, sulfóxido de dimetila, N-metil pirrolidona e água.

Pós, materiais para dispersão e poeiras podem ser preparados por misturar ou triturar concomitantemente as substâncias ativas com um veículo sólido.

Grânulos, por exemplo, grânulos revestidos, grânulos

impregnados e grânulos homogêneos, podem ser preparados por ligar os ingredientes ativos a veículos sólidos. Os exemplos de veículos sólidos são terras minerais, tal como sílica géis, silicatos, talco, caulim, attaclay, calcário, cal, giz, argila friável, loess, argila, dolomita, terra diatomácea, sulfato de cálcio, sulfato de magnésio, óxido de magnésio, materiais sintéticos triturados, fertilizantes, como, por exemplo, sulfato de amônio, fosfato de amônio, nitrato de amônio, uréias, e produtos de origem vegetal, como farelo de cereal, farelo de casca de árvore, farelo de madeira e farelo de casca de noz, pós de celulose e outros veículos sólidos.

Em geral, as formulações compreendem de 0,01 a 95% em peso, preferivelmente de 0,1 a 90% em peso, do ingrediente ativo. Os ingredientes ativos são empregados em uma pureza de 90% a 100%, preferivelmente 95% a 100% (de acordo com espectro NMR).

Para fins de tratamento de semente, formulações respectivas podem ser diluídas 2-10 vezes levando a concentrações nos preparados pronto para usar de 0,01 a 60% em peso de composto ativo por peso, preferivelmente 0,1 a 40% em peso.

O composto da fórmula I pode ser utilizado como tal, na forma de suas formulações ou as formas de uso preparadas

a partir da mesma, por exemplo, na forma de soluções diretamente pulverizáveis, pós, suspensões ou dispersões, emulsões, dispersões de óleo, pastas, produtos em forma de pó, materiais para dispersão, ou grânulos, por intermédio de pulverização, atomização, formação de pó, dispersão ou derramamento. As formas de uso dependem totalmente das finalidades pretendidas; pretendem assegurar em cada caso a distribuição melhor possível dos compostos ativos de acordo com a invenção.

Os seguintes são exemplos não limitadores de formulações:

1. Produtos para diluição com água. Para fins de tratamento de semente, tais produtos podem ser aplicados à semente diluídos ou não diluídos.

A) Concentrados solúveis em água (SL, LS)

10 partes em peso do composto ativo são dissolvidas em 90 partes em peso de água ou um solvente solúvel em água. Como alternativa umectantes ou outros auxiliares são adicionados. O composto ativo dissolve após diluição com água, pelo que uma formulação com 10% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

B) Concentrados dispersáveis (DC)

20 partes em peso do composto ativo são dissolvidas em 70 partes em peso de cicloexanona com adição de 10 partes

em peso de um dispersante, por exemplo, polivinil pirrolidona. A diluição com água fornece uma dispersão, pelo que uma formulação com 20% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

C) Concentrados emulsificáveis (EC)

15 partes em peso dos compostos ativos são dissolvidas em 7 partes em peso de xileno com adição de dodecil benzenosulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de mamona (em cada caso, 5 partes em peso). A diluição com água fornece uma emulsão, pelo que uma formulação com 15% (peso/peso) de compostos ativos é obtida.

D) Emulsões (EW, EO, ES)

25 partes em peso do composto ativo são dissolvidas em 35 partes em peso de xileno com adição de dodecil benzeno sulfonato de cálcio e etoxilato de óleo de mamona (em cada caso 5 partes em peso). Essa mistura é introduzida em 30 partes em peso de água por intermédio de uma máquina emulsificante (por exemplo, Ultraturrax) e transformada em uma mistura homogênea. A diluição com água fornece uma emulsão, pelo que uma formulação com 25% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

E) Suspensões (SC, OD, FS)

Em um moinho de bolas agitadas, 20 partes em peso do composto ativo são trituradas com adição de 10 partes em

peso de dispersantes, umectantes e 70 partes em peso de água ou de um solvente orgânico para fornecer uma suspensão de composto ativo fina. A diluição com água fornece uma suspensão estável do composto ativo, pelo que uma formulação com 20% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

F) Grânulos dispersáveis em água e grânulos solúveis em água (WG, SG)

50 partes em peso do composto ativo são trituradas finamente com adição de 50 partes em peso de dispersantes e umectantes e feitas como grânulos dispersáveis em água ou solúveis em água por meio de aparelhos técnicos (por exemplo, extrusão, torre de pulverização, leito fluidificado). Diluição com água fornece uma dispersão ou solução estável do composto ativo, pelo que uma formulação com 50% (peso/peso) do composto ativo é obtida.

G) Pós dispersáveis em água e pós solúveis em água (WP, SP, SS, WS)

75 partes em peso do composto ativo são trituradas em um moinho de estator-rotor com adição de 25 partes em peso de dispersantes, umectantes e sílica gel. A diluição com água fornece uma dispersão estável ou solução do composto ativo, pelo que uma formulação com 75% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

H) Formulação de gel (GF)

Em um moinho de bolas agitadas, 20 partes em peso do composto ativo são trituradas com adição de 10 partes em peso de dispersantes, 1 parte por peso de um agente gelificante, umectantes e 70 partes em peso de água ou de um solvente orgânico para fornecer uma suspensão de composto ativo fina. A diluição com água fornece uma suspensão estável do composto ativo, pelo que uma formulação com 20% (peso/peso) de composto ativo é obtida.

2. Produtos a serem aplicados não diluídos para aplicações foliares. Para fins de tratamento de semente, tais produtos podem ser aplicados à semente diluídos ou não diluídos.

I) Pós polvilháveis (DP, DS)

5 partes em peso do composto ativo são trituradas finamente e misturadas intimamente com 95 partes em peso de caulim finamente dividido. Isso fornece um produto em forma de pó tendo 5% (peso/peso) de composto ativo.

J) Grânulos (GR, FG, GG, MG)

0,5 partes em peso do composto ativo são trituradas de forma fina e associado a 95,5 partes em peso de veículos, pelo que uma formulação com 0,5% (peso/peso) de composto ativo é obtida. Métodos atuais são extrusão, liofilização ou o leito fluidificado. Isso fornece grânulos a serem aplicados não diluídos para uso foliar.

K) Soluções de ULV (UL)

10 partes em peso do composto ativo são dissolvidas em 90 partes em peso de um solvente orgânico, por exemplo, xileno. Isso fornece um produto tendo 10% (peso/peso) de composto ativo, que é aplicado não diluído para uso foliar.

Formas de uso aquoso podem ser preparadas de concentrados de emulsão, pastas ou pós umectáveis (pós-pulverizáveis, dispersões de óleo) pela adição de água. Para preparar emulsões, pastas ou dispersões de óleo, as substâncias, como tal ou dissolvidas em um óleo ou solvente, podem ser homogeneizadas em água por intermédio de um umectante, taquificante, dispersante ou emulsificante. Alternativamente, é possível preparar concentrados compostos de substância ativa, umectante, taquificante, dispersante ou emulsificante e, se apropriado, solvente ou óleo, e tais concentrados são apropriados para diluição com água.

As concentrações de ingrediente ativo nos produtos prontos para uso podem variar em faixas relativamente amplas. Em geral, são de 0,0001 a 10%, preferivelmente de 0,01 a 1%.

Os ingredientes ativos também podem ser utilizados com sucesso no processo de volume ultra-baixo (ULV), sendo possível aplicar formulações compreendendo mais de 95% em

peso de ingrediente ativo, ou mesmo aplicar o ingrediente ativo sem aditivos.

Misturas

No método da presente invenção, os compostos da fórmula I podem ser aplicados com outros ingredientes ativos, por exemplo, com outros pesticidas, inseticidas, herbicidas, fertilizantes como nitrato de amônio, uréia, potassa, e superfosfato, fitotoxicantes e reguladores de crescimento de planta, agentes de proteção e nematicidas. Esses ingredientes adicionais podem ser utilizados sequencialmente ou em combinação com as composições acima descritas, se apropriado, também adicionados somente imediatamente antes do uso (mistura de tanque). Por exemplo, a(s) planta(s) pode(m) ser pulverizadas com uma composição da presente invenção antes ou após serem tratadas com outros ingredientes ativos.

A seguinte lista M de pesticidas juntamente com a qual os compostos de acordo com a invenção podem ser utilizados e com os quais efeitos sinérgicos em potencial poderiam ser produzidos, pretende ilustrar as possíveis combinações, porém não impor nenhuma limitação:

M.1. Compostos organo(tio)fosfatos: acefato, azametifos, azinfos-etil, azinfos-metil, cloretoxifos, clorfenvinfos, clormefos, clorpirifos, clorpirifos-metil,

coumafos, cianofos, demeton-S-metil, diazinon, diclorvos/ DDVP, dicrotofos, dimetoato, dimetilvinfos, disulfoton, EPN, ethion, ethopro-fos, famphur, fenamifos, fenitrotion, fenthion, flupirazofos, fosthiazate, hepteno-fos, isoxation, malation, mecarbam, methamidofos, methidation, mevinfos, monocrotofos, naled, ometoato, oxidemeton-metil, paration, paration-metil, fentoato, forate, fosalone, fosmet, fosphamidon, foxim, pirimifos-metil, profenofos, propetamfos, protiofos, piraclofos, piridafention, quinalfos, sulfo-tep, tebupirimfos, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tiometon, triazofos, triclor-fon, vamidotion;

M.2. Compostos de carbamato: aldicarb, alanycarb, bendiocarb, benfuracarb, buto-carboxim, butoxicarboxim, carbaril, carbofuran, carbosulfan, etiofencarb, fenobucarb, formetanate, furatiocarb, isoprocarb, metiocarb, metomil, metolcarb, oxamil, piri-micarb, propoxur, tiodicarb, tiofanox, trimethacarb, XMC, xililcarb, triazamate;

M.3. Compostos de piretróide: acrinatrin, alletrin, d-cis-trans alletrin, d-trans alletrin, bifentrin, bioalletrin, bioalletrin S-cilclopentenil, bioresmetrin, ciclo-protrin, ciflutrin, beta-ciflutrin, cihalotrin, lambda-cihalotrin, gamma-cihalotrin, cipermetrin, alpha-cipermetrin, beta-cipermetrin, teta-cipermetrin, zeta-

cipermetrin, cifenotrin, deltametrin, empentrin, esfenvalerate, etofenprox, fenpropatrin, fenvalerate, flucitrinate, flumetrin, tau-fluvalinate, halfenprox, imiprotrin, metoflutrin, permetrin, fenotrin, pralletrin, proflutrin, piretrin (pi-rethrum), resmetrin, silafluofen, teflutrin, tetrametrin, tralometrin, transflutrin;

M.4. Simuladores de hormônio juvenil: hydroprene, kinoprene, metoprene, fenoxycarb, piriproxyfen;

M.5. Compostos antagonistas/agonistas de receptor nicotínico: acetamiprid, bensultap, cartap hydrocloride, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, thiametoxam, nitenpi-ram, nicotine, spinosad (agonista alostérico), spinetoram (agonista alostérico), thiacloprid, tiociclam, tiosultap-sodium e AKD1022;

M.6. Compostos antagonistas de canal de cloreto gated GABA: clordane, endosul-fan, gamma-HCH (lindane); ethiprole, fipronil, pirafluprol, piriprol;

M.7. Ativadores de canal de cloreto: abamectin, benzoato de emamectin, milbemectin, lepimectin;

M.8. Compostos de METI I: fenazaquin, fenpiroximate, pirimidifen, piridaben, tebufenpirad, tolfenpirad, flufenerim, rotenone;

M.9. Compostos de METI II e III: acequinocil, fluaciprim, hidrametilnon;

M.10. Desacopladores de fosforilação oxidativa: clorfenapir, DNOC;

M.11. Inibidores de fosforilação oxidativa: azociclotin, cihexatin, diafenthi-uron, óxido de fenbutatin, propargite, tetradifon;

M.12. Meios de ruptura de muda: ciromazine, chromafenozide, halofenozide, metox-yfenozide, tebufenozide;

M.13. Sinergistas: butóxido de piperonila, tribufos;

M.14. Compostos bloqueadores de canal de sódio: indoxacarb, metaflumizona;

M.15. Fumigantes: brometo de metila, fluoreto de sulfurila cloropicrin;

M.16. Bloqueadores seletivos de alimentação: crilotie, pimetrozine, flonicamid;

M.17. Inibidores de crescimento de ácaro: clofentezine, hexitiazox, etoxazol;

M.18. Inibidores de síntese de quitina: buprofezin, bistrifluron, clorfluazuron, diflubenzuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron, teflubenzuron, triflumuron;

M.19. Inibidores de biossínetse de lipídeo: spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat;

M.20. Agonistas octapaminérgicos: amitraz;

M.21. Moduladores receptores de Ryanodine: flubendiamida e o composto de ftalamida (R)-, (S)- 3- Clor-N1-{2-metil-4-[1,2,2,2-tetrafluor-1-(trifluormetil)etil]fenil}-N2-(1-metil-2-metilsulfoniletil)ftalamida (M21.1);

M.22. Compostos de Isoxazolina: 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-piridin-2-ilmetil-benzamida (M22.1), 4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-(2,2,2-trifluoro-etil)-benzamida (M22.2),

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol-3-il]-2-metil-N-[(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-benzamida (M22.3),

4-[5-(3,5-Dicloro-fenil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol-3-il]-naftaleno-1-ácido carboxílico [(2,2,2-trifluoro-etilcarbamoil)-metil]-amida (M22.4)e

4-[5-(3,5-Diclorofenil)-5-trifluorometil-4,5-diidro-isoxazol-3-il]-N-[(metoxiimino)metil]-2-metilbenzamida (M22.5);

M.23. compostos de antranilamida: clorantraniliprol, ciantraniliprol,

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [4-ciano-2-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-6-metil-fenil]-amida (M23.1),

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [2-cloro-4-ciano-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-fenil]-amida (M23.2),

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [2-bromo-4-ciano-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-fenil]-amida(M23.3),

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [2-bromo-4-cloro-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-fenil]-amida(M23.4),

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [2,4-dicloro-6-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-fenil]-amida (M23.5),

5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-ácido carboxílico [4-cloro-2-(1-ciclopropil-etilcarbamoil)-6-metil-fenil]-amida (M23.6),

N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)- éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.7),

N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)-N'-metil-éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.8),

N'-(2-{[5-Bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-5-cloro-3-metil-benzoil)-N,N'-dimetil-éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.9),

N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-benzoil)- éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.10),

N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-benzoil)-N'-metil- éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.11) e

N'-(3,5-Dibromo-2-{[5-bromo-2-(3-cloro-piridin-2-il)-2H-pirazol-3-carbonil]-amino}-benzoil)-N,N'-dimetil- éster metílico de ácido hidrazinecarboxílico (M23.12);

M.24. Compostos de Malononitrila: 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)-2-(3,3,3-trifluoro-propil)malononitrila (CF2H-CF2-CF2-CF2-CH2-C(CN)2-CH2-CH2-CF3) (M24.1) e 2-(2,2,3,3,4,4,5,5-octafluoropentil)-2-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)-malonodinitrila (CF2H-CF2-CF2-CF2-CH2-C(CN)2-CH2-CH2-CF2-CF3) (M24.2);

M.25. Meios de ruptura microbiana: Bacillus thuringiensis subsp. Israelensi, Bacillus sphaericus, Bacillus thuringiensis subsp. Aizawai, Bacillus thuringiensis subsp. Kurstaki, Bacillus thuringiensis subsp. Tenebrionis;

M.26. Compostos de Aminofuranona:

4-{[(6-Bromopirid-3-il)metil](2-fluoroetil)amino} furan-2(5H)-on (M26.1),

4-{[(6-Fluoropirid-3-il)metil](2,2-difluoroetil)

amino}furan-2(5H)-on (M26.2),

4-{[(2-Cloro1,3-tiazolo-5-il)metil](2-fluoroetil) amino}furan-2(5H)-on (M26.3),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](2-fluoroetil) amino}furan-2(5H)-on (M26.4),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](2,2-difluoroetil) amino}furan-2(5H)-on (M26.5),

4-{[(6-Cloro-5-fluoropirid-3-il)metil](metil) amino}furan-2(5H)-on (M26.6),

4-{[(5,6-Dicloropirid-3-il)metil](2-fluoroetil) amino}furan-2(5H)-on (M26.7),

4-{[(6-Cloro-5-fluoropirid-3-il)metil] (ciclopropil)amino}furan-2(5H)-on (M26.8),

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](ciclopropil)amino}furan-2(5H)-on (M26.9) e

4-{[(6-Cloropirid-3-il)metil](metil)amino}furan-2(5H)-on (M26.10);

M.27. Vários copmostos: alumínio fosfide, amidoflumet, benclothiaz, benzoximate, bifenazate, borax, bromopropilate, cianeto, cienopirafen, ciflumetofen, chinometionate, dicofol, fluoroacetato, fosphine, piridalil, pirifluquinazon, enxofre, compostos de enxofre orgânico, emetico tartar, sulfoxaflor, N-R'-2,2-dihalo-1-R''ciclo-propanecarboxamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluoro-

p-tolil)hidrazone ou N-R'-2,2-di(R''')propionamida-2-(2,6-dicloro-α,α,α-trifluor-p-tolil)-hidrazona, em que R' é metil ou etil, halo é cloro ou bromo, R'' é hidrogênio ou metil e R''' é metil ou etil, 4-But-2-iniloxi-6-(3,5-dimetil-piperidin-1-il)-2-fluoro-pirimidina (M27.1),

ácido ciclopropaneacético, 1,1'-[(3S,4R,4aR,6S,6aS,12R,12aS,12bS)-4-[[(2-ciclopropilacetil)oxy]metil]-1,3,4,4a,5,6,6a,12,12a,12b-decaidro-12-hidroxi-4,6a,12b-trimetil-11-oxo-9-(3-piridinil)-2H,11H-nafto[2,1-b]pirano[3,4-e]piran-3,6-diil] ester(M27.2) e

8-(2-Ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenoxi)-3-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-3-aza-biciclo[3.2.1]octano(M27.3).

Os compostos comercialmente disponíveis do grupo M podem ser encontrados em *The Pesticide Manual*, 13ª Edição, *British Crop Protection Council* (2003) entre outras publicações.

Lepimectina é conhecida do *Agro Project*, *PJB Publications Ltd.*, Novembro de 2004. Benclothiaz e sua preparação foram descritos em EP-A1 454621. Methidation e Paraoxon e sua preparação foram descritos em *Farm Chemicals Handbook*, Volume 88, *Meister Publishing Company*, 2001. Metaflumizone e sua preparação foram descritos em EP-A1 462

456. Flupirazofos foi descrito em *Pesticide Science* 54, 1988, p.237-243 e em US 4822779. Pirafluprole e sua preparação foram descritos em JP 2002193709 e em WO 01/00614. Piriprole e sua preparação foram descritos em WO 98/45274 e em US 6335357. Amidoflumet e sua preparação foram descritos em US 6221890 e em JP 21010907. Flufenerim e sua preparação foram descritos em WO 03/007717 e em WO 03/007718. AKD 1022 e sua preparação foram descritos em US 6300348. Clorantraniliprol foi descrito em WO 01/70671, WO 03/015519 e WO 05/118552. Ciantraniliprol foi descrito em WO 01/70671, WO 04/067528 e WO 05/118552. Os antranilamidas M23.1 a M23.6 foram descritos em WO 2008/72743 e WO 200872783, aqueles M23.7 a M23.12 em WO2007/043677. O ftalamida M 21.1 é conhecido de WO 2007/101540. Ciflumetofen e sua preparação foram descritos em WO 04/080180. O composto aminoquinazolinona pirifluquinazon foi descrito em EP A 109 7932. Sulfoximine sulfoxafluor foi descrito em WO 2006/060029 e WO 2007/149134. O composto alquinil éter M27.1 é descrito, por exemplo, em JP 2006131529. Compostos de enxofre orgânico foram descritos em WO 2007060839. Os compostos de isoxazolina M 22.1 a M 22.5 foram descritos, por exemplo, em WO2005/085216, WO 2007/079162 e WO 2007/026965. Os compostos de aminofuranona M 26.1 a M 26.10 foram descritos, por exemplo, em WO

2007/115644. O derivado de piripiropene M 27.2 foi descrito em WO 2008/66153 e WO 2008/108491. O composto de piridazin M 27.3 foi descrito em JP 2008/115155. Compostos de Malononitrila como aqueles (M24.1) e (M24.2) foram descritos em WO 02/089579, WO 02/090320, WO 02/090321, WO 04/006677, WO 05/068423, WO 05/068432 e WO 05/063694.

Parceiros de mistura fungicidas são aqueles selecionados do grupo que consiste em acilalanina como benalaxil, metalaxil, ofurace, oxadixil, derivados de amina como aldimorph, dodine, dodemorph, fenpropimorph, fenpropidin, guazatine, iminoctadine, spiroxamin, tridemorph, anilinopirimidinas como pirimethanil, mepanipirim ou cirodinil, antibióticos como cicloheximid, griseofulvin, kasugamicin, natamycina, polioxin ou estreptomicin,

Azois como bitertanol, bromoconazol, ciproconazol, difenoconazol, dini-cona-zol, epoxiconazol, fenbuconazol, fluquiconazol, flusilazol, hexaconazol, imazalil, metconazol, miclobutanil, penconazol, propiconazol, procloraz, proti-oconazol, tebuconazol, triadimefon, triadimenol, triflumizol, triticonazol, flutriafol,

Dicarboximidas como iprodion, miclozolin, procimidon, vinclozolin,

Ditiocarbamatos como ferbam, nabam, maneb, mancozeb,

metam, metiram, propineb, policarbamato, thiram, ziram, zineb,

Compostos heterocíclicos como anilazine, benomil, boscalid, carbendazim, carboxin, oxycarboxin, ciazofamid, dazomet, dithianon, famoxadon, fenamidon, fenari-mol, fuberidazol, flutolanil, furametpir, isoprotiolane, mepronil, nuarimol, probena-zol, proquinazid, pirifenox, piroquilon, quinoxyfen, siltiofam, thiabendazol, thiflu-zamid, tiophanate-metil, tiadinil, triciclazol, triforina,

Fungicidas de cobre como mistura Bordeaux, actato de cobre, oxicloreto de cobre, sulfato de cobre básico,

Derivados de nitrofenil como binapacril, dinocap, dinobuton, nitrophthaliso-propil,

Fenil pirrois como fenpiclonil or fludioxonil,

Enxofre,

Outros fungicidas como acibenzolar-S-metil, benthiavalicarb, carpropamid, clorothalonil, ciflufenamid, cimoxanil, diclomezin, diclocimet, diethofencarb, edifen-fos, ethaboxam, fenhexamid, fentin-acetato, fenoxanil, ferimzone, fluazinam, fosetil, fosetil-aluminum, iprovalicarb, hexaclorobenzene, metrafenon, pencicuron, propamo-carb, ftalida, toloclofos-metil, quintozene, zoxamid,

Estrobilurinas como azoxistrobin, dimoxistrobin,

fluoxastrobin, kresoxim-metil, me-tominostrobin, orisastrobin, picoxistrobin ou trifloxistrobin,

Derivados de ácido sulfênico como captafol, captan, dichlofluanid, folpet, tolilfluanid,

Cinemamidas e análogos como dimetomorph, flumetover ou flumorph.

Aplicações

Devido a sua excelente atividade, os compostos das fórmulas I podem ser utilizados para controlar pragas de animais. Por conseguinte, a presente invenção também provê um método para controlar pragas de animais cujo método compreende tratar as pragas, seu abastecimento de alimento, seus habitat ou sua área de criação ou uma planta cultivada, materiais de propagação de planta (como semente), terra, área, material ou ambiente no qual as pragas estão crescendo ou podem crescer, ou os materiais, plantas cultivadas, materiais de propagação de plantas (como semente), terras, superfícies ou espaços a serem protegidos contra ataque de pragas ou infestação com uma quantidade pesticidamente eficaz de um composto da fórmula I ou um sal do mesmo ou composição como definido acima.

Preferivelmente, o método da invenção serve para proteger material de propagação de planta (como semente) e a planta que cresce a partir daí do ataque de praga de

animais ou infestação e compreende tratar o material de propagação de planta (como semente) com uma quantidade pesticidamente eficaz de um composto da fórmula I ou um sal agricolamente aceitável do mesmo como definido acima ou com uma quantidade pesticidamente eficaz de uma composição agrícola como definido acima e abaixo. O método da invenção não é limitado à proteção do "substrato" (planta, materiais de propagação de planta, material de terra, etc.) que foi tratado de acordo com a invenção, como também tem um efeito de prevenção, desse modo, por exemplo, proporcionando proteção a uma planta que cresce de materiais de propagação de planta tratados (como semente), a própria planta não tendo sido tratada.

No sentido da presente invenção, "pragas de animais" são preferivelmente selecionadas de artrópodes e nematódeos, mais preferivelmente de insetos prejudiciais, aracnídeos e nematódeos, e ainda mais preferivelmente de insetos, ácaros e nematódeos.

A invenção provê ainda uma composição agrícola para combater tais pragas de animais, que compreende tal quantidade de pelo menos um composto da fórmula I ou pelo menos um sal agricolamente útil do mesmo e pelo menos um veículo agrícola aceitável sólido e/ou líquido inerte que tenha uma ação pesticida e, se desejado, pelo menos um

tensoativo.

Tal composição pode conter um único composto ativo da fórmula I ou um sal do mesmo ou uma mistura de vários compostos ativos das fórmulas I ou seus sais de acordo com a presente invenção. A composição de acordo com a presente invenção pode compreender um isômero individual ou misturas de isômeros bem como tautômeros individuais ou misturas de tautômeros.

A praga de animais, isto é, os insetos, aracnídeos e nematódeos, a planta, terra ou água na qual a planta cresce pode ser contatada com os presentes compostos da fórmula I ou composição(ões) contendo os mesmos por qualquer método de aplicação conhecido na técnica. Como tal, "contatar" inclui tanto contato direto (aplicar os compostos/composições diretamente na praga de animal ou planta - tipicamente na folhagem, caule ou raízes da planta) e contato indireto (aplicar os compostos/composições ao local da praga de animal ou planta).

Os compostos da fórmula I ou as composições pesticidas compreendendo os mesmos podem ser utilizados para proteger plantas e culturas em crescimento contra ataque ou infestação por pragas de animais, especialmente insetos, acaridae ou aracnídeos pelo contato da planta/cultura com

uma quantidade pesticidamente eficaz de compostos da fórmula I. O termo "cultura" se refere tanto a culturas em crescimento como colhidas.

Os compostos da presente invenção e as composições compreendendo os mesmos são particularmente importantes no controle de uma variedade de insetos em várias plantas cultivadas, como cereal, culturas de raiz, culturas de óleo, vegetais, temperos, ornamentais, por exemplo, semente de trigo duro e outro trigo, cevada, aveia, centeio, milho (milho de forragem e açúcar de milho / milho doce e de campo), soja, culturas de óleo, crucíferos, algodão, girassóis, bananas, arroz, óleo de semente de colza, nabo silvestre, beterraba, beterraba de forragem, berinjelas, batatas, grama, gramado, turfa, grama de forragem, tomates, alho-poró, abóboras, repolho, alface iceberg, pimenta, pepinos, melões, espécies de Brassica, melões, feijões, ervilhas, alho, cebolas, cenouras, plantas de túberos como batatas, cana de açúcar, tabaco, uvas, petúnias, gerânio/pelargônios, amor-perfeito e maria sem vergonha.

Os compostos da presente invenção são empregados como tal ou na forma de composições por tratar os insetos ou as plantas, materiais de propagação de planta, como semente, terra, superfícies, materiais ou espaços a serem protegidos contra ataque inseticida com uma quantidade inseticidamente

eficaz dos compostos ativos. A aplicação pode ser realizada tanto antes como após a infecção das plantas, materiais de propagação de planta, como sementes, terra, superfícies, materiais ou espaços pelos insetos.

A presente invenção também inclui um método de combater pragas de animais que compreende contatar as pragas de animais, seus habitat, área de criação, abastecimento de alimentos, plantas cultivadas, semente, solo, área, material ou ambiente no qual as pragas de animais estão crescendo ou podem crescer, ou os materiais, plantas, sementes, terras, superfícies ou espaços a serem protegidos do ataque de animais ou infestação com uma quantidade pesticidamente eficaz de uma mistura de pelo menos um composto ativo da fórmula I.

Além disso, pragas de animais podem ser controladas por contatar a praga alvo, seu abastecimento de alimento, habitat, área de criação ou seu local com uma quantidade pesticidamente eficaz de compostos da fórmula I. Como tal, a aplicação pode ser realizada antes ou após a infecção do local, culturas em crescimento, ou culturas colhidas pela praga.

Os compostos da invenção também podem ser aplicados preventivamente a lugares nos quais a ocorrência das pragas é esperada.

Os compostos da fórmula I também podem ser utilizados para proteger plantas em crescimento contra ataque ou infestação por pragas pelo contato da planta com uma quantidade pesticidamente eficaz de compostos da fórmula I. Como tal, "contatar" inclui tanto contato direto (aplicar os compostos/composições diretamente na praga e/ou planta - tipicamente na folhagem, caule ou raízes da planta) como contato indireto (aplicar os compostos/composições ao local da praga e/ou planta).

"Local" ou "locus" significa um habitat, área de criação, planta, semente, solo, área, material ou ambiente no qual uma prata ou parasita está crescendo ou pode crescer.

O termo "material de propagação de planta" deve ser entendido como indicando todas as partes generativas da planta como sementes e material vegetativo, como cortes e túberos (por exemplo, batatas) que podem ser utilizados para a multiplicação da planta. Isso inclui sementes, raízes, frutas, tubérculos, bulbos, rizomas, brotos, rebentos e outras partes das plantas. Mudas e plantas jovens, que devem ser transplantadas após germinação ou após emergência do solo, também podem ser incluídas. Esses materiais de propagação de planta podem ser tratados profilaticamente com um composto de proteção de planta em,

ou antes, do plantio ou transplante.

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido como incluindo plantas que foram modificadas por criação, mutagênese ou engenharia genética. Plantas geneticamente modificadas são plantas, cujo material genético foi assim modificado pelo uso de técnicas de DNA recombinante que, sob circunstâncias naturais, não podem ser facilmente obtidas por cruzamento, mutações ou recombinação natural. Tipicamente, um ou mais genes foram integrados no material genético de uma planta geneticamente modificada para melhorar certas propriedades da planta. Tais modificações genéticas também incluem, porém não são limitadas à modificação pós-transicional da proteína(s) alvo(s) (oligo- ou polipeptídios) poli, por exemplo, por glicosilação ou adições de polímero como porções preniladas, acetiladas ou farnesiladas ou porções PEG (por exemplo, como revelado em *Biotechnol Prog.* Jul-Agosto 2001; 17(4):720-8., *Protein Eng Des Sel.* Jan 2004;17(1):57-66, *Nat Protoc.* 2007;2(5):1225-35., *Curr Opin Chem Biol.* Outubro2006;10(5):487-91. Epub 28 de agosto de 2006, *Biomaterials.* Mar 2001;22(5):405-17, *Bioconjug Chem.* Jan-Fev.2005;16(1):113-21).

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido também como incluindo plantas que foram tornadas tolerantes a aplicações de classes específicas de herbicidas, como

inibidores de hidroxi-fenil piruvato dioxigenase (HPPD), acetolactato sintase (ALS) inibidores como sulfonil uréias (vide, por exemplo, US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073) ou imidazolinonas (vide, por exemplo, US 6.222.100, WO 01/82685, WO 00/26390, WO 97/41218, WO 98/02526, WO 98/02527, WO 04/106529, WO 05/20673, WO 03/14357, WO 03/13225, WO 03/14356, WO 04/16073); inibidores de enolpiruvilshikimate-3-fosfato sintase (EPSPS), como glifosato (vide, por exemplo, WO92/00377); inibidores de glutamina sintetase (GS), como glufosinato (vide, por exemplo, EP-A-0242236, EP-A-242246) ou herbicidas de oxinila (vide, por exemplo, US 5.559.024) como resultado de métodos convencionais de criação ou engenharia genética. Várias plantas cultivadas foram tornadas tolerantes a herbicidas por métodos de cruzamento convencionais (mutagênese), por exemplo, nabo de verão Clearfield® (canola) sendo tolerante a imidazolinonas, por exemplo, imazamox. Métodos de engenharia genética foram utilizados para tornar plantas cultivadas, como soja, algodão, milho, beterrabas e colza, tolerantes a herbicidas, como glifosato e glufosinato, alguns dos quais são comercialmente disponíveis sob os nomes comerciais

RoundupReady® (glifosato) e Libertilink® (glufosinato).

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido também como incluindo plantas que são pelo uso de técnicas de DNA recombinante capazes de sintetizar uma ou mais proteínas inseticidas, especialmente aquelas conhecidas do gênero bacteriano *Bacillus*, particularmente de *Bacillus thuringiensis*, como ä-endotoxinas, por exemplo, CryIA(b), CryIA(c), CryIF, CryIF(a2), CryIIA(b), CryIIIA, CryIIIB(b1) ou Cry9c; proteínas inseticidas vegetativas (VIP), por exemplo, VIP1, VIP2, VIP3 ou VIP3A; proteínas inseticidas de bactérias colonizadoras de nematódeos, por exemplo, *Photorhabdus spp.* ou *Xenorhabdus spp.*; toxinas produzidas por animais, como toxinas de escorpião, toxinas de aracnídeo, toxinas de vespa, ou outras neurotoxinas específicas de insetos; toxinas produzidas por fungos, como toxinas de *Streptomycetes*, lectinas de planta, como lectinas de cevada ou ervilha; aglutininas; inibidores de proteinase, como inibidores de tripsina, inibidores de serina protease, inibidores de patatina, cistatina ou papaína; proteínas inativadoras de ribossomo (RIP), como ricina, milho-RIP, abrin, luffin, saporina ou bryodin; enzimas do metabolismo esteróide, como 3-hidroxiesteróide oxidase, ecdisteróide-IDP-glicosil-transferase, oxidases de colesterol, inibidores de ecdisona ou HMG-CoA-redutase;

bloqueadores de canal de íons, como bloqueadores de canais de sódio ou cálcio; esterase de hormônio juvenil; receptores de hormônio diurético (receptores de helicocinina); stilben sintase, bibenzil sintase, quitinases ou glucanases. No contexto da presente invenção essas proteínas ou toxinas inseticidas devem ser entendidas expressamente também como pré-toxinas, proteínas híbridas, proteínas truncadas ou de outro modo modificadas. Proteínas híbridas são caracterizadas por uma nova combinação de domínios de proteína, (vide, por exemplo, WO 02/015701). Exemplos adicionais de tais toxinas ou plantas geneticamente modificadas capazes de sintetizar tais toxinas são revelados, por exemplo, em EP-A 374 753, WO 93/007278, WO 95/34656, EP-A 427 529, EP-A 451 878, WO 03/018810 e WO 03/052073. Os métodos para produzir tais plantas geneticamente modificadas são genericamente conhecidos da pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima. Essas proteínas inseticidas contidas nas plantas geneticamente modificadas transmitem as plantas que produzem essas proteínas de proteção contra pragas prejudiciais de certos grupos taxonômicos de artrópodes, particularmente a besouros (Coleóptera), moscas (Díptera), e borbobetas e mariposas (Lepidóptera) e a nematódeos parasíticos de

plantas (Nematódea).

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido como também incluindo plantas que são, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, capazes de sintetizar uma ou mais proteínas para aumentar a resistência ou tolerância daquelas plantas a patógenos bacterianos, virais ou fúngicos. Os exemplos de tais proteínas são as denominadas "proteínas relacionadas à patogênese" (proteínas PR, vide, por exemplo, EP-A 0 392 225), genes de resistência à doença de planta (por exemplo, cultivares de batata, que expressam genes de resistência atuando contra *Phytophthora infestans* derivado da batata selvagem mexicana *Solanum bulbocastanum*) ou T4-lyso-zym (por exemplo, cultivares de batatas capazes de sintetizar essas proteínas com resistência aumentada contra bactérias como *Eriwinia amilvora*). Os métodos para produzir tais plantas geneticamente modificadas são genericamente conhecidos pela pessoa versada na técnica e são descritos, por exemplo, nas publicações mencionadas acima.

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido também por incluir plantas que são, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, capazes de sintetizar uma ou mais proteínas para aumentar a produtividade (por exemplo, produção de biomassa, rendimento de grão, teor de amido, teor de óleo

ou teor de proteína), tolerância à seca, salinidade ou outros fatores de militação de crescimento ambientais ou tolerância a pragas e patógenos fúngicos, bacterianos ou virais daquelas plantas.

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido também por incluir plantas que contêm, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou novas substâncias de conteúdo, especificamente para melhorar a nutrição animal ou humana, por exemplo, culturas que produzem óleo de promoção da saúde de ácidos graxos de ômega-3 de cadeia longa ou ácidos graxos de ômega-9 insaturados (por exemplo, colza Nexera®).

O termo "plantas cultivadas" deve ser entendido também por incluir plantas que contêm, pelo uso de técnicas de DNA recombinante, uma quantidade modificada de substâncias de conteúdo ou novas substâncias de conteúdo, especificamente para melhorar produção de matéria prima, por exemplo, batatas que produzem quantidades aumentadas de amilopectina (por exemplo, batata Amflora®).

Em geral, "quantidade pesticida eficaz" significa a quantidade de ingrediente ativo necessário para obter um efeito observável em crescimento, incluindo os efeitos de necrose, morte, retardamento, prevenção e remoção, destruição ou de outro modo diminuição da ocorrência e

atividade do organismo alvo. A quantidade pesticidamente eficaz pode variar para os vários compostos/composições utilizadas na invenção. Uma quantidade pesticida eficaz das composições também variará de acordo com as condições prevalecentes como efeito pesticida desejado e duração, tempo, espécie alvo, local, modo de aplicação e similar.

No caso de tratamento de solo ou de aplicação ao ninho ou lugar de permanência de pragas, a quantidade de ingrediente ativo varia de 0,0001 a 500 g por 100 m^2, preferivelmente de 0,001 a 20 g por 100 m^2.

Taxas de aplicação costumeiras na proteção de materiais são, por exemplo, de 0,01 g a 1000 g de composto ativo por m^2 de material tratado, desejavelmente de 0,1 g a 50 g por m^2.

Composições inseticidas para uso na impregnação de materiais contêm tipicamente de 0,001 a 95% em peso, preferivelmente de 0,1 a 45% em peso, e mais preferivelmente de 1 a 25% em peso de pelo menos um repelente e/ou inseticida.

Para uso no tratamento de cultura de plantas, a taxa de aplicação dos ingredientes ativos da presente invenção pode estar na faixa de 0,1 a 4000 g por hectare, desejavelmente de 25 g a 600 g por hectare, mais desejavelmente de 50 g a 500 g por hectare.

Os compostos da fórmula I são eficazes através tanto de contato (através de solo, vidro, parede, mosquiteiro, tapete, partes da planta ou partes do animal), como ingestão (isca, ou parte de planta).

Os compostos da invenção também podem ser aplicados contra pragas de inseto não de cultura, como formigas, cupins, vespas, moscas, mosquitos, grilos ou baratas. Para uso contra as pragas não de cultura, os compostos da fórmula I são preferivelmente utilizados em uma composição de isca.

A isca pode ser um preparado líquido, um sólido ou um semi-sólido (por exemplo, um gel). Iscas sólidas podem ser formadas em vários formatos e formas apropriadas para a respectiva aplicação, por exemplo, grânulos, blocos, bastões, discos. Iscas líquidas podem ser cheias em vários dispositivos para assegurar aplicação adequada, por exemplo, recipientes abertos, dispositivos de pulverização, fontes de gotículas ou fontes de evaporação. Géis podem ser baseados em matrizes aquosas ou oleosas e podem ser formulados para necessidades específicas em termos de aderência, retenção de umidade ou características de envelhecimento.

A isca empregada na composição é um produto que é suficientemente atraente para incitar insetos como

formigas, cupins, vespas, moscas, mosquitos, grilos, etc., ou baratas a comer a mesma. A capacidade de atração pode ser manipulada utilizando estimulantes de alimentação ou feromonas sexuais. Estimulantes de alimento são escolhidos, por exemplo, porém não exclusivamente, de proteínas de animal e/ou planta (farelo de carne, peixe ou sangue, partes de inseto, gema de ovo), de gorduras e óleos de origem animal e/ou de planta, ou mono-, oligo- ou poliorganossacarídeos, especialmente de sacarose, lactose, frutose, dextrose, glicose, amido, pectina ou mesmo melado ou mel. Partes em decomposição ou frescas de frutas, culturas, plantas, animais, insetos ou partes específicas dos mesmos também podem servir como estimulante de alimentação. Feromonas sexuais são conhecidos como sendo mais insetos específicos. Feromonas específicos são descritos na literatura e são conhecidos por aqueles versados na técnica.

Para uso em composições de isca, o teor típico de ingrediente ativo é de 0,001% em peso a 15% em peso, desejavelmente de 0,001% em peso a 5% em peso de composto ativo.

As formulações de compostos da fórmula I como aerossóis (por exemplo, em latas de pulverização), pulverizações de óleo ou pulverizações de bomba são

altamente apropriados para o usuário não profissional para controlar pragas como moscas, pulgas, carrapatos, mosquitos ou baratas. Receitas de aerossol são preferivelmente compostas do composto ativo, solventes como alcoóis inferiores (por exemplo, metanol, etanol, propanol, butanol), cetonas (por exemplo, acetona, metil etil cetona), hidrocarbonetos de parafina (por exemplo, querosenes) tendo faixas de ebulição de aproximadamente 50 a 250°C, dimetil formamida, N-metil pirrolidona, dimetil sulfóxido, hidrocarbonetos aromáticos como tolueno, xileno, água, adicionalmente auxiliares tais como emulsificantes como monooleato de sorbitol, etoxilato de oleíla tendo 3-7 mol de óxido de etileno, etoxilato de álcool graxo, óleos de perfume como óleos etéreos, ésteres de ácidos graxos médios com alcoóis inferiores, compostos de carbonila aromáticos, se apropriado, estabilizadores como benzoato de sódio, tensoativos anfotéricos, epóxidos inferiores, trietil ortoformato e, se necessário, propelentes como propano, butano, nitrogênio, ar comprimido, éter dimetílico, dióxido de carbono, óxido nitroso, ou misturas desses gases.

As formulações de pulverização de óleo diferem das receitas de aerossol em que nenhum propelente é utilizado.

Para uso em composições de pulverização, o teor de

ingrediente ativo é de 0,001 a 80% em peso, preferivelmente de 0,01 a 50% em peso e mais preferivelmente de 0,01 a 15 % em peso.

Os compostos da fórmula I e suas composições respectivas podem ser também utilizados em mosquito e espirais fumegantes, cartuchos de fumaça, placas de vaporizador ou vaporizadores de longo prazo e também em papeis de traça, chumaços de traça ou outros sistemas de vaporizador independente de calor.

Os métodos para controlar doenças infecciosas transmitidas por insetos (por exemplo, malária, dengue e febre amarela, filariase linfática, e leishmaniose) com compostos da fórmula I e suas respectivas composições também compreendem tratar superfícies de cabanas e casas, pulverização de ar e impregnação de cortinas, tendas, itens de vestuário, mosquiteiros, armadilha de mosca tsé-tsé ou similar. Composições inseticidas para aplicação em fibras, tecido, artigos de malha, não trançados, material de rede ou folhas e lonas compreendem preferivelmente uma mistura incluindo o inseticida, opcionalmente um repelente e pelo menos um aglutinante. Repelentes apropriados são, por exemplo, N,N-Dietil-meta-toluamida (DEET), N,N-dietilfenilacetamida (DEPA), 1-(3-ciclohexan-1-il-carbonil)-2-metilpiperina, (2-hidroximetilciclohexil)

lactona de ácido acético, 2-etil-1,3-hexandiol, indalone, metilneodecanamida (MNDA), um piretróide não utilizado para controle de insetos como {(+/-)-3-alil-2-metil-4-oxociclopent-2-(+)-enil-(+)-trans-crisantemato (Esbiotrin), um repelente derivado de ou idêntico a extratos de planta como limoneno, eugenol, (+)-Eucamalol (1), (-)-1-epi-eucamalol ou extratos de planta bruta de plantas como *Eucaliptus maculata*, *Vitex rotundifolia*, *Cimbopogan martinii*, *Cimbopogan citratus* (capim limão), *Cimopogan nartdus* (citronela). Aglutinantes apropriados são selecionados, por exemplo, de polímeros e copolímeros de ésteres de vinil de ácidos alifáticos (como acetato de vinila e versatato de vinila), ésteres acrílico e metacrílico de alcoóis, como acrilato de butila, 2-etil hexil acrilato, e acrilato de metila, hidrocarbonetos mono- e di-etilenicamente insaturados como estireno, e alifático dienos como butadieno.

A impregnação de cortinas e mosquiteiros é feita em geral por mergulhar o material têxtil em emulsões ou dispersões do inseticida ou pulverização dos mesmos sobre as redes.

Os compostos da fórmula I e suas composições podem ser utilizados para proteger materiais de madeira como árvores, cercas de tábua, dormentes, etc., e construções como casas,

alpendres, fábricas, como também materiais de construção, móveis, couros, fibras, artigos de vinil, fios e cabos elétricos, etc., contra formigas e/ou cupins, e para controlar formigas e cupins prejudiciais a culturas ou seres humanos (por exemplo, quando as pragas invadem casas e dependências públicas). Os compostos da fórmula I são aplicados não somente à superfície de solo em volta ou no solo embaixo do piso para proteger materiais de madeira, mas também podem ser aplicados em artigos de madeira como superfícies do concreto embaixo do piso, postes de sacadas, vigas, madeiras compensadas, móveis, etc., artigos de madeira como painéis de partículas, meio-painéis, etc., e artigos de vinil como fios elétricos revestidos, folhas de vinil, material isolante a calor como espumas de estireno, etc. No caso de aplicação contra formigas que causam prejuízo a culturas ou seres humanos, o controlador de formigas da presente invenção é aplicado às culturas ou ao solo em volta, ou é diretamente aplicado ao ninho de formigas ou similar.

Tratamento de semente

Os compostos da fórmula I são também apropriados para o tratamento de semente para proteger a semente contra praga de insetos, em particular de pragas de insetos que vivem no solo e as raízes e brotos de planta resultante

contra pragas de solo e insetos foliares.

Os compostos da fórmula I são particularmente úteis para a proteção da semente contra pragas de solo e as raízes e brotos de planta resultante contra pragas de solo e insetos foliares. A proteção das raízes e brotos de planta resultante é preferida. Mais preferida é a proteção de brotos de planta resultante contra insetos perfurantes e sugadores, em que a proteção contra afídeos é mais preferida.

A presente invenção compreende, portanto, um método para a proteção de sementes contra insetos, em particular contra insetos de solo e das raízes e brotos de mudas contra insetos, em particular contra insetos de solo e foliares, o método compreendendo contatar as sementes antes da semeadura e/ou após pré-germinação com um composto da fórmula geral I ou um sal do mesmo. Particularmente preferido é um método, em que as raízes e brotos da planta são protegidos, mais preferivelmente um método, em que os brotos de planta são protegidos contra insetos perfurantes e sugadores, mais preferivelmente um método, em que os brotos de plantas são protegidos contra afídeos.

O termo semente abrange sementes e propágulos de planta de todos os tipos, incluindo, porém não limitados a sementes verdadeiras, pedaços de semente, brotos, cormos,

bulbos, frutas, tubérculos, grãos, cortes, brotos cortados e similares e significa em uma modalidade preferida sementes verdadeiras.

O termo tratamento de semente compreende todas as técnicas de tratamento de semente conhecidas na arte, como adubo de semente, revestimento de semente, cobertura de pó na semente, embebimento de semente e peletização de semente.

A presente invenção também compreende sementes revestidas com ou contendo o composto ativo.

O termo "revestido com e/ou contendo" significa genericamente que o ingrediente ativo está para a maior parte na superfície do produto de propagação no momento de aplicação, embora uma parte maior ou menor do ingrediente possa penetrar no produto de propagação, dependendo do método de aplicação. Quando o produto de propagação é (re) plantado, pode absorver o ingrediente ativo.

Semente apropriada é semente de cereais, culturas de raiz, culturas de óleo, vegetais, temperos, ornamentais, por exemplo, semente de durum e outro trigo, cevada, aveia, centeio, milho (milho de forragem e açúcar de milho/ milho doce e de campo), soja, culturas de óleo, crucíferos, algodão, girassóis, bananas, arroz, óleo de semente de colza, nabo silvestre, beterraba, beterraba de forragem,

berinjelas, batatas, grama, gramado, turfa, grama de forragem, tomates, alho-porro, abóboras, repolho, alface iceberg, pimenta, pepinos, melões, espécies de *Brassica*, melões, feijões, ervilhas, alho, cebolas, cenouras, plantas tubéculos como batatas, cana de açúcar, tabaco, uvas, petúnias, gerânio/pelargônios, amor-perfeito e maria sem vergonha.

Além disso, o composto ativo também pode ser utilizado para o tratamento de sementes de plantas, que toleram a ação de herbicidas ou fungicidas ou inseticidas devido à criação, incluindo métodos de engenharia genética.

Por exemplo, o composto ativo pode ser empregado no tratamento de sementes de plantas, que são resistentes a herbicidas do grupo que consiste em sulfonil uréias, imidazolinonas, glufosinato-amônio ou glifosfato-isopropil amônio e substâncias ativas análogas (vide, por exemplo, EP-A-0242236, EP-A-242246) (WO 92/00377) (EP-A-0257993, Pat. US no. 5.013.659) ou em plantas de cultura transgênica, por exemplo, algodão, com a capacidade de produzir toxinas de *Bacillus thuringiensis* (toxinas Bt) que tornam as plantas resistentes a certas pragas (EP-A-0142924, EP-A-0193259).

Além disso, o composto ativo pode ser utilizado também para o tratamento de sementes de plantas, que têm

características modificadas em comparação com plantas existentes, que podem ser geradas, por exemplo, por métodos de cruzamento tradicionais e/ou a geração de mutantes, ou por procedimentos recombinantes. Por exemplo, diversos casos foram descritos de modificações recombinantes de plantas de cultura para fins de modificar o amido sintetizado nas plantas (por exemplo, WO 92/11376, WO 92/14827, WO 91/19806) ou por plantas de cultura transgênica tendo uma composição de ácido graxo modificado (WO 91/13972).

A aplicação de tratamento de semente do composto ativo é realizada por pulverização ou por cobrir de pó as sementes antes de semeadura das plantas e antes de emergência das plantas.

As composições que são especialmente úteis para o tratamento de sementes são, por exemplo:

A. Concentrados solúveis (SL, LS)

D. Emulsões (EW, EO, ES)

E. Suspensões (SC, OD, FS)

F. Grânulos dispersáveis em água e grânulos solúveis em água (WG, SG)

G. Pós dispersáveis em água e pós solúveis em água (WP, SP, WS)

H. Formulações de gel (GF)

I. Pós (DP, DS)

Formulações de tratamento de semente convencionais incluem, por exemplo, concentrados fluíveis FS, soluções LS, pós para tratamento seco DS, pós dispersáveis em água para tratamento de pasta WS, pós-solúveis em água SS e emulsão ES e EC e formulação de gel FG. Essas formulações podem ser aplicadas à semente diluídas ou não diluídas. A aplicação às sementes é realizada antes de semeadura, diretamente nas sementes ou após terem pré-germinado as últimas.

Em uma modalidade preferida uma formulação FS é utilizada para tratamento de semente. Tipicamente, uma formulação FS pode compreender 1-800 g/l de ingrediente ativo, 1-200 g/l de tensoativo, 0 a 200 g/l de agente anti-congelamento, 0 a 400 g/l de aglutinante, 0 a 200 g/l de um pigmento e até 1 litro de um solvente, preferivelmente água.

Formulações FS especialmente preferidas de compostos da fórmula I para tratamento de semente compreendem normalmente de 0,1 a 80% em peso (1 a 800 g/l) do ingrediente ativo, de 0,1 a 20% em peso (1 a 200 g/l) de pelo menos um tensoativo, por exemplo, 0,05 a 5% em peso de um umectante e de 0,5 a 15% em peso de um agente dispersante, até 20% em peso, por exemplo, de 5 a 20% de um

agente anti-congelamento, de 0 a 15% em peso, por exemplo, 1 a 15% em peso de um pigmento e/ou um corante, de 0 a 40% em peso, por exemplo, 1 a 40% em peso de um aglutinante (agente de adesão/aderente), opcionalmente até 5% em peso, por exemplo, de 0,1 a 5% em peso de um espessante, opcionalmente de 0,1 a 2% de um agente anti-espumação, e opcionalmente um conservante como biocida, antioxidante ou similar, por exemplo, em uma quantidade de 0,01 a 1% em peso e uma carga/veículo até 100% em peso.

Formulações de tratamento de semente podem também compreender adicionalmente aglutinantes e opcionalmente substâncias corantes.

Aglutinantes podem ser adicionados para melhorar a adesão dos materiais ativos nas sementes após tratamento. Aglutinantes apropriados são homo- e copolímeros de óxidos de alquileno como óxido de etileno ou óxido de propileno, acetato de polivinil, alcoóis de polivinil, polivinil pirrolidonas, e copolímeros dos mesmos, copolímeros de acetato de vinil-etileno, homo- e copolímeros acrílicos, polietileno aminas, polietileno amidas e polietilenoiminas, polissacarídeos como celuloses, tilose e amido, homo- e copolímeros de poliolefina como copolímeros de anidrido maléico/olefina, poliuretanos, poliésteres, homo e copolímeros de poliestireno.

Opcionalmente também substâncias corantes podem ser incluídas na formulação. Substâncias corantes apropriadas ou corantes para formulações de tratamento de semente são Rhodamin B, C.I. Pigmento vermelho 112, C.I. Solvente vermelho 1, pigmento azul 15:4, pigmento azul 15:3, pigmento azul 15:2, pigmento azul 15:1, pigmento azul 80, pigmento amarelo 1, pigmento amarelo 13, pigmento vermelho 112, pigmento vermelho 48:2, pigmento vermelho 48:1, pigmento vermelho 57:1, pigmento vermelho 53:1, pigmento laranja 43, pigmento laranja 34, pigmento laranja 5, pigmento verde 36, pigmento verde 7, pigmento branco 6, pigmento marrom 25, violeta básico 10, violeta básico 49, vermelho ácido 51, vermelho ácido 52, vermelho ácido 14, azul ácido 9, amarelo ácido 23, vermelho básico 10, vermelho básico 108.

O exemplo de um agente gelificante é carrageen (Satiagel®)

No tratamento de semente, as taxas de aplicação dos compostos I são genericamente de 0,1 a 10 kg por 100 kg de semente, preferivelmente de 1 g a 5 kg por 100 kg de semente, mais preferivelmente de 1 g a 1000 g por 100 kg de semente e em particular de 1 g a 200 g por 100 kg de semente.

A invenção também se refere, portanto à semente

compreendendo um composto da fórmula I, ou um sal agricolamente útil de I, como definido aqui. A quantidade do composto I ou o sal agricolamente útil do mesmo variará em geral de 0,1 g a 10 kg por 100 kg de semente, preferivelmente de 1 g a 5 kg por 100 kg de semente, em particular de 1 g a 1000 g por 100 kg de semente. Para culturas específicas como alface a taxa pode ser mais elevada.

Aplicações de saúde de animal

Os compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos são em particular também eficazes para combater parasitas em e nos animais.

Um objetivo da presente invenção é, portanto também fornecer novos métodos para controlar parasitas em e nos animais. Outro objetivo da invenção é fornecer pesticidas mais seguros para animais. Outro objetivo da invenção é adicionalmente fornecer pesticidas com potência aperfeiçoada para animais que podem ser utilizados em doses mais baixas do que pesticidas existentes. E outro objetivo da invenção é fornecer pesticidas para animais, que fornecem um controle residual longo dos parasitas.

A invenção também se refere a composições contendo uma quantidade parasiticidamente eficaz de compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis

dos mesmos e um veículo aceitável, para combater parasitas em e nos animais.

A presente invenção também fornece um método para tratar, controlar, evitar e proteger animais contra infestação e infecção por parasitas, que compreende administrar por via oral, tópica ou parenteral ou aplicar aos animais uma quantidade parasiticidamente eficaz de um ou mais compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos, ou uma composição compreendendo os compostos.

A presente invenção também fornece um método não terapêutico para tratar, controlar, evitar e proteger animais contra infestação e infecção por parasitas, que compreende aplicar em um local uma quantidade parasiticidamente eficaz de um composto da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos ou uma composição compreendendo a mesma.

Em outra modalidade, a invenção provê composições compreendendo uma quantidade parasiticidamente eficaz de um ou mais compostos da fórmula I, ou enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos, em combinação com um ou mais outros agentes ativos e um veículo aceitável, para combater parasitas em e nos animais. Os métodos para tratar, controlar, evitar e proteger animais contra

infestação e infecção por parasitas compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um ou mais compostos da fórmula I em combinação com outros agentes ativos também são fornecidos.

A invenção também provê um processo para a preparação de uma composição para tratar, controlar, evitar ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas que compreende incluir uma quantidade parasiticidamente eficaz de um composto da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos em uma composição compreendendo a mesma.

A invenção se refere ainda ao uso de compostos da fórmula I para tratar, controlar, evitar ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas.

A invenção refere-se também ao uso de um composto da fórmula I, ou uma composição compreendendo ao mesmo, para a fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico de animais contra infecções ou infestações por parasitas.

A atividade dos compostos contra pragas agrícolas não sugere sua adequação para controle de endo- e ectoparasitas em e nos animais que requer, por exemplo, dosagens não eméticas, baixas no caso de aplicações orais, compatibilidade metabólica com o animal, baixa toxicidade e uma manipulação segura. Além disso, será evidente para uma

pessoa versada na técnica que a adsorção, distribuição, metabolismo e eliminação dos compostos da invenção, quando utilizados para combater parasitas em e nos animais, não são previsíveis com base na eficácia dos compostos em aplicações agrícolas.

Surpreendentemente verificou-se agora que os compostos da fórmula I são eficazes para combater endo- e ectoparasitas em e nos animais.

Os compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos e composições compreendendo os mesmos são preferivelmente utilizados para controlar e evitar infestações e infecções de animais incluindo animais de sangue quente (incluindo seres humanos), pássaros e peixe. São, por exemplo, apropriados para controlar e evitar infestações e infecções em mamíferos como gado, carneiros, porcos, camelos, veados, cavalos, suínos, aves domésticas, coelhos, cabras, cães e gatos, búfalo de água, burros, gamo e rena, e também em animais com pelo como marta, chinchila e guaxinim, pássaros como galinhas, gansos, perus e patos e peixe como peixe de água doce e salgada como truta, carga e enguias.

Os compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos e composições compreendendo os mesmos são preferivelmente utilizados para

controlar e evitar infestações e infecções em animais incluindo animais de sangue quente (excluindo seres humanos), pássaros e peixe. São, por exemplo, apropriados para controlar e evitar infestações e infecções em mamíferos excluindo seres humanos.

Os compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos e composições compreendendo os mesmos são preferivelmente utilizados para controlar e evitar infestações e infecções em animais domésticos, como cães ou gatos.

Infestações em animais com sangue quente e peixes incluem, porém não são limitados a, piolhos, piolhos que mordem, carrapatos, bernes nasais, moscas marrons peludas, moscas que picam, moscas muscoides, moscas, larvas de mosca miiastica, bichos-do-pé, tipo de mosquito, mosquitos e pulgas.

Os compostos da fórmula I ou os enantiômeros ou sais veterinariamente aceitáveis dos mesmos e composições compreendendo os mesmos são eficazes para controle sistêmico e/ou não sistêmico de ecto- e/ou endoparasitas. São ativos contra todos ou alguns estágios de desenvolvimento.

Os compostos da fórmula I são especialmente úteis para combater ectoparasitas. Em várias modalidades para

tratamento contra ectoparasitas, o ectoparasita é um ou mais inseto ou aracnídeo incluindo aqueles do gênero *Ctenocephalides, Rhipicephalus, Dermacentor, Ixodes, Boophilus, Ambilomma, Haemaphysalis, Hyalomma, Sarcoptes, Psoroptes, Otodectes, Chorioptes, Hypoderma, Damalinia, Linognathus, Haematopinus, Solenoptes, Trichodectes,* e *Felicola*. Os ectoparasitas tratados incluem, porém não são limitados a pulgas, carrapatos, ácaros, mosquitos, moscas, piolhos, varejeiras e combinações dos mesmos.

Os compostos da formula I são especialmente úteis para combater endoparasitas. Endoparasitas contra os quais os compostos da formula I são ativos incluem aqueles helmintos como *Anaplocephala, Ancilostoma, Anecator, Ascaris, Capillaria, Cooperia, Dipilidium, Dirofilaria, Echinococcus, Enterobius, Fasciola, Haemonchus, Oesophagostumum, Ostertagia, Toxocara, Strongiloides, Toxascaris, Trichinella, Trichuris,* e *Trichostrongilus*.

Os compostos da formula I são especialmente úteis para combater parasitas das seguintes ordens e espécies, respectivamente:

Da ordem de Isopoda, por exemplo, *Oniscus asellus, Armadillidium vulgare* e *Porcellio scaber;*

Da ordem de Chilopoda, por exemplo, *Geophilus carpophagus* e *Scutigera* spp.;

Da ordem de Symphila, por exemplo, *Scutigerella immaculata;*

Da ordem de Collembola, por exemplo, *Onychiurus armatus;*

Da ordem de Hymenoptera, por exemplo, *Diprion* spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* e *Vespa* spp.;

Da classe de Bivalva, por exemplo, *Dreissena* spp.;

Da ordem de Coleoptera, por exemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*, *Anoplofora* spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhinchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*, *Curculio* spp., *Cryptorhinchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psilloides*, *Heteronychus arator*, *Hilamorpha elegans*, *Hilotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhinchus*

sulcatus, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phillophaga* spp., *Popillia japonica*, *Premnotrypes* spp., *Psilliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sfenoforus* spp., *Sternechus* spp., *Symphiletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius* spp., *Xilotrechus* spp., *Zabrus* spp.;

Pulgas (Siphonaptera), por exemplo, *Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides canis*, *Xenopsilla cheopis* and *Ceratophillus*, *Pulex irritans*, *Tunga penetrans*, e *Nosopsillus fasciatus*;

Baratas (Blattaria - Blattodea), por exemplo, *Blattella germanica*, *Blattella asahinae*, *Periplaneta americana*, *Periplaneta japonica*, *Periplaneta brunnea*, *Periplaneta fuligginosa*, *Periplaneta australasiae*, e *Blatta orientalis*;

Moscas, mosquitos (Diptera), por exemplo, *Aedes* spp., como *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes vexans*, *Anastrepha ludens*, *Anopheles* como *Anopheles maculipennis*, *Bibio hortulanus*, *Anopheles crucians*, *Anopheles albimanus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles freeborni*, *Anopheles leucosphyrus*, *Anopheles minimus*, *Anopheles quadrimaculatus*, *Callifora erythrocephala*, *Callifora vicina*, *Chrysomya bezziana*, *Chrysomya hominivorax*, *Chrysomya macellaria*,

Chrysops discalis, *Chrysops silacea*, *Chrysops atlanticus*, *Cochliomyia* spp. como *Cochliomyia hominivorax*, *Cordilobia anthropophaga*, *Culicoides furens*, *Culex* spp. como *Culex pipiens*, *Culex nigripalpus*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex tarsalis*, *Culiseta inornata*, *Culiseta melanura*, *Dermatobia hominis*, *Fannia* spp. Como *Fannia canicularis*, *Gasterophilus intestinalis*, *Glossina morsitans*, *Glossina palpalis*, *Glossina fuscipes*, *Glossina tachinoides*, *Haematobia irritans*, *Haplodiplosis equestris*, *Hippelates spp.*, *Hypoderma* spp. como *Hypoderma lineata*, *Leptoconops torrens*, *Lucilia caprina*, *Lucilia* spp. como *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Lycoria pectoralis*, *Mansonia spp.*, *Musca* spp. como *Musca domestica*, *Muscina stabulans*, *Oestrus* spp. como *Oestrus ovis*, *Phlebotomus argentipes*, *Psorofora columbiae*, *Psorofora discolor*, *Prosimulium mixtum*, *Sarcophaga haemorrhoidalis*, *Sarcophaga sp.*, *Simulium vittatum*, *Stomoxys* spp. como *Stomoxys calcitrans*, *Tabanus* spp. como *Tabanus bovinus*, *Tabanus atratus*, *Tabanus lineola*, and *Tabanus similis*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus oleae*, *Drosophila* spp., *Gastrophilus* spp., *Hilemyia* spp., *Hyppobosca* spp., *Liriomyza* spp., *Nezara* spp., *Oscinella frit*, *Pegomyia hyosciami*, *Forbia* spp., *Tannia* spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;

Da classe de Gastropoda, por exemplo, *Arion* spp.,

Biomphalaria spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba* spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;

Da ordem de Heteroptera, por exemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis* spp., *Blissus* spp., *Calocoris* spp., *Campilomma livida*, *Cavelerius* spp., *Cimex* spp., *Creontiades dilutus*, *Dasinus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus* spp., *Euschistus* spp., *Eurygaster* spp., *Heliopeltis* spp., *Horcias nobilellus*, *Leptocorisa* spp., *Leptoglossus phillopus*, *Lygus* spp., *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara* spp., *Oebalus* spp., *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus* spp., *Psallus seriatus*, *Pseudacista persea*, *Rhodnius* spp., *Sahlbergella singularis*, *Scotinofora* spp., *Stephanitis nashi*, *Tibraca* spp., *Triatoma* spp.;

Piolhos (Phthiraptera), por exemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp., *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Pthirus pubis*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Linognathus vituli*, *Bovicola bovis*, *Menopon gallinae*, *Menacanthus stramineus* e *Solenopotes capillatus*;

Carrapatos e ácaros parasíticos (Parasitiformes): carrapatos (Ixodida), por exemplo, *Ixodes scapularis*, *Ixodes holociclus*, *Ixodes pacificus*, *Rhiphicephalus sanguineus*, *Dermacentor andersoni*, *Dermacentor variabilis*,

Amblyomma americanum, Ambryomma maculatum, Ornithodorus hermsi, Ornithodorus turicata and parasitic mites (Mesostigmata), por exemplo, *Ornithonyssus bacoti* e *Dermanyssus gallinae;*

Actinedida (Prostigmata) e Acaridida (Astigmata), por exemplo, *Acarapis spp., Cheiletiella spp., Ornithocheiletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listroforus spp., Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp.,Knemidocoptes spp., Citodites spp.,* e *Laminosioptes spp;*

Da classe Arachnida, por exemplo, *Acarus* siro, *Aceria sheldoni, Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp., *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa, Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae, Eotetranychus* spp., *Epitrimerus piri, Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans, Metatetranychus* spp., *Oligonychus* spp., *Ornithodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phillocoptruta oleivora, Polyphagotarsonemus latus, Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus, Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici.;*

Percevejos (Heteropterida): *Cimex lectularius, Cimex hemipterus, Reduvius senilis, Triatoma spp., Rhodnius ssp., Panstrongilus ssp.* e *Arilus critatus;*

Anoplurida, por exemplo, *Haematopinus spp., Linognathus spp., Pediculus spp., Phtirus spp.,* e *Solenopotes spp;*

Mallophagida (sub-ordens Arnblycerina e Ischnocerina), por exemplo, *Trimenopon spp., Menopon spp., Trinoton spp., Bovicola spp., Werneckiella spp., Lepikentron spp., Trichodectes spp.,* e *Felicola spp;*

Nematoda de vermes redondos:

Tricocéfalos e triquinose (Trichosyringida), por exmeplo, Trichinellidae *(Trichinella spp.) como Trichinella spiralis, Trichinella nativa, Trichinella britovi, Trichinella nelsoni, Trichinella pseudopsiralis,* (Trichuridae) *Trichuris spp. Como Trichuris trichuria, Capillaria spp ;*

Rhabditida, por exemplo, *Rhabditis spp, Strongiloides spp., Helicephalobus spp;*

Strongilida, por exmeplo, *Strongilus spp., Ancilostoma spp., Necator americanus, Bunostomum spp. (Hookworm), Trichostrongilus spp., Haemonchus* spp. como *Haemonchus contortus., Ostertagia spp. , Cooperia spp., Nematodirus spp., Dictyocaulus spp., Ciathostoma spp., Oesophagostomum*

spp., Stephanurus dentatus, Ollulanus spp., Chabertia spp., Stephanurus dentatus , Singamus trachea, Ancilostoma spp., Uncinaria spp., Globocephalus spp., Necator spp., Metastrongilus spp., Muellerius capillaris, Protostrongilus spp., Angiostrongilus spp., Parelafostrongilus spp. Aleurostrongilus abstrusus, e *Dioctophyma renale;*

Da classe de helmintos, por exemplo, *Ancilostoma duodenale, Ancilostoma ceilanicum, Acilostoma braziliensis, Dictyocaulus filaria, Diphillobothrium latum, Echinococcus granulosus, Echinococcus multilocularis, Heterakis* spp., *Hymenolepis nana, Hyostrongulus* spp., *Loa Loa, Opisthorchis* spp., *Onchocerca volvulus, Schistosomen* spp., *Strongiloides fuelleborni, Strongiloides stercoralis, Stroniloides* spp., *Taenia saginata, Taenia solium, Trichostrongilus* spp.;

Da ordem Homoptera, por exemplo, *Acirthosifon* spp., *Aeneolamia* spp., *Agonoscena* spp., *Aleurodes* spp., *Aleurolobus barodensis, Aleurothrixus* spp., *Amrasca* spp., *Anuraphis cardui, Aonidiella* spp., *Aphanostigma piri, Aphis* spp., *Arboridia apicalis, Aspidiella* spp., *Aspidiotus* spp., *Atanus* spp., *Aulacorthum solani, Bemisia* spp., *Brachycaudus helichrysii, Brachycolus* spp., *Brevicorine brassicae, Calligypona marginata, Carneocephala fulgida, Ceratovacuna lanigera, Cercopidae, Ceroplastes* spp., *Chaetosifon fragaefolii, Chionaspis tegalensis, Clorita onukii,*

Chromaphis juglandicola, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina mbila*, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*, *Dalbulus* spp., *Dialeurodes* spp., *Diaforina* spp., *Diaspis* spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp., *Dysmicoccus* spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erythroneura* spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca coagulata*, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus* spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium* spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum* spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*, *Metcalfiella* spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia costalis*, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia ribisnigri*, *Nefotettix* spp., *Nilaparvata lugens*, *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*, *Paratrioza* spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp., *Peregrinus maidis*, *Fenacoccus* spp., *Phloeomyzus passerinii*, *Forodon humuli*, *Philloxera* spp., *Pinnaspis aspidistrae*, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria piriformis*, *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psilla* spp., *Pteromalus* spp., *Pirilla* spp., *Quadraspidiotus* spp., *Quesada gigas*, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp., *Saissetia* spp., *Scafoides titanus*, *Schizaphis graminum*, *Selenaspidus articulatus*, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*, *Sogatodes* spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara*

malayensis, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlociba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.;

Da ordem Isoptera, por exemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

Da ordem Lepidoptera, por exemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clysia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantria* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinofora gossypiella*, *Phillocnistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xilostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pirausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola bisselliella*, *Tortrix viridana*, *Trichoplusia* spp.;

Da ordem Orthoptera, por exemplo, *Acheta domesticus*, *Blatta orientalis*, *Blattella germanica*, *Grillotalpa* spp., *Leucophaea maderae*, *Locusta* spp., *Melanoplus* spp., *Periplaneta americana*, *Schistocerca gregaria*.;

Da ordem Thysanoptera, por exemplo, *Baliothrips biformis*, *Enneothrips flavens*, *Frankliniella* spp., *Heliothrips* spp., *Hercinothrips femoralis*, *Kakothrips* spp., *Rhipiforothrips cruentatus*, *Scirtothrips* spp., *Taeniothrips cardamoni*, *Thrips* spp.;

Da classe de Protozoários, por exemplo, *Eimeria* spp.;

Vermes redondos intestinais (Ascaridida), por exemplo, *Ascaris* spp. *como Ascaris lumbricoides*, *Ascaris suum*, *Ascaridia galli*, *Parascaris equorum*, *Enterobius vermicularis (Threadworm)*, *Toxocara canis*, *Toxascaris leonine*, *Skrjabinema spp.*, e *Oxyuris equi;*

Camallanida, por exmeplo, *Dracunculus medinensis* (verme guinea);

Spirurida, por exemplo, *Thelazia spp. Wuchereria spp. como Wuchereria bancrofti*, *Brugia spp. como Brugia malayi*, *Brugia timori*,, *Onchocerca spp.*, *Dirofilari spp.a*, *Dipetalonema spp.*, *Setaria spp.*, *Elaeofora spp.*, *Spirocerca lupi*, e *Habronema spp.;*

Vermes de cabeça cheia de espinhos (Acanthocephala), por exemplo, *Acanthocephalus spp.*, *Macracanthorhinchus*

hirudinaceus and *Oncicola spp;*

Planárias (Plathelminthes):

Fascíolas (Trematoda), por exemplo, *Faciola spp., Fascioloides magna, Paragonimus spp., Dicrocoelium spp., Fasciolopsis buski, Clonorchis* spp. como *Clonorchis sinensis; Schistosoma spp., Trichobilharzia spp., Alaria alata, Paragonimus spp.*, e *Nanocietes spp;*

Cercomeromorpha, em particular Cestoda (vermes de fita), por exemplo, *Diphillobothrium spp., Tenia spp., Echinococcus spp., Dipilidium caninum, Multiceps spp., Hymenolepis spp., Mesocestoides spp., Vampirolepis spp., Moniezia spp., Anoplocephala spp., Sirometra spp., Anoplocephala spp.*, e *Hymenolepis spp.*

Os compostos da formula I e composições contendo os mesmos são particularmente úteis para o controle de pragas das ordens Díptera, Sifonaptera e Ixodida.

Além disso, o uso dos compostos da fórmula I e composições contendo os mesmos para combater mosquitos é especialmente preferido.

O uso dos compostos da fórmula I e composições contendo os mesmos para combater moscas é uma modalidade preferida adicional da presente invenção.

Além disso, o uso dos compostos da fórmula I e composições contendo os mesmos para combater pulgas é

especialmente preferido.

O uso dos compostos da fórmula I e composições contendo os mesmos para combater carrapatos é uma modalidade preferida adicional da presente invenção.

Os compostos da fórmula I são também especialmente úteis para combater endoparasitas (incluindo, porém não limitados a, nematódeos, cestódeos, trematódeos e protozoários).

Os compostos da fórmula I podem ser eficazes através tanto de contato (via solo, vidro, parede, mosquiteiro, tapete, cobertores ou partes de animais) como ingestão (por exemplo, iscas).

A presente invenção se refere a uso terapêutico e não terapêutico de compostos da fórmula I para controlar e/ou combater parasitas em e/ou nos animais.

Os compostos da fórmula I podem ser utilizados para proteger animais contra ataque ou infestação por parasitas pelo contato dos mesmos com uma quantidade parasiticamente eficaz de compostos da fórmula I. Como tal, "contato" inclui tanto contato direto (aplicação dos compostos/composições diretamente no parasita, por exemplo, também em seu local, e opcionalmente também administrando os compostos/composições diretamente no animal) como contato indireto (aplicação dos compostos/composições ao

local do parasita). O contato do parasita através da aplicação ao seu local é um exemplo de um uso não terapêutico de compostos da fórmula I.

"Local" (*lócus*) como definido acima significa o habitat, abastecimento de alimento, área de criação, área, material ou ambiente no qual um parasita está crescendo ou pode crescer fora do animal. Os compostos da invenção também podem ser aplicados preventivamente em locais nos quais a ocorrência das pragas ou parasitas é esperada.

A administração ao animal pode ser realizada tanto profilaticamente como terapeuticamente. A administração dos compostos ativos é realizada diretamente ou na forma de preparados apropriados, por via oral, tópica/ dérmica ou parenteral.

Para administração oral em animais de sangue quente, os compostos da fórmula I podem ser formulados como rações de animais, pré-misturas de ração de animal, concentrados de ração de animal, pílulas, soluções, pastas, suspensões, remédios líquidos, géis, tabletes incluindo tabletes mastigáveis, bolos e cápsulas. Além disso, os compostos da fórmula I podem ser administrados aos animais em sua água de beber. Para administração oral, a forma de dosagem escolhida deve fornecer ao animal 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corpóreo de animal por dia do composto da fórmula I,

preferivelmente com 0,5 mg/kg a 100 mg/kg do peso corpóreo de animal por dia.

Alternativamente, os compostos da fórmula I podem ser administrados aos animais por via parenteral, por exemplo, por injeção intrauminal, intramuscular, intravenosa ou subcutânea. Os compostos da fórmula I podem ser dispersos ou dissolvidos em um veículo fisiologicamente aceitável para injeção subcutânea. Alternativamente, os compostos da fórmula I podem ser formulados em um implante para administração subcutânea. Além disso, o composto da fórmula I pode ser administrado por via transdérmica a animais. Para administração parenteral, a forma de dosagem escolhida deve fornecer ao animal 0,01 mg/kg a 100 mg/kg de peso corpóreo de animal por dia do composto da fórmula I.

Os compostos da fórmula I também podem ser aplicados topicamente aos animais na forma de imersões, pós, poeiras, coleiras, medalhões, pulverizações, xampus, formulações de espalhar (*spot-on*), pulverizar (*spray-on*) e derramar (*pour-on*) e em ungüentos ou emulsões de óleo em água ou água em óleo. Para aplicação tópica, imersões e pulverizações contêm normalmente 0,5 ppm a 5.000 ppm e preferivelmente 1 ppm a 3.000 ppm do composto da fórmula I. Além disso, os compostos da fórmula I podem ser formulados como etiquetas de orelha para animais, particularmente quadrúpedes como

gado e carneiros.

Formulações de derramar (*pour-on*) são descritas na patente US número 6.010.710, que é pelo presente incorporada a título de referência. As formulações de derramar podem ser vantajosamente oleosas, e compreendem genericamente um diluente ou veículo e também um solvente (por exemplo, um solvente orgânico) para o ingrediente ativo se o último não for solúvel no diluente.

Formulações de espalhar (*spot*-on) são descritas nas patentes US números 6.395.765; 6.867.2296.096.329; 6.426.333, e 6.685.954, cujas revelações são pelo presente incorporadas a título de referencia na íntegra.

Preparados apropriados incluem sem limitação:

- soluções como soluções orais, concentrados para administração oral após diluição, soluções para uso na pele ou nas cavidades do corpo, formulações de derramar, géis;

- emulsões e suspensões para administração oral ou dérmica; preparados semi-sólidos;

- formulações nas quais o composto ativo é processado em uma base de unguento ou em uma base de emulsão de óleo em água ou água em óleo;

- preparados sólidos como pós, pré-misturas ou concentrados, grânulos, pelotas, tabletes, boluses, cápsulas; aerossóis e inalantes, e artigos moldados

contendo composto ativo.

As composições apropriadas para injeção são preparadas por dissolver o ingrediente ativo em um solvente ou veículo apropriado e opcionalmente adicionar ingredientes adicionais como ácidos, bases, sais de tampão, conservativos e meios de solubilização. As soluções podem ser filtradas e cheias estéreis.

Solventes apropriados são solventes fisiologicamente toleráveis como água, e solventes orgânicos incluindo alcanóis como etanol, butanol, isopropanol, álcool benzílico, glicerol, propileno glicol, polietileno glicóis, N-metil-pirrolidona, 2-pirrolidona e misturas dos mesmos. Outros solventes apropriados incluem, porém não são limitados a, citrato de acetil tributila, ésteres de ácido graxo como o éster de dimetila, adipato de disobutila, acetona, acetonitrila, butil diglicol, dimetil acetamida, dimetil formamida, dipropileno glicol n-butil éter, éter monoetil de etileno glicol, éter monometil de etileno glicol, monometil acetamida, éter monometil de dipropileno glicol, polioxietileno glicóis líquidos, éter monoetil de dietileno glicol, etileno glicol e ftalato de dietila ou uma mistura de pelo menos dois desses solventes.

Os compostos ativos podem ser opcionalmente dissolvidos em óleos sintéticos ou vegetais

fisiologicamente toleráveis que são apropriados para injeção.

Como veículo ou diluente, podem-se mencionar óleos de planta como, porém não limitados a óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de mamona, óleo de milho, óleo de algodão, azeite, óleo de semente de uva, óleo de girassol, óleo de coco, etc.; óleos minerais como, porém não limitado a, petrolato, parafina, silicone, etc.; hidrocarbonetos cíclicos ou alifáticos ou alternativamente, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média (como C_8-C_{12}).

Meios de solubilização apropriados são solventes que promovem a dissolução do composto ativo no solvente principal ou evitam sua precipitação. Os exemplos são polivinil pirrolidona, álcool de polivinil, óleo de mamona polioxietilado e éster de sorbitano polioxietilado.

Conservantes apropriados são álcool de benzila, triclorobutanol, ésteres de ácido p-hidroxi benzóico e n-butanol.

Em algumas modalidades para composições tópicas, a composição pode estar em forma de solução pronta para usar como descrita, por exemplo, na patente US número 6.395.765, que é incorporada aqui a título de referência. Além do composto de agente ativo, a solução pronta para usar pode conter um inibidor de cristalização, um solvente orgânico e

um co-solvente orgânico.

Em algumas modalidades, o inibidor de cristalização pode estar presente em uma proporção de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (peso/volume). Tipicamente, o inibidor de cristalização pode estar presente em uma proporção de aproximadamente 1% a aproximadamente 20% (peso/volume) ou aproximadamente 5% a aproximadamente 15% (peso/volume). Inibidores aceitáveis são aqueles cuja adição à formulação inibe a formação de cristais quando a formulação é aplicada. Em algumas modalidades, as formulações podem incluir compostos que funcionam como inibidores de cristalização diferentes daqueles listados aqui. Nessas modalidades, a adequação de um inibidor de cristalização pode ser determinada por este se inibirá suficientemente a formação de cristais de modo que uma amostra contendo 10% (peso/volume) do composto da fórmula I em um solvente como descrito acima com 10% (peso/volume) do inibidor de cristalização resultará em menos 20, preferivelmente menos 10 cristais quando colocado em uma lâmina de vidro a 20°C por 24 horas.

Inibidores de cristalização que são úteis para a invenção incluem, porém não são limitados a:

(a) Polivinil pirrolidona, alcoóis de polivinil, copolímeros de acetato de vinil e de vinil pirrolidona, 2-

pirrolidona incluindo N-metil pirrolidona, sulfóxido de dimetila, polietileno glicóis, álcool de benzila, manitol, glicerol, sorbitol ou ésteres polioxietilenados de sorbitano; lecitina ou carboxi metil celulose de sódio; ou derivados acrílicos, como metacrilatos e polímeros derivados de monômeros acrílicos, um solvente como descrito aqui que inibe a cristalização do agente ativo e outros;

(b) Tensoativos aniônicos, como estearatos alcalinos (por exemplo, estearato de sódio, potássio ou amônio); estearato de cálcio ou estearato de trietanol amina; abietato de sódio; sulfatos de alquila; que incluem, porém não são limitados a sulfato de laurila de sódio e sulfato de cetila de sódio; dodecil benzenosulfonato de sódio ou sulfosuccinato de dioctila de sódio; ou ácidos graxos (por exemplo, óleo de coco);

(c) Tensoativos catiônicos, como sais de amônio quaternário solúveis em água da fórmula $N^{+}R'R''R'''Y^{-}$, nos quais os radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes e Y^{-} é um ânion de um ácido forte, como ânions de haleto, sulfato e sulfonato; brometo de cetil trimetil amônio é um dos tensoativos catiônicos que pode ser utilizado;

(d) Sais de amina da fórmula NR'R''R''', na qual radicais R são radicais de hidrocarboneto opcionalmente

hidroxilados idênticos ou diferentes; cloridrato de octadecil amina é um dos tensoativos catiônicos que pode ser utilizado;

(e) Tensoativos não iônicos, como ésteres de sorbitano opcionalmente polioxietilenados, por exemplo, Polisorbato 80, ou éteres de alquila polioxietilenado; estearato de polietileno glicol, derivados polioxietilenados de óleo de mamona, ésteres de poliglicerol, alcoóis graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxetilenados ou copolímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno;

(f) Tensoativos anfotéricos, como compostos de laurila substituída de betaína; ou

(g) Uma mistura de pelo menos dois dos compostos listados em (a)-(f) acima.

Soluções orais são administradas diretamente. Concentrados são administrados oralmente após diluição prévia na concentração de uso. Soluções orais e concentrados são preparados de acordo com estado da técnica e como descritos acima para soluções de injeção, procedimentos estéreis não sendo necessários.

Em uma modalidade da invenção, a composição pode estar em forma de pasta. Os exemplos de modalidades em uma forma de pasta incluem, porém não são limitados aqueles descritos

nas patentes US números 6.787.342 e 7.001.889 (cada uma das quais é incorporada aqui a título de referência).

As soluções para uso na pele são gotejadas, espalhadas, esfregadas, pulverizadas ou aspergidas.

As soluções para uso na pele são preparadas de acordo com o estado da técnica e de acordo com o que é descrito acima para soluções de injeção, procedimentos estéreis não sendo necessários.

Solventes apropriados adicionais incluem polipropileno glicol, etanol de fenila, etanol de fenóxi, éster como acetato de butila ou etila, benzoato de benzila, éteres como alquileno-glicol alquiléter, por exemplo, dipropileno glicol monometil éter, cetonas como acetona, metil etil cetona, hidrocarbonetos aromáticos, óleos vegetais e sintéticos, dimetil formamida, dimetil acetamida, transcutol, solketal, propilencarbonato, e misturas dos mesmos.

Pode ser vantajoso adicionar espessantes durante a preparação. Espessantes apropriados incluem espessantes inorgânicos como bentonitas, ácido silícico coloidal, monoestearato de alumínio, espessantes orgânicos como derivados de celulose, alcoóis de polivinil e seus copolímeros, acrilatos e metacrilatos.

Géis são aplicados em ou espalhados sobre a pele ou

introduzidos em cavidades do corpo. Géis são preparados por tratar soluções que foram preparadas como descrito no caso das soluções de injeção com espessante suficiente que resulta em um material claro tendo uma consistência semelhante à unguento. Os espessantes empregados incluem os espessantes fornecidos acima.

Formulações de derramar são derramadas ou pulverizadas sobre áreas limitadas da pele, o composto ativo penetrando na pele e atuando sistemicamente.

Formulações de derramar podem ser preparadas por dissolver, suspender ou emulsificar o composto ativo em solventes compatíveis com a pele ou misturas de solvente apropriadas. Se apropriado, outros meios auxiliares como substâncias corantes, substâncias que promovem bioabsorção, antioxidantes, estabilizadores de luz e adesivos são adicionados.

Solventes apropriados que incluem água, alcanois, glicóis, polietileno glicóis, polipropileno glicóis, glicerol, alcoóis aromáticos como álcool de benzila, feniltanol, fenoxi etanol, ésteres como acetato de etila, acetato de butila, benzoato de benzila, éteres como éteres de alquila de alquileno glicol, como éter monometila de dipropileno glicol, éter mono-butil de dietileno glicol, cetonas como acetona, metil etil cetona, carbonatos

cíclicos como carbonato de propileno, carbonato de etileno, hidrocarbonetos aromáticos e/ou alifáticos, óleos vegetais ou sintéticos, DMF, dimetil acetamida, n-alquil pirrolidonas como metil pirrolidona, n-butil pirrolidona ou n-octil pirrolidona, N-metil pirrolidona, 2-pirrolidona, 2,2-dimetil-4-oxi-metileno-1,3-dioxolano e glicerol formal.

Substâncias corantes apropriadas incluem todas as substâncias corantes permitidas para uso em animais e que podem ser dissolvidas ou suspensas.

Substâncias que promovem absorção apropriadas incluem, por exemplo, DMSO, óleos de dispersão como miristato de isopropila, pelargonato de dipropileno glicol, óleos de silicone e copolímeros dos mesmos com poliéteres, ésteres de ácido graxo, triglicerídeos, alcoóis graxos.

Antioxidantes apropriados incluem sulfitos ou metabissulfitos como metabissulto de potássio, ácido ascórbico, butil hidroxitolueno, butil hidroxi anisol, e tocoferol.

Estabilizadores de luz apropriados incluem, por exemplo, ácido novantisólico.

Adesivos apropriados incluem, por exemplo, derivados de celulose, derivados de amido, poliacrilatos, polímeros naturais como alginatos, gelatina.

Emulsões podem ser administradas por via oral, dérmica

ou como injeções. Emulsões são do tipo de água em óleo ou do tipo óleo em água. Podem ser preparadas por dissolver o composto ativo na fase hidrofóbica ou hidrofílica e homogeneizar essa com o solvente da outra fase com o auxílio de emulsificantes apropriados e, se apropriado, outros meios auxiliares como substâncias corantes, substâncias que promovem absorção, conservantes, antioxidantes, estabilizadores de luz, substâncias que aumentam a viscosidade.

Fases hidrofóbicas apropriadas (óleos) incluem parafinas líquidas, óleos de silicone, óleos vegetais naturais como óleo de gergelim, óleo de amêndoa, óleo de mamona, triglicerídeos sintéticos como biglicerídeo caprílico/cáprico, mistura de triglicerídeo com ácidos graxos vegetais do comprimento de cadeia C_8-C_{12} ou outros ácidos graxos naturais especialmente selecionados, misturas de glicerídeo parcial de ácidos graxos saturados ou insaturados possivelmente também contendo grupos de hidroxila, mono- e diglicerídeos dos ácidos graxos C_8-C_{10}, ésteres de ácido graxo como estearato de etila, adipato de di-n-butirila, laurato de hexila, perlargonato de dipropileno glicol, ésteres de um ácido graxo ramificado de comprimento de cadeia médio com alcoóis graxos saturados de comprimento de cadeia C_{16}-C_{18}, miristato de isopropila,

palmitato de isopropila, ésteres de ácido cáprico/caprílico de alcoóis graxos saturados de comprimento de cadeia C_{12}-C_{18}, estearato de isopropila, oleato de oleíla, oleato de decila, oleato de etila, lactato de etila, ésteres de ácido graxo ceroso como gordura de glândula coccígea de pato sintético, ftalato de dibutila, adipato de diisopropila, e misturas de éster relacionadas ao último, alcoóis graxos como álcool isotridecila, 2-octil dodecanol, álcool cetil estearila, álcool de oleíla, e ácidos graxos como ácido oléico e misturas dos mesmos.

Fases hidrofílicas apropriadas são: água, alcoóis como propileno glicol, glicerol, sorbitol e misturas dos mesmos.

Emulsificantes apropriados incluem tensoativos não iônicos, por exemplo, óleo de mamona polietoxilado, monooleato de sorbitano polietoxilado, monoestearato de sorbitano, monoestearato de glicerol, estearato de polioxietila, éter de alquil fenol poliglicol, tensoativos anfolíticos como N-lauril-p-iminodipropionato de di-sódio ou lectina; tensoativos aniônicos, como sulfato de laurila de sódio, sulfatos de éter de álcool graxo, sal de monoetanol amina de éster de ácido ortofosfórico de éter poliglicol mono/dialquila; e tensoativos cátion-ativos, como cloreto de cetil-trimetil amônio.

Meios auxiliares adicionais apropriados são:

substâncias que aumentam a viscosidade e estabilizam a emulsão, como carboxi metil celulose, metil celulose e outros derivados de celulose e amido, poliacrilatos, alginatos, gelatina, goma arábica, polivinil pirrolidona, álcool de polivinil, copolímeros de metil vinil éter e anidrido maléico; polietileno glicóis, ceras, ácido silícico coloidal ou misturas das substâncias mencionadas.

Suspensões podem ser administradas por via oral ou tópica/dermal. Podem ser preparados por suspender o composto ativo em um agente de suspensão, se apropriado com adição de outros meios auxiliares como agentes umectantes, substâncias corantes, substâncias que promovem bioabsorção, conservantes, antioxidantes, estabilizadores de luz.

Agentes de suspensão líquidos incluem todos os solventes homogêneos e misturas de solvente.

Agentes umectantes apropriados (dispersantes) incluem os emulsificantes fornecidos acima.

Outros meios auxiliares que podem ser mencionados incluem aqueles fornecidos acima.

Preparados semi-sólidos podem ser administrados por via oral ou tópica/dérmica. Diferem das suspensões e emulsões descritas acima somente por sua viscosidade mais elevada.

Para a produção de preparados sólidos, o composto

ativo é misturado com excipientes adequados, se apropriado com adição de meios auxiliares, e colocados na forma desejada.

Excipientes apropriados incluem todas as substâncias inertes sólidas fisiologicamente toleráveis. Aquelas utilizadas são substâncias inorgânicas e orgânicas. Substâncias inorgânicas são, por exemplo, cloreto de sódio, carbonatos como carbonato de cálcio, hidrogenocarbonatos, óxidos de alumínio, óxido de titânio, ácidos silícico, terras argilaceas, sílica coloidal ou precipitada, ou fosfatos. Substâncias orgânicas são, por exemplo, açúcar, celulose, gêneros alimentícios e alimentos como leite em pó, farelo de animal, farelos de grão e fragmentoss, amidos.

Meios auxiliares apropriados incluem os conservantes, antioxidantes, e/ou substâncias corantes que foram mencionados acima.

Outros meios auxiliares apropriados incluem lubrificantes e glidantes como estearato de magnésio, ácido esteárico, talco, bentonitas, sustâncias que promovem desintegração como amido ou polivinil pirrolidona reticulada, aglutinantes como amido, gelatina ou polivinil pirrolidona linear, e aglutinantes secos, como celulose microcristalina.

Em geral, "quantidade parasiticidamente eficaz" significa a quantidade de ingrediente ativo necessária para obter um efeito observável sobre crescimento, incluindo os efeitos de necrose, morte, retardamento, prevenção, e remoção, destruição ou de outro modo diminuir a ocorrência e atividade do organismo alvo. A quantidade parasiticidamente eficaz pode variar para os vários compostos/composições utilizadas na invenção. Uma quantidade parasiticidamente eficaz das composições também variará de acordo com as condições prevalecentes como efeito parasiticida desejado e duração, espécie alvo, modo de aplicação e similar.

As composições que podem ser utilizadas na invenção podem compreender genericamente de aproximadamente 0,001 a 95% do composto da fórmula I.

Em algumas modalidades, é favorável aplicar os compostos da fórmula I em quantidades totais de 0,5 mg/kg a 100 mg/kg por dia, preferivelmente 1 mg/kg a 50 mg/kg por dia.

Preparados prontos para usar contêm os compostos que atuam contra parasitas, preferivelmente ectoparasitas, em concentrações de 10 ppm a 80 por cento em peso, preferivelmente de 0,1 a 65 por cento em peso, mais preferivelmente de 1 a 50 por cento em peso, mais

preferivelmente de 5 a 40 por cento em peso.

Preparados que são diluídos antes de uso contêm tipicamente os compostos que atuam contra ectoparasitas em concentrações de 0,5 a 90 por cento em peso, preferivelmente de 1 a 50 por cento em peso.

Além disso, os preparados compreendem tipicamente os compostos da fórmula I contra endoparasitas em concentrações de 10 ppm a 2 por cento em peso, preferivelmente de 0,05 a 0,9 por cento em peso, muito particularmente preferivelmente de 0,005 a 0,25 por cento em peso.

A quantidade eficaz do endectocida em uma dose pode ser selecionada de uma faixa entre aproximadamente 0,1 mg/kg e aproximadamente 200 mg/kg ou de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso de animal.

As composições veterinárias compreendendo os compostos da presente invenção podem compreender opcionalmente também pelo menos outro ingrediente parasiticida relevante, como um inseticida, acaricida, parasiticida, etc.

O outro parasiticida pode ser um parasiticida endectocida do tipo lactona macrocíclica. Este tipo de lactona macrocíclica parasiticida inclui, porém não é limitado a avermectinas e derivados das mesmas, que inclui, porém não é limitado a abamectina, dimadectina,

doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina e milbemicina e derivados dos mesmos incluindo, porém não limitado a milbemectina, moxidectina, nemadectina e milbemicina D.

A série de compostos de avermectina e milbemicina são agentes anti-helmínticos e antiparasíticos potentes contra uma ampla gama de parasitas internos e externos. Os compostos que pertencem a essa série são produtos naturais ou são derivados semi-sintéticos dos mesmos. A estrutura dessas duas séries de compostos é estreitamente relacionada e ambas compartilham um anel de lactona macrocíclico com 16 membros complexo; entretanto, a milbemicina não contém o substituinte de aglicona na posição 13 do anel de lactona. As avermectinas de produto natural são reveladas na patente US 4.310.519 de Albers-Schonberg, e outros, e os compostos de 22,-23 diidro avermectina são revelados em Chabala, e outros, patente US 4.199.569. Para uma discussão geral de avermectinas, que inclui uma discussão de seus usos em seres humanos e animais, vide, "Ivermectin and Abamectin," W.C. Campbell, ed., Springer-Verlag, New York (1989). Milbemicinas de ocorrência natural são descritas em Aoki e outros, patente US 3.950.360 bem como nas referências citadas em "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. *Whitehouse Station*, New Jersey (1996).

Derivados semi-sintéticos dessas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, na patente US 5.077308, patente US 4.859.657, patente US 4.963.582, patente US 4.855.317, patente US 4.871.719, patente US 4.874.749, patente US 4.427.663, patente US 4.310.519, patente US 4.199.569, patente US 5.055.596, patente US 4.973.711, patente US 4.978.677, e patente US 4,920,148, todas as quais são incorporadas aqui a título de referência na íntegra. Compostos especialmente preferidos incluem ivermectina, emamectina, abamectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, moxidectina e selamectina.

Outra classe de compostos que podem ser incluídos nas formulações inventivas ou métodos são reguladores de crescimento de insetos (IGR). Os compostos que pertencem a esse grupo são bem conhecidos pelo praticante e representam uma ampla gama de classes químicas diferentes. Esses compostos atuam todos por interferir no desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Os compostos com um efeito ovicida e/ou larvicida sobre os estágios imaturos de vários ectoparasitas já são conhecidos, por exemplo, da patente US número 5.439.924. Entre esses compostos descritos estão àqueles compostos IGR que atuam por bloquear o desenvolvimento dos estágios imaturos (ovos e larvas) em estágios adultos, ou por inibir a síntese de

quitina. Reguladores de crescimento de insetos são descritos, por exemplo, na patente US 3.748.356; patente US 3.818.047; patente US 4.225.598; patente US 4.798.837; e patente US 4.751.225, bem como em EP 179.022 ou U.K. 2.140.010, cujas revelações são pelo presente incorporado a título de referência na íntegra. A patente francesa no. A-2.713.889, que é pelo presente incorporada a título de referência, que genericamente descreve uma combinação de IGR compreendendo pelo menos um composto com atividade de hormônio juvenil e inibidores de síntese de quitina, com pelo menos um de três compostos de N-aril diazol, em particular fipronil, para controlar muitos insetos prejudiciais que pertencem a ordens muito variadas.

Os exemplos de IGR que podem ser utilizados nas formulações veterinárias da presente invenção incluem compostos que simulam hormônios juvenis, em particular: Azadirchtin - Agridine, Diofenolan, Fenoxicarb, Hidroprene, Kinoprene, Metoprene, Piriproxifen, Tetraidroazadirachtin, 4-cloro-2-(2-cloro-2-metilpropil)-5-(6-iodo-3-piridilmetoxi)piridizin-3(2H)-one, e inibidores de síntese de quitina, em particular: clorfluazuron, ciromazine, diflubenzuron, fluazuron, flucicloxuron, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, tebufenozide, teflubenzuron, triflumuron esses compostos sendo definidos por seu nome

comum internacional (*The Pesticide Manual*, 10ª edição, 1994, Ed. Clive Tomlin, Grã-Bretanha). Inibidores de síntese de quitina também incluem compostos como 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-((trifluorometil) fenilurea, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenilurea and 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea. Novaluron também é um exemplo de um IGR. IGR especialmente preferidos incluem metoprenes, piriproxifens, hidroprene, ciromazine, lufenuron, 1-(2,6-difluorobenzoíl)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil uréia e novaluron.

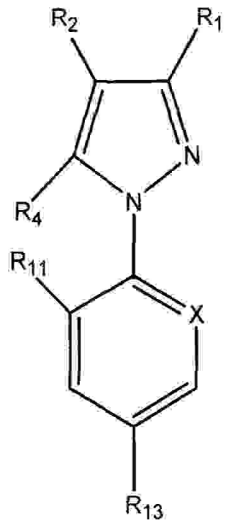
Sendo parte de outra classe de compostos o outro parasiticida é um parasiticda ectocidal. Preferivelmente, o parasiticida ectocidal é um aril pirazol. Os exemplos de aril pirazois apropriados são aqueles decritos em EP 295 117 (patentes U.S. 5232940, 5547974, 5608077, 5714191, 5916618 e 6372774), todas as quais são pelo presente incorporado a título de referência na íntegra. Compostos de N-aril pirazol adicionais são descritos nas patentes US números 4.963.575; 5.885.607; 6.083.519; 6.010.710; 6.096.329 (6,685,954); EP 0 234 119, e EP 0 352 944; patentes US Nos. 5.817.688; 5.922.885; 5.994.386; 6.124.339; 6.180.798 e 6.395.906 e EP 0 780 378; patente US No. 6,069,157 e EP 0 846 686; patente US No. 6,350,771 e EP

0 948 485, todas as quais são pelo presente incorporadas a título de referência na íntegra. Os N-aril-pirazois são conhecidos por possuírem excelente atividade contra insetos, como moscas e carrapatos. Fipronil é um tipo específico de N-aril-pirazol que é particularmente eficaz contra pulgas e carrapatos, e é o ingrediente ativo em Frontline® e Frontline Plus®.

Por exemplo, na molécula de aril pirazol, o grupo arila é ligado ao grupo piraxol na posição-1 do pirazol e o grupo arila é um grupo fenila substituído. Preferivelmente, no grupo fenila substituído, a substituição está na posição 2, 4 e/ou 6 do anel de fenila e os substituintes são selecionados do grupo que consiste em alquila C_1-C_4, halogênio, e haloalquila C_1-C_4. Mais preferivelmente, o pirazol é opcionalmente substituído na posição-3 com uma fração selecionada do grupo que consiste em ciano, nitro, halogênio, acetila ou formila; é opcionalmente substituído na posição-4 com Z-$S(O)_q$-, em que Z é alquila C_1-C_4 ou haloalquila C_1-C_4 e q é 0, 1 ou 2; e é opcionalmente substituído na posição 5 com um grupo amino ou um amino substituído com alquila C_1-C_4 ou grupos de alcanoíla C_1-C_4. Mais preferivelmente o composto de aril pirazol é 5-amino-1[2,6-dicloro-4-(trifluorometila)fenila]-4-[(trifluorometil)sulfinil]-1H-pirazol-3-carbonitrila

("fipronil"), piriprol e pirafluprol.

Em uma modalidade, os compostos ativos da fórmula I podem ser administrados em combinação com um composto da fórmula 2 mostrado abaixo:



(2)

R_1 é alquila, CN ou halogênio;

R_2 é $S(O)_nR_3$ ou 4,5-dicianoimidazol-2-il ou haloalquila;

R_3 é alquila ou haloalquila;

R_4 é um hidrogênio, halogênio, $-NR_5R_6$, $-S(O)_mR_7$, $-C(O)R_7$, $-C(O)OR_7$, alquila, haloalquila, $-OR_8$ ou $-N=C(R_9)(R_{10})$;

R_5 e R_6 representam independentemente um hidrogênio, alquila, haloalquila, -C(O)alquila, $-S(O)_rCF_3$ ou alcóxicarbonila; ou

R_5 e R_6 podem juntos formar um radical de alquileno divalente que é opcionalmente interrompido por um ou dois

heteroátomos divalentes;

R_7 é alquila ou haloalquila;

R_8 é hidrogênio, alquila ou haloalquila;

R_9 é hidrogênio ou radical alquila;

R_{10} é arila opcionalmente substituída ou um grupo de heteroatila opcionalmente substituído;

R_{11} e R_{12} representam, independentemente entre si, hidrogênio, halogênio, CN ou NO_2;

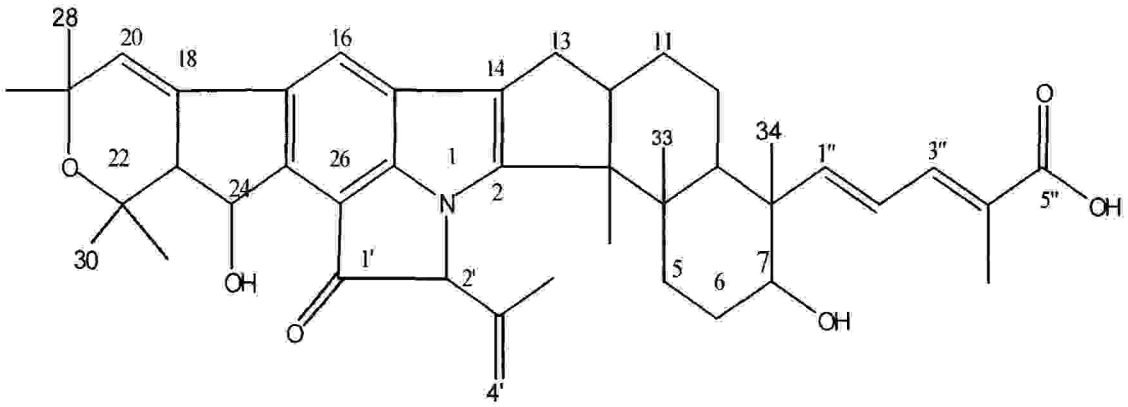
R_{13} é um grupo de halogênio, haloalquila, haloalcóxi, $S(O)_qCF_3$ ou SF_5;

m, n, q e r representam, independentemente entre si, um número inteiro igual a 0, 1 ou 2; e

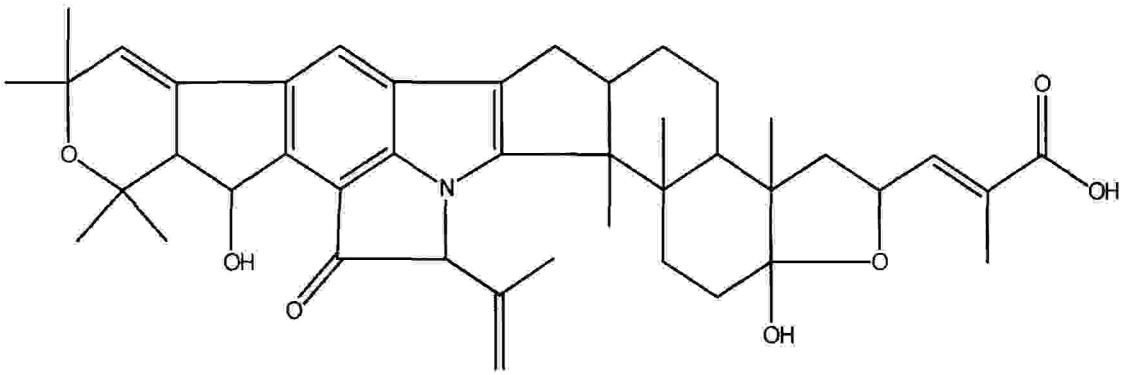
X representa um átomo de nitrogênio trivalente ou um radical C-R12, as três outras valências do átomo de carbono formando parte do anel aromático.

São também considerados, por exemplo, ácido nodulispórico ou derivados de ácido nodulispórico. Ácido nodulispórico e derivados de ácido nodulispórico são conhecidos na técnica como uma classe de compostos que são agentes endo- e ectoantiparasíticoa. Esses compostos são baseados nessas três estruturas, A, B ou C que têm as seguintes estruturas:

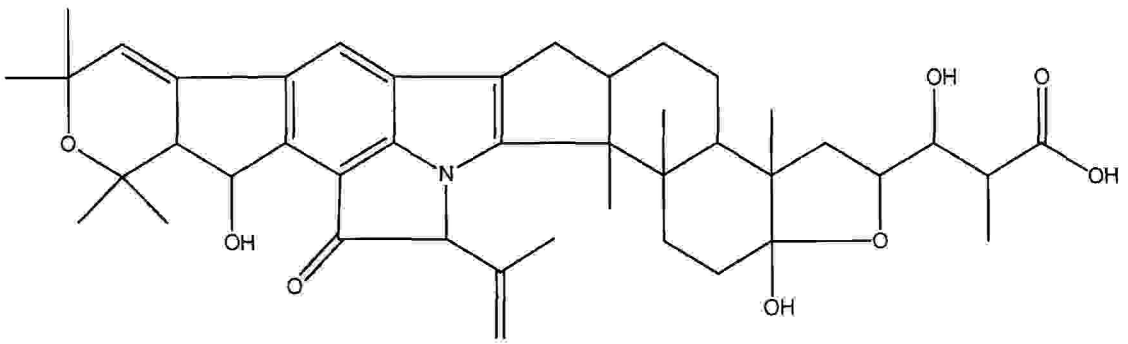
Ácido nodulispórico (composto A):



29,30-diidro-20,30-oxa-ácido nodulispórico (composto B):



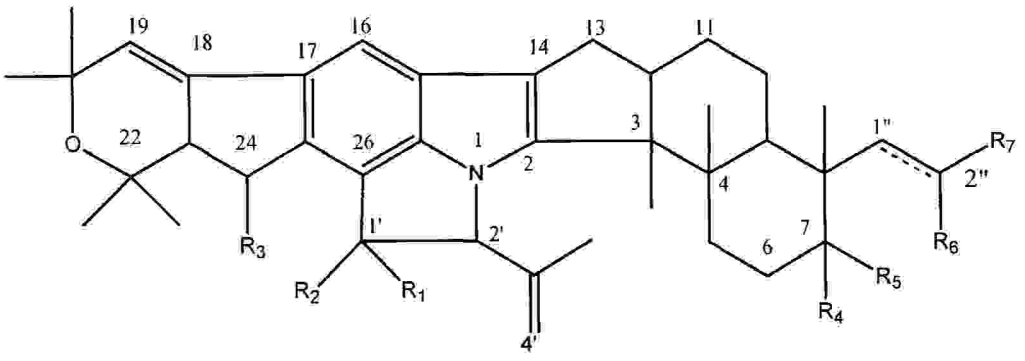
e 31-hidroxi-20,30-oxa-29,30,31,32-tetraidro-ácido nodulispórico (composto C)



Esses compostos de ácido nodulispórico A, B e C foram obtidos da cultura de fermentação de *Nodulisporium sp.* MF-5954 (ATCC 74245) e o isolamento e purificação dos três

ácidos nodulispóricos são revelados na patente US 5.399.582. Derivados desses compostos são descritos em WO 96/29073 e patentes US números 5.945.317; 5.962.499; 5.834.260; 6.399.796; 6.221.894; 6.136.838; 5.595.991; 5.299.582; e 5.614.546.

As composições da presente invenção também incluem todos os derivados de ácido nodulispórico conhecidos na técnica, incluindo todos os estereoisômeros, como aqueles descritos nas publicações anteriores descritas acima, que são expressamente incorporados a título de referência e descritos aqui abaixo nas seguintes fórmulas. Os substituintes daquelas fórmulas são definidos diretamente a seguir, em que sua nomeação e definição são independentemente feita dos compostos da presente invenção e outros compostos descritos acima. São especialmente preferidos formulações de espalhar compreendendo derivados de ácido nodulispórico das seguintes fórmulas:

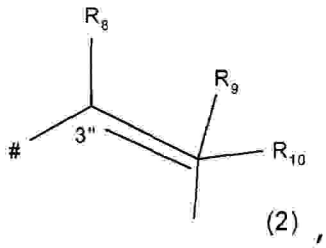


I'

Em que

R_1 é (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída, (3) alquenila opcionalmente substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, (5) cicloalquila opcionalmente substituída, (6) cicloalquenila opcionalmente substituída, em que os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos independentemente selecionados de (i) alquila, (ii) X-alquila-C_1-C_6, em que X é O ou $S(O)_m$, (iii), cicloalquila, (iv) hidroxi, (v) halogênio, (vi) ciano, (vii) carboxi, (viii) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são independentemente H ou alquila, (ix) alcanoíl amino, e (x) aroíl amino em que a aroíla é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^f, (7) arila ou aril alquila, em que a arila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^f, (8) perfluoroalquila, (9) um heterociclo com 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos independentemente selecionados de hidroxi, oxo, alquila e halogênio, e que podem ser saturados ou parcialmente insaturados, R_2, R_3 e R_4 são independentemente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou R_1 e R_2 representam =O, $=NOR^a$ ou $=N-NR^cR^d$; R_5 e R_6 são H; ou R_5 e R_6

juntos representam -O-; R_7 é(1) CHO ou o fragmento (2)



(2) ,

Em que

indica a ligação à molécula da fórmula I', R_8 é (1) H, (2) OR^a ou (3) NR^cR^d, R_9 é (1) H ou (2) OR^a, R_{10} é (1) CN, (2) $C(O)OR^b$, (3) $C(O)N(OR^b)R^c$, (4) $C(O)NR^cR^d$, (5) $NHC(O)OR^b$, (6) $NHC(O)NRCR^d$, (7) CH_2OR^a, (8) $CH_2OCO_2R^b$, (9) $CH_2OC(O)NR^cR^d$, (10) $C(O)NR^cNR^cR^d$ ou (11) $C(O)NR^cSO_2R^b$; e em que "------" representa uma ligação única ou dupla, e em que

R^a é (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída, (3) alquenila opcionalmente substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, (5) alcanoíla opcionalmente substituída, (6) alquenoíla opcionalmente substituída, (7) alquinoíla opcionalmente substituída, (8) aroíla opcionalmente substituída, (9) arila opcionalmente substituída, (10) cicloalcanoíla opcionalmente substituída, (11) cicloalquenoíla opcionalmente substituída, (12) alquil sulfonila opcionalmente substituída, (13) cicloalquila opcionalmente substituída, (14), cicloalquenila opcionalmente substituída, em que os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla,

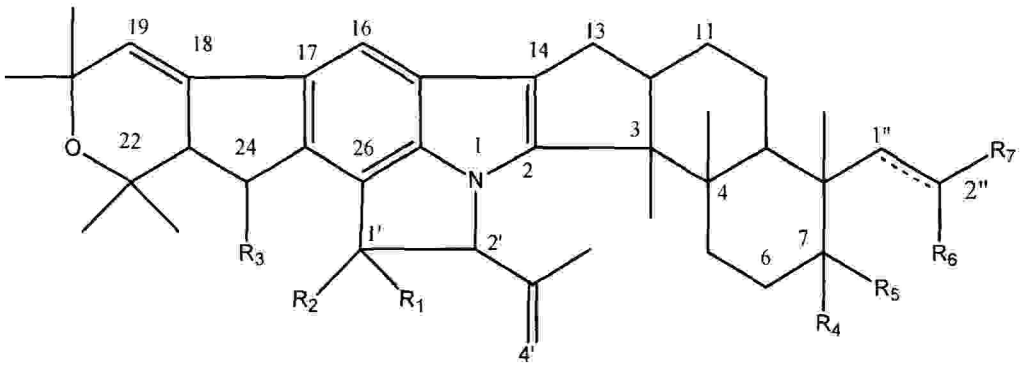
alquinoíla, aroíla, arila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquil sulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são de 1 a 10 grupos independentemente selecionados de hidroxi, alcoxi, cicloalquila, arilalcoxi, NR^gR^h, CO_2R_b, $CONR^cR^d$ e halogênio, (15) perfluoroalquila, (16) aril sulfonila opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila, perfluoroalquila, nitro, halogênio e ciano, ou (17) um heterociclo com 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos independentemente selecionados de alquila, alquenila, perfluoroalquila, amino, $C(O)NR^cR^d$, ciano, CO_2R^b e halogênio, e que pode ser saturado ou parcialmente insaturado; R^b é (1) H, (2) arila opcionalmente substituída, (3) alquila opcionalmente substituída, (4) alquenila opcionalmente substituída, (5) alquinila opcionalmente substituída, (6) cicloalquila opcionalmente substituída, (7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou (8) heterociclo opcionalmente substituído contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que os substituintes em arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos

independentemente selecionados de (i) hidroxi, (ii) alquila, (iii) oxo, (iv) $SO_2NR^gR^h$, (v) aril alcóxi, (vi) hidroxi alquila, (vii) alcoxi, (viii) hidroxi alcoxi, (ix) aminoalcoxi, (x) ciano, (xi) mercapto, (xii) alquil-$S(O)_m$, (xiii) cicloalquila opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de R^e, (xiv) cicloalquenila, (xv) halogênio, (xvi) alcanoiloxi, (xvii) $C(O)NR^gR^h$, (xviii) CO_2R^i, (xix) formila, (xx) $-NR^gR^h$, (xxi) heterociclo de 5 a 9 membros, que pode ser saturado ou parcialmente insaturado, contendo de 1 a 4 heteroatómos independentemente selecionado de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, (xxii) arila opcionalmente substituída, em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodioxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, (xxiii) arilalcóxi opcionalmente substituído, em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodioxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, e (xxiv) perfluoroalquila; R^c e R^d são independentemente selecionados de R^b; ou R^c e R^d juntamente com o N ao qual são ligados formam um anel com 3 a 10 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^g, hidroxi, tioxo e oxo;

R^e é (1) halogênio, (2) alquila, (3) perfluoroalquila, (4) $-S(O)_mR^i$, (5) ciano, (6) nitro, (7) $R_{10}(CH_2)_v-$, (8) $R^iCO_2(CH_2)v-$, (9) $R^iOCO(CH_2)v-$, (1) arila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcoxi ou hidroxi, (11) $SO_2NR^gR^h$, ou (12) amino; R^f é (1) alquila, (2) X-alquila C_1-C_4, em que X é O ou $S(O)_m$, (3) alquenila, (4) alquinila, (5) perfluoroalquila, (6) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são independentemente H ou alquila, (7) hidroxi, (8) halogênio, e (9) alcanoíl amino, R^g e R^h são independentemente (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída com hidroxi, amino ou CO_2R^i, (3) arila opcionalmente substituída com halogênio, 1,2-metilenodioxi, alcoxi, alquila ou perfluoroalquila, (4) aril alquila, em que a arila é opcionalmente substituída com perfluoroalquila ou 1,2-metileno dióxi; (5) alcoxi carbonila, (6) alcanoíla, (7) alcanoíl alquila, (9) aril alcoxi carbonila, (10) aminocarbonila, (11) monoalquil aminocarbonila, (12) dialquil aminocarbonila; ou R^g e R^h juntamente com o N ao qual são ligados formam um anel com 3 a 7 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de O, $S(O)_m$ e N, opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^e e oxo; R^i é (1) hidrogênio, (2) perfluoroalquila, (3) alquila, (4) arila ou

aril alquila opcionalmente substituída, onde os substituintes de arila são de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila, alcoxi, e hidroxi; m é 0 a 2; e v é 0 a 3; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção provê formulações compreendendo compostos da fórmula I'

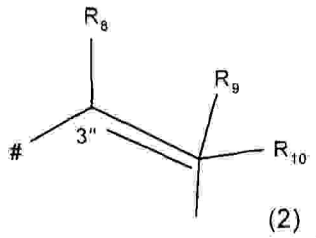


I'

Em que

R_1 é (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída, (3) alquenila opcionalmente substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, (5) cicloalquila opcionalmente substituída, (6) cicloalquenila opcionalmente substituída, em que os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos independentemente selecionados de (i) alquila, (ii) X-alquila-C_1-C_6, em que X é O ou $S(O)_m$, (iii), cicloalquila, (iv) hidroxi, (v) halogênio, (vi) ciano, (vii) carboxi,

(viii) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são independentemente H ou alquila, (7) arila ou aril alquila, em que a arila é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^f, (8) perfluoroalquila, (9) um heterociclo com 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de átomos de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituídos por 1 a 3 grupos independentemente selecionados de hidroxi, oxo, alquila e halogênio, e que podem ser saturados ou parcialmente insaturados, R_2, R_3 e R_4 são independentemente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou R_1 e R_2 representam =O, $=NOR^a$ ou $=N-NR^cR^d$; R_5 e R_6 são H; ou R_5 e R_6 juntos representam -O-; R_7 é(1) CHO ou o fragmento (2)



(2),

Em que

indica a ligação à molécula da fórmula I', R_8 é (1) H, (2) OH, ou (3) NH_2; R_9 é (1) H ou (2) OH; R_{10} is (1) $C(O)OR^b$, (2) $C(O)N(OR^b)R^c$, (3) $C(O)NR^cR^d$, (4) $NHC(O)OR^b$, (5) $NHC(O)NR^cR^d$, (6) CH_2OR^a, (7) $CH_2OCO_2R^b$, (8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$, (9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, ou (10) $C(O)NR^cSO_2R^b$; R^a é (1) hidrogênio, (2) opcionalmente alquila, (3) alquenila opcionalmente

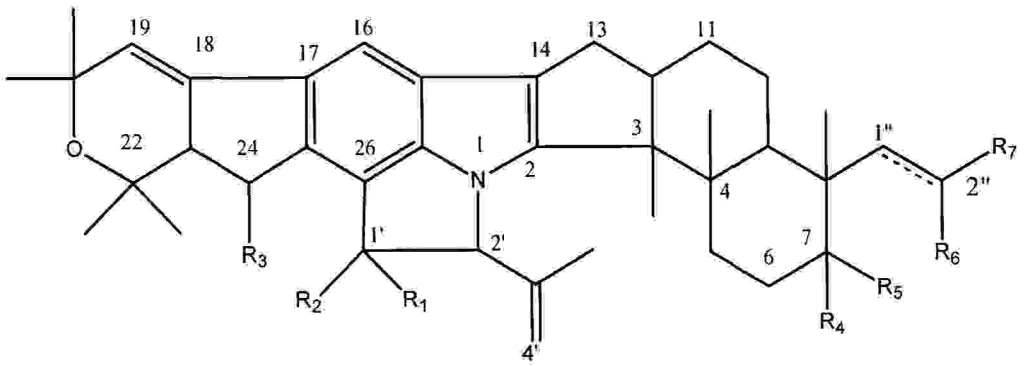
substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, (5) alcanoíla opcionalmente substituída, (6) alquenoíla opcionalmente substituída, (7) alquinoíla opcionalmente substituída, (8) aroíla opcionalmente substituída, (9) arila opcionalmente substituída, (10) cicloalcanoíla opcionalmente substituída, (11) cicloalquenoíla opcionalmente substituída, (12) alquil sulfonila opcionalmente substituída, (13) cicloalquila opcionalmente substituída, (14), cicloalquenila opcionalmente substituída, em que os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla, alquinoíla, aroíla, arila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquil sulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são de 1 a 10 grupos independentemente selecionados de hidroxi, alcoxi, cicloalquila, arilalcoxi, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ e halogênio, (15) perfluoroalquila, (16) aril sulfonila opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila, perfluoroalquila, nitro, halogênio e ciano, ou (17) um heterociclo com 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos independentemente selecionados de alquila, alquenila, perfluoroalquila, amino, $C(O)NR^cR^d$, ciano, CO_2R^b e halogênio, e que pode ser saturado ou parcialmente

insaturado; R^b é (1) H, (2) arila opcionalmente substituída, (3) alquila opcionalmente substituída, (4) alquenila opcionalmente substituída, (5) alquinila opcionalmente substituída, (6) cicloalquila opcionalmente substituída, (7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou (8) heterociclo de 5 a 10 membros opcionalmente substituído contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, em que os substituintes em arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos independentemente selecionados de (i) hidroxi, (ii) alquila, (iii) oxo, (iv) $SO_2NR^gR^h$, (v) aril alcóxi, (vi) hidroxi alquila, (vii) alcoxi, (viii) hidroxi alcoxi, (ix) aminoalcoxi, (x) ciano, (xi) perfluoroalquila, (xii) alquil-$S(O)_m$, (xiii) cicloalquila opcionalmente substituído com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de R^e, (xiv) cicloalquenila, (xv) halogênio, (xvi) alcanoiloxi, (xvii) $C(O)NR^gR^h$, (xviii) CO_2R^i, (xix) aril alcoxi opcionalmente substituído; em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodiooxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, (xx) - NR^gR^h, (xxi) heterociclo com 5 a 6 membros, que pode ser saturado ou parcialmente insaturado contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionado de oxigênio,

enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, e (xxii) arila opcionalmente substituída, em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodoxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e; R^e é (1) halogênio, (2) alquila, (3) perfluoroalquila, (4) $-S(O)_mR^i$, (5) ciano, (6) amino, (7) $R^iO(CH_2)_v-$, (8) $R^iCO_2(CH_2)_{v-}$, (9) $R^iOCO(CH_2)_{v-}$, (1) arila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcoxi ou hidroxi, ou (11) $SO_2NR^gR^h$; R^f é (1) metila, (2) X-alquila C_1-C_4, em que X é O ou $S(O)_m$, (3) halogênio, (4) acetil amino, (5) trifluorometila, (6) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são independentemente H ou metila, e (7) hidroxi, R^g e R^h são independentemente (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída com hidroxi, amino ou CO_2R^i, (3) arila opcionalmente substituída com halogênio, 1,2-metilenodioxi, alcoxi, alquila ou perfluoroalquila, (4) aril alquila, em que a arila é opcionalmente substituída com perfluoroalquila ou 1,2-metileno dióxi; (5) alcoxi carbonila, (6) alcanoíla, (7) alcanoíl alquila, (9) aril alcoxi carbonila, (10) aminocarbonila, (11) monoalquil aminocarbonila, (12) dialquil aminocarbonila; ou R^g e R^h juntamente com o N ao qual são ligados formam um anel com 5 a 6 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais

selecionados de O, $S(O)_m$ e N, opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^e e oxo; R^i é (1) hidrogênio, (2) perfluoroalquila, (3) alquila, (4) aril alquila opcionalmente substituída, onde os substituintes de arila são de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila, alcoxi, e hidroxila.

Em outra modalidade preferida, a presente invenção provê composições que compreendem compostos da fórmula I'

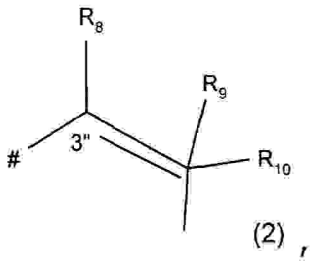


I'

Em que

R^1 é (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída, (3) alquenila opcionalmente substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, em que os substituintes em alquila, alquenila, e alquinila são 1 a 3 grupos independentemente selecionados de (i) metila, (ii) X-metila, em que X é O ou $S(O)_m$ e (iii) halogênio, (5) arila ou aril alquila em que a arila é opcionalmente

substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^f, (6) trifluorometila; R_2, R_3 e R_4 são independentemente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou R_1 e R_2 representam =O, $=NOR^a$ ou $=N-NR^cR^d$; R_5 e R_6 são H; ou R_5 e R_6 juntos representam -O-; R_7 é(1) CHO ou o fragmento (2)



(2),

Em que:

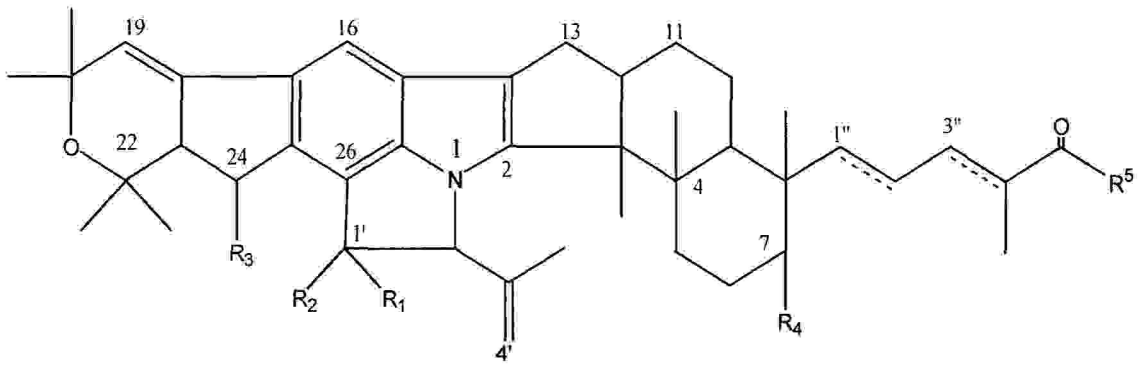
indica a ligação à molécula da formula I'; R_8 é (1) H, (2) OH, ou (3) NH_2R_9 é (1) H, ou (2) OH; R_{10} é (1) $C(O)OR^b$, (2) $C(O)N(OR^b)R^c$, (3) $C(O)NR^cR^d$, (4) $NHC(O)OR^b$, (5) $NHC(O)NR^cR^d$, (6) CH_2OR^a, (7) $CH_2OCO_2R^b$, (8) $CH_2OC(O)NR^cR^d$, (9) $C(O)NR^cNR^cR^d$, ou (10) $C(O)NR^cSO_2R^b$; R^a é (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída, (3) alquenila opcionalmente substituída, (4) alquinila opcionalmente substituída, (5) alcanoíla opcionalmente substituída, (6) aroíla opcionalmente substituída, (7) cicloalcanoíla opcionalmente substituída, (8) cicloalquenoíla opcionalmente substituída (9) alquil sulfonila opcionalmente substituída onde os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, aroíla, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, e alquil sulfonila, são de 1 a 5 grupos

independentemente selecionados de hidroxi, alcoxi, aril alcoxi, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ e halogênio, (10) trifluorometila, (11) aril sulfonila opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de metila, trifluorometila e halogênio, (12) um heterociclo com 5 ou 6 membros contendo 1 a 4 heteroátomos selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos independentemente selecionados de metila, trifluorometila, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b e halogênio, e que pode ser saturado ou parcialmente insaturado; R_b é (1) H, (2) arila opcionalmente substituída, (3) alquila opcionalmente substituída, (4) alquenila opcionalmente substituída, (5) alquinila opcionalmente substituída, (6) cicloalquila opcionalmente substituída, (7) cicloalquenila opcionalmente substituída, ou (8) heterociclo com 5 a 6 membros opcionalmente substituído contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio; onde os substituintes em arila, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclo, ou alquinila são de 1 a 10 grupos independentemente selecionados de (i) hidroxi, (ii) alquila, (iii) oxo, (iv), $SO_2NR^gR^h$, (v) aril alcoxi, (vi) hidroxi alquila, (vii) alcoxi, (viii) hidroxi alcoxi, (ix) amino alcoxi, (x) ciano, (xi) alquil-$S(O)_m$, (xii) cicloalquila opcionalmente

substituída com 1 a 4 grupos independentemente selecionados de R^e, (xiii) cicloalquenila, (xiv) halogênio, (xv) alcanoilóxi, (xvi) $C(O)NR^gR^h$, (xvii) CO_2R^i, (xvii) $-NR^gR^h$, (xix) heterociclo com 5 a 6 membros, que pode ser saturado ou parcialmente insaturado contendo de 1 a 4 heteroátomos independentemente selecionados de oxigênio, enxofre e nitrogênio, e opcionalmente substituído com 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, (xx) arila opcionalmente substituída, em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, (xxi) aril alcoxi opcionalmente substituída, em que os substituintes de arila são 1,2-metilenodióxi ou 1 a 5 grupos independentemente selecionados de R^e, e (xxii) perfluoroalquila; R^e é (1) halogênio, (2) alquila, (3) perfluoroalquila, (4) $-S(O)_mR^i$, (5) ciano, (6) $R^iO(CH_2)_v-$, (7) $R^iCO_2(CH_2)_v-$, (8) $R_{10}CO(CH_2)_v-$, (9) arila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 de halogênio, alquila, alcoxi ou hidroxi, (10) $SO_2NR^gR^h$, ou (11) amino; R^f é (1) metila, (2) X-alquila C_1-C_2, onde X é O ou $S(O)_m$, (3) trifluorometila, (4) NY^1Y^2, onde Y^1 e Y^2 são independentemente H ou metila, (5) hidroxi, (6) halogênio, e (7) acetil amino, R^g e R^h são independentemente (1) hidrogênio, (2) alquila opcionalmente substituída com hidroxi, amino, ou CO_2R^i (3) arila

opcionalmente substituída com halogênio, 1,2-metilenodioxi, alcoxi, alquila ou perfluoroalquila, (4) aril alquila, em que a arila é opcionalmente substituída com perfluoroalquila ou 1,2-metilenodióxi; (5) alcoxi carbonila, (6) alcanoíla, (7) alcanoílalquila, (9) aril alcoxi carbonila, (10) aminocarbonila, (11) monoalquil aminocarbonila, (12) dialquilamino carbonila; ou R^g e R^h juntamente com o N ao qual são ligados formam um anel com 5 a 6 membros contendo 0 a 2 heteroátomos adicionais selecionados de O, $S(O)_m$, e N, opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^e e oxo; R^i é (1) hidrogênio, (2) perfluoroalquila, (3) alquila, (4) arila ou aril alquila opcionalmente substituído, onde os substituintes de arila são de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila, alcoxi e hidroxi; e todas as outras variáveis são como definido de acordo com a fórmula I' acima.

Mais especialmente preferidas são as formulações, em que a composição compreende derivados de ácido nodulispórico que são nodulisporamidas, que são compostos da seguinte fórmula:



Em que

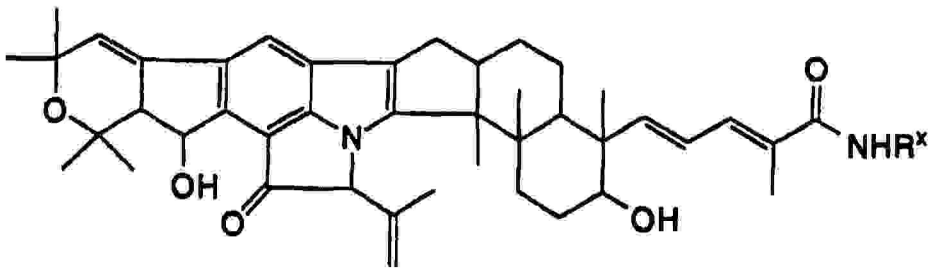
R_1 é hidrogênio, alquila C_1-C_{10} opcionalmente substituída, alquenila C_2-C_{10} opcionalmente substituída, alquinila C_2-C_{10} opcionalmente substituída, cicloalquila C_3-C_8 opcionalmente substituída, cicloalquenila C_5-C_8 opcionalmente substituída onde os substituintes em alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila e cicloalquenila são 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_5, alcoxi C_1-C_{10}, alquil tio C_1-C_{10}, alquil sulfonila C_1-C_{10}, cicloalquila C_3-C_8, hidróxi, halogênio, ciano, carbóxi, amino, monoalquilamono C_1-C_{10}, dialquil amino C_1-C_{10}, alcanoíl amino C_1-C_{10} e benzoíl amino em que a benzoíla é opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquenila C_2-C_4, alquinila C_2-C_4, perfluoroalquila C_1-C_3, amino, hidroxi, halogênio, monoalquilamino C_1-C_5, dialquil amino C_1-C_5, e alcanoíl amino C_1-C_5, (7) fenil alquila C_0-C_5 em que a fenila é

opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, alquiltio C_1-C_4, alquenila C_2-C_4, alquinila C_2-C_4, perfluoroalquila C_1-C_3, amino, hidroxi, carboxi, halogênio, monoalquilamino C_1-C_5, dialquil amino C_1-C_5, e alcanoíl amino C_1-C_5, (8) perfluoroalquila C_1-C_5, (9) um anel com 5 ou 6 membros selecionado de morfolino, piridila e piperazino, opcionalmente substituído por 1 a 3 grupos independentemente selecionados de hidroxi, oxo, alquila C_1-C_{10} e halogênio, R^2, R^3, e R^4 são independentemente OR^a, OCO_2R^b, $OC(O)NR^cR^d$; ou R^1 e R^2 juntos representam =O, $=NOR^a$ ou $=N-NR^cR^d$; R^5 é NR^cR^d; R^a é (1) hidrogênio, (2) alquila C_1-C_{10} opcionalmente substituída, (3) alquenila C_3-C_{10} opcionalmente substituída, (4) alquinila C_3-C_{10} opcionalmente substituída, (5) alcanoíla C_1-C_{10} opcionalmente substituída, (6) alquenoíla C_1-C_{10} opcionalmente substituída, (7) alquinoíla C_1-C_{10} opcionalmente substituída, (8) benozíla opcionalmente substituída, (9) fenila opcionalmente substituída, (10) cicloalcanoíla C_1-C_7 opcionalmente substituída, (11) cicloalquenoíla C_4-C_7 opcionalmente substituída, (12) alquil sulfonila C_1-C_{10} opcionalmente substituída (12) cicloalquila C_3-C_8 opcionalmente substituída, (14) cicloalquenila C_5-C_8 opcionalmente substituída, onde os

substituintes em alquila, alquenila, alquinila, alcanoíla, alquenoíla, alquinoíla, benzoíla, fenila, cicloalcanoíla, cicloalquenoíla, alquil sulfonila, cicloalquila e cicloalquenila são de 1 a 5 grupos independentemente selecionados de hidroxi, alcoxi C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_7, aril alcoxi C_1-C_3, NR^gR^h, CO_2R^b, $CONR^cR^d$ e halogênio, (15) perfluoroalquila C_1-C_5, (16) fenil sulfonila opcionalmente substituída com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_5, perfluoroalquila C_1-C_5, nitro, halogênio ou ciano, (17) um anel com 5 ou 6 membros selecionado de piperidino, morfolino, piridila e piperazino opcionalmente substituído por 1 a 4 grupos independentemente selecionados de alquila C_1-C_5, alquenila C_1-C_5, perfluoroalquila C_1-C_5, amino, $C(O)R^c$ R^d, ciano, CO_2R^b ou halogênio; R^b é (1) H, (2) fenila opcionalmente substituída, (3) alquila C_1-C_{10} opcionalmente substituída, (4) alquenila C_3-C_{10} opcionalmente substituída, ou (5) alquinila C_3-C_{10} opcionalmente substituída, onde os substituintes em fenila, alquila, alquenila ou alquinila são de 1 a 5 grupos independentemente selecionados de hidroxi, alcoxi C_1-C_6, cicloalquila C_3-C_7, halogênio, alcanoilóxi C_1-C_5, $C(O)NR^cR^d$, CO_2R^b, formila, $-NR^gR^h$, fenila opcionalmente substituída, e alcoxi C_1-C_3 fenila opcionalmente substituída, em que os substituintes de fenila são 1 a 3 grupos independentemente

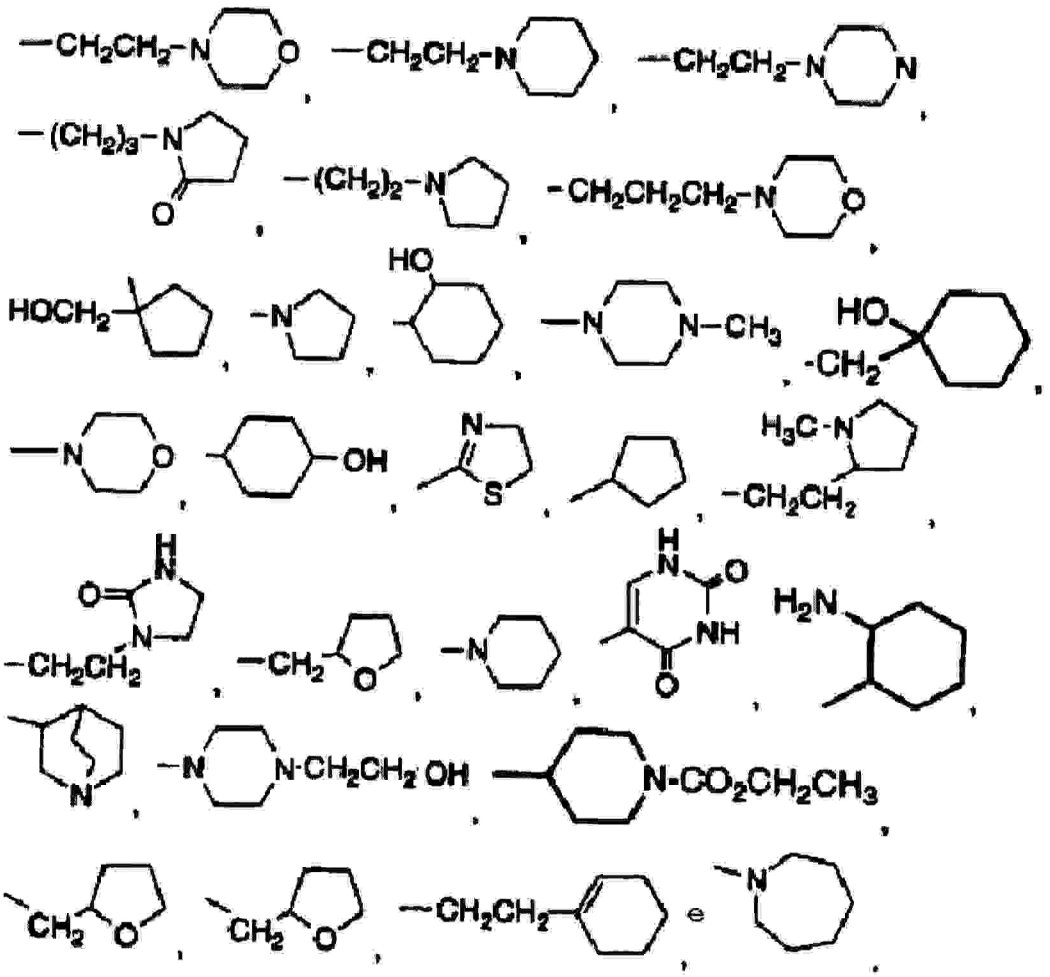
selecionados de R^e; R^c e R^d são independentemente R^b; ou R^c e R^d juntamente com o N ao qual são ligados formam um piperidino, morfolino ou piperazino opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^g e oxo; R^e é (1) halogênio, (2) alquila C_1-C_7, (3) perfluoroalquila C_1-C_3, (4) $-S(O)_mR^i$, (5) ciano, (6) nitro, (7) $R^jO(CH_2)_v$-, (8) $R^jCO_2(CH_2)_v$-, (9) $R^jOCO(CH_2)_v$-, (10) fenila opcionalmente substituída onde os substituintes são de 1 a 3 halogênio, alquila C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6,ou hidroxi; v é 0 a 3; R^g e R^h são independentemente (1) hidrogênio, (2) alquila C_1-C_6, (3) arila, (4) aril alquila C_1-C_6, (5) alcoxi carbonila C_1-C_5, (6) alquil carbonila C_1-C_5, ou (7) alcanoíla C_1-C_5 alquila C_1-C_5; ou R^g e R^h juntamente com o N ao qual são ligados formam um piperidino, morfolino ou piperazino opcionalmente substituído com 1 a 3 grupos independentemente selecionados de R^g e oxo; R^i e R^j são independentemente (1) hidrogênio, (2) perfluoroalquila C_1-C_3, (3) alquila C_1-C_6 opcionalmente substituída, onde os substituintes são arila ou fenila substituída; (4) fenila ou fenila substituída onde os substituintes são de 1 a 3 grupos independentemente selecionados de halogênio, alquila C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6 ou hidroxi; m é 0 a 2; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

São mais especialmente preferidas as composições que compreendem compostos da fórmula:



Em que R^x é selecionado do grupo que consiste em H, CH_3, CH_2CH_3, $C(CH_3)_3$, $CH_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2OH, $CH(CO_2CH_3)CH_2OH$, $CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CH(OCH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $CH(CH_3)(CH_2)_3C(CH_3)_2OH$, $(CH_2)_3OH$, $(CH_2)_4OH$, $(CH_2)SOH$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$, $NHC(CH_3)_3$, CH_2CN, $(CH_2)_6OH$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH(CH_2OH)CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2SCH_3$, $CH_2CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CONH, $CH(CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $CH(CH_2OH)(CH_2)_3CH_3$, $CH(CH_2OCH_3)CH_3$, $(CH_2)_2SH$, $(CH_2)_4NH_2$, $CH_2CH_2SO_2CH_3$, $CH_2CH_2S(O)CH_3$, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3N(CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_3N(CH_3)_2$, OCH_2CH_3, $CH_2CH(OH)CH_2OH$, OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2OH$, $c\text{-}C_3H_5$, $c\text{-}C_6H_{11}$, $(CH_2)_3OCH_2CH_3$, $CH_2CH{\equiv}CH_2$, $C(CH_2CH_3)(CH_2OH)_2$, $CH_2C{\equiv}CH$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, CH_2CH_2F, $(CH_2)_3OCH_2)_{11}$ CH_3, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, CH_2CF_3, $NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $CH(CH_3)CO_2CH_3$, $C(CH_3)_2CH_2C(O)CH_3$, $CH(CO_2CH_2CH_3)_2$, CH_2CH_3, $CH(CH_2CH_2CH_3)CO_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $C(CH_3)_2C{\equiv}CH$, $(CH_2)_4CH_3$, $CH(CH_2CH_2CH_3)_2$, $(CH_2)_5CH_3$, $CH_2CH_2CO_2H$, $CH(CH(CH_3)_2)CO_2CH_3$, OCH_2CO_2H, $CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$,

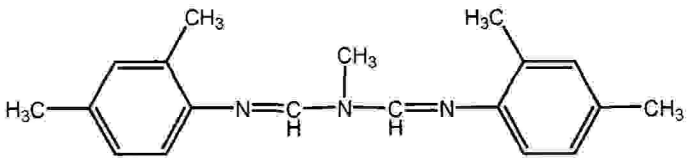
$CH(CH(CH_3)_2)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, $(CH_2)CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, $CH_2CH(CH_3)OH$, $(CH_2)_3CH_3$, $(CH_2)_2OCH_2CH_3$, 1-adamantil, $(CH_2)_8CH_3$, $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $(CH_2)_3NHCH_3$, $(CH_2)_2N(CH_2CH_3)_2$,



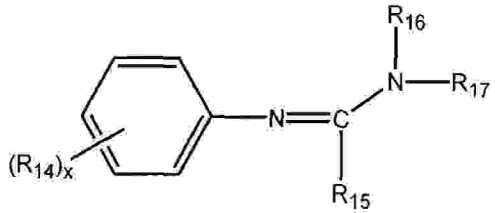
Um composto de nodulisporamida especialmente preferido para as composições para o uso inventivo é um em que R^x é com t-butila (ou "nodulisporamida").

Em outra modalidade da invenção, o composto da fórmula I pode ser administrado em combinação com um composto de

formamidina. A classe de formamidina de compostos inclui, porém não é limitada, a amitraz (Mitaban®, Pfizer; Point-Guard®, Intervet; Preventic®, Virbac; Taktic®, Intervet), clordimeform, cloromebuform, formetanato e formparanato. Amitraz é um acaracida/inseticida bem conhecido da família de formamidina conhecido como sendo útil como agente miticida e para o controle de carrapatos. Vide *Plumb's Veterinary Drug Handbook (Quinta Edição)*, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, pág. 34, (2005). A família de pesticidas de formamidina é distinguida por uma porção característica de -N=CR-NR'-. Amitraz difere de outros membros da família de formamidina em que há duas de tais porcos no composto. Amitraz tem a seguinte estrutura:



Em uma modalidade, o composto da formula I é administrado em combinação com um ou mais compostos de formamidina da formula (3):



(3)

Em que:

x é um número inteiro de 0-5;

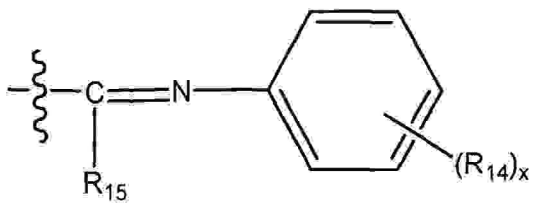
R_{14} é alquila, halogênio ou-OC(=O)NR_aR_b, onde R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila;

Em que R_a e R_b são independentemente hidrogênio ou alquila;

R_{15} é hidrogênio ou alquila;

R_{16} é hidrogênio ou alquila;

R_{17} é hidrogênio, alquila ou



Outras classes de compostos que podem ser administrados em combinação com os compostos da fórmula I incluem, porém não são limitados a, derivados de 2-acil-4-oxo-pirazino-isoquinolina, como praziquantel ou 1,4.5,6-tetraidro-2-[2-substituído]vinil pirimidinas e 2-[(2-substituído)vinil]-2-imidazolinas como pirantel (vide a patente US 3.502.661, aqui incorporada a título de

referência.).

As proporções em peso de parasiticida da fórmula I ao parasiticida adicional podem estar entre aproximadamente 5/1 e aproximadamente 20.000/1.

O(s) composto(s) parasiticida(s) da presente invenção e o parasiticida endectocida associado pode(m) estar contidos em um preparado de liberação controlada, como por exemplo, microesferas, grânulos ou implantes. Isso pode ser obtido, por exemplo, por misturar um preparado de liberação controlada de um ectoparasiticida como fipronil e/ou um preparado de liberação controlada de endectocida, como invermectina, em um veículo apropriado, como água, óleo ou um triglicerídeo de cadeia média.

Em tal preparado de liberação controlada, as formulações são preferivelmente elaboradas de modo a liberar entre 5 e 100 mg/kg/dia, por exemplo, 45 mg/kg/dia, do composto da fórmula I, e de 0,01 a 15 mg/kg/dia de ectoparasiticida, por exemplo, fipronil ou, por exemplo, 0,5 mg/kg/dia de endectocida, por exemplo, invermectina.

No caso de tais preparados de liberação controlada, uma dose para um tratamento de duração muito longa de um animal compreenderá preferivelmente um composto da fórmula I e entre 1 e 20 mg/kg de fipronil ou entre 2 mg/kg e 3 mg/kg de endectocida, em particular de ivermectina.

Em uma modalidade preferida da presente invenção, as composições compreendendo os compostos da fórmula I são aplicadas dermicamente/ topicamente.

Em uma modalidade preferida adicional, a aplicação tópica é conduzida na forma de artigos moldados contendo o composto como coleiras, medalhões, etiquetas de orelha, faixas para fixar em partes do corpo, e tiras e folhas adesivas.

Genericamente é favorável aplicar formulações sólidas que liberam compostos da fórmula I em quantidades totais de 10 mg/kg a 300 mg/kg, preferivelmente 20 mg/kg a 200 mg/kg, mais preferivelmente 25 mg/kg a 160 mg/kg de peso corpóreo do animal tratado no curso de três semanas.

Para a preparação dos artigos moldados, plástico flexível e termoplástico bem como elastômeros e elastômeros termoplásticos, são utilizados. Plásticos e elastômeros apropriados são resinas de polivinil, poliuretano, poliacrilato, resinas de epóxi, celulose, derivados de celulose, poliamidas e poliéster que são suficientemente compatíveis com os compostos da fórmula I. Uma lista detalhada de plásticos e elastômeros bem como procedimentos de preparação para os artigos moldados são fornecidos, por exemplo, em WO 03/086075.

Os exemplos sintéticos e biológicos a seguir são

oferecidos para ilustrar a presente invenção e não devem ser considerados de modo algum como limitando o escopo da presente invenção.

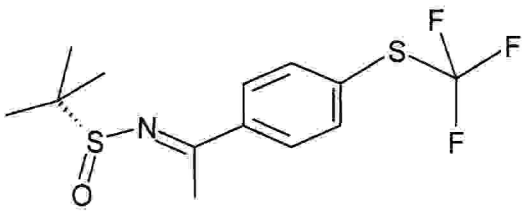
Exemplos

A presente invenção é agora ilustrada em detalhes adicionais pelos seguintes exemplos.

S. exemplos de síntese

S.1 síntese de (5-cloro-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-[(S)-1-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-etil]-amina (Composto C.3-S)

Etapa 1: Síntese de 2-metil-propano-2-(R)-ácido sulfínico [1-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-etilidene]-amida (S.1)

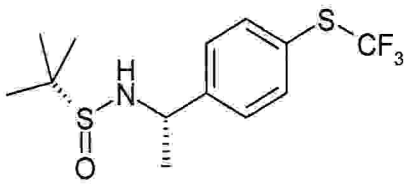


(S.1)

5,44 g (24,7 mmol) de 4-(trifluormetiltio)-acetofenona foram dissolvidos em 100 ml de THF, seguido pela adição de 9,33 ml (9,40 g; 41,2 mmol) $Ti(OEt)_4$. 2,50 g (20,6 mmol) (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida foram adicionados em porção. A mistura foi agitada a 65°C por 16 h. Após resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi removido e acetato de etila foi adicionado ao resíduo. Água

foi adicionada cuidadosamente. O precipitado foi removido por filtração e lavado completamente com acetato de etila. O precipitado foi descartado. Para o filtrado, as camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 e o solvente foi removido para fornecer aproximadamente 7 g de produto bruto. O produto bruto foi purificado em sílica (cicloexano/acetato de etila) para fornecer aproximadamente 4,9 g do produto desejado.

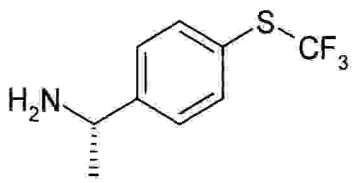
Etapa 2: 2-metil-propano-2-(R)-ácido sulfínico [(S)-1-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-etil]-amida (S.1)



(S.2)

5,6 g (17,3 mmol) (4a) foram dissolvidos em 60 ml THF e resfriados a 0°C. 52 ml de uma solução de 1.0 M de L-selectrida em THF foram adicionados lentamente. A agitação continuou nessa temperatura por 30 min. a mistura foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e a agitação continuou por 2 h.

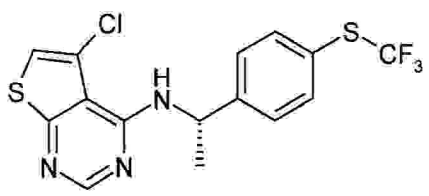
Etapa 3: (S)-1-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-etilamina (S.3)



(S.3)

3,50 g (10,8 mmol) (S.2) foram dissolvidos em 40 ml de metanol e 5,4 ml (21,6 mmol) de uma solução de 4N HCl foi adicionada a 10 C via seringa. O banho de resfriamento foi removido e a agitação continuou por 2 h em temperatura ambiente. O solvente foi removido e a água foi adicionada. A solução foi extraída duas vezes com diclorometano. Um pH básico foi ajustado para a camada aquosa por adição de solução de Na_2CO_3 e a camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas foram combinadas e secas sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido para fornecer 2,27 g de um óleo incolor. A análise enantiomérica mostrou uma razão enantiomérica de >99:<1 em favor do (S)-enantiômero.

Etapa 4: Síntese de (5-cloro-tieno[2,3-d]pirimidin-4-il)-[(S)-1-(4-trifluorometil-sul-fanil-fenil)-etil]-amina (Composto C.3-S)



2,07 g (10,1 mmol) de 4,4-dicloro-tieno-[2,3-d]-

pirimidina, 0,94 g trietil amina (9,2 mmol) and 155 mg (0,42 mmol) de iodeto de amônio tetra-butila foram misturados em 100 ml de tolueno. 1,85 g (8,4 mmol) (S.3) foram adicionados e a mistura foi aquecida em refluxo por 15 h. após resfriamento até a temperatura ambiente, o solvente foi removido e água foi adicionada ao resíduo. A camada aquosa foi extraída três vezes com diclorometano. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas subseqüentemente com 1N HCl e água e secas sobre Na_2SO_4. O solvente foi removido e o resíduo foi purificado em sílica (cicloexanos/acetato de etila) para fornecer 2,37 g do composto C.3-S.

Outros compostos da fórmula I da presente invenção podem ser preparados em analogia como descrito acima no exemplo de síntese.

C. Exemplos de compostos

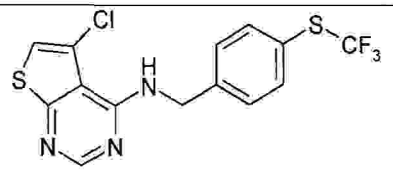
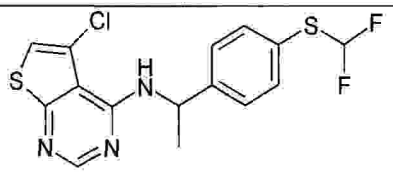
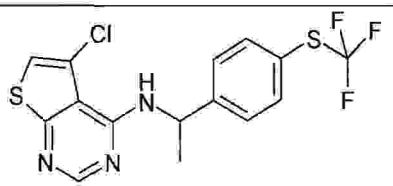
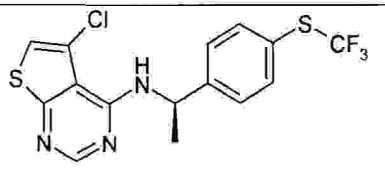
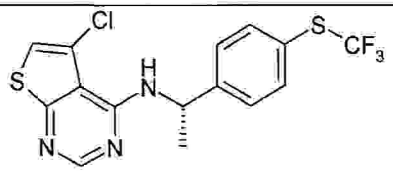
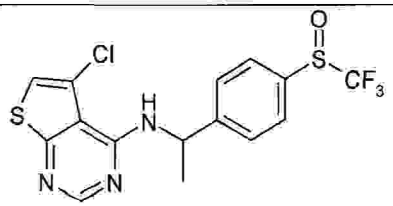
Alguns exemplos do composto preferido para uso nos métodos de acordo com a presente invenção são caracterizados por seus dados físicos na tabela C seguinte.

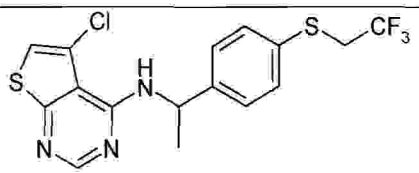
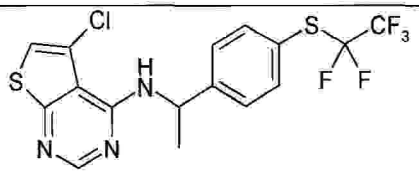
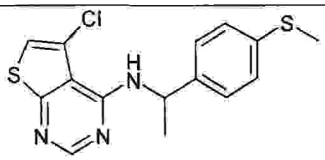
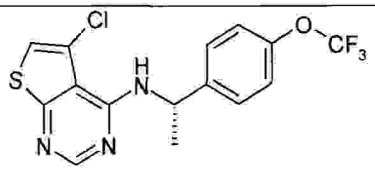
Os exemplos de compostos foram caracterizados, por exemplo, por espectrometria de massa acoplada a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC/MS) ou por seus pontos de fusão.

Coluna HPLC analítica: coluna RP-18 Chromolith Speed

ROD da Merck KgaA, Alemanha. Eluição: acetonitrila + 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) / água + 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA) em uma razão de 5:95 a 95:5 em 5 minutos a 40°C.

Tabela C

Exemplo de composto no.	Estrutura	Dados físico-químicos: HPLC-MS: t_r [min]; m/z ou m_p = ponto de fusão [°C]
C.1		t_r = 3.871 min. m/z: 376.05 g/mol
C.2		t_r = 3.659 min. m/z: 371.70 g/mol
C.3		t_r = 4.231 min. m/z: 390.05 g/mol
C.3-R		t_r = 4.231 min. m/z: 390.05 g/mol
C.3-S		t_r = 4.231 min. m/z: 390.05 g/mol
C.4		t_r = 3.283 min. m/z: 405.60 g/mol

Exemplo de composto no.	Estrutura	Dados físico-químicos: HPLC-MS: t_r [min]; m/z ou m_p = ponto de fusão [°C]
C.5		t_r = 3.955 min. m/z: 404.15 g/mol
C.6		t_r = 4.295 min. m/z : 439.60 g/mol
Exemplo comparativo CE.1		t_r = 3.858 min. m/z : 335.80 g/mol
Exemplo comparativo CE.2		m_p = 79-80°C

B. Exemplos biológicos de ação contra pragas

Sob condições gerais, se não especificado de outro modo, a maioria das soluções de teste é preparada como a seguir: o composto ativo é dissolvido na concentração desejada em uma mistura de 1:1 (vol:vol) de água destilada:acetona. A solução de teste é preparada no dia de uso.

Soluções de teste são preparadas em geral em concentrações de 1000 ppm, 500 ppm, 300 ppm, 100 ppm e 30 ppm (peso/vol).

B.1. afídeo de feijão-fradinho (*aphis craccivora*)

Plantas de feijão-fradinho em vaso colonizadas com aproximadamente 100-150 afídeos de vários estágios foram pulverizadas após registro da população de insetos. A redução de população foi avaliada após 24, 72 e 120 horas.

Nesse teste, compostos C.1, C.2, C.3, C.4, C.5 e C.6 mostraram em 300 ppm acima de 80% de mortalidade em comparação com controles não tratados.

B.2 ácaro aranha (*Tetranychus spp.*)

Atividade oral/contato

Plantas de algodão em vaso colonizadas com aproximadamente 50 ácaros de vários estágios são pulverizadas após a população de insetos ter sido registrada. A redução de população (ou aumento) após 24, 72 e 120 horas é avaliada.

Nesse teste, os compostos C.3 e C.6 mostram em 300 ppm acima de 80% de mortalidade em comparação com controles não tratados.

B.3 inseto saltador de planta marrom de arroz (*Nilaparvata lugens*)

Mudas de arroz foram limpas e lavadas 24 horas após a pulverização. Os compostos ativos foram formulados em 50:50 acetona:água (vol.:vol) e 0,1% de vol/vol de tensoativo (EL 620) foi adicionado. Mudas de arroz em vaso foram pulverizadas com 5 ml de solução de teste, secas em ar,

colocadas em gaiolas e inoculadas com 10 adultos. Plantas de arroz tratadas foram mantidas em aproximadamente 28-29°C e umidade relativa de aproximadamente 50-60%. A percentagem de mortalidade foi registrada após 72 horas.

Nesse teste, os compostos C.3 e C.6 mostraram em 300 ppm acima de 80% de mortalidade em comparação com controles não tratados.

B.4 atividade contra mosquito de febre amarela (*Aedes aegypti*)

Os compostos foram formulados em 100% de DMSO e foram testados em placas de microtítulo contendo 180 µl meio caldo Luria Broth (LB) 1X e 10 larvas neonatos de *A. aegypti*. A eficácia de um composto foi determinada com base na motilidade das larvas em comparação com a motilidade média de cavidades de controle contendo somente DMSO. Os compostos com >80% de redução em motilidade em uma concentração de 10 ppm foram testados em um ensaio de resposta de dose para determinar valores EC50.

Nesse teste, os compostos C.1, C.2, C.3, C.4, C.5 e C.6 mostraram valores EC50 de <1 ppm.

B.5 atividade em modelo ectoparasiticida de rato

Ratos foram infestados com 50 pulgas *Ctenocephalides felis*. Aproximadamente vinte e quatro horas após, os ratos (3 por grupo) foram tratados topicamente com compostos de

teste em doses de 20 mg/kg ou 10 mg/kg de peso corpóreo. Placebo (veículo) e grupos de controle positivos foram incluídos em cada estudo. Quarenta e oito horas após o tratamento, as pulgas foram coletadas de cada rato utilizando um pente para pulgas. A percentagem de eficácia por grupo de tratamento foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de eficácia} = 100 \times (C-T)/C$$

Onde C é a média geométrica de pulgas vivas recuperadas no grupo de placebo e T é a média geométrica de pulgas vivas recuperadas no grupo de tratamento respectivo.

O composto C.3-S reduziu contagens de pulgas em uma média de 89% e 71% em doses de 20 mg/kg e 10 mg/kg, respectivamente (n=2 [número de réplicas]).

CB. Exemplos biológicos comparativos

A atividade biológica mostrada nas tabelas CB.1 e CB.2 foi avaliada em faixa de escala de 0% como não mostrando atividade biológica até 100% como tendo controle total. Os testes biológicos foram conduzidos como descrito acima.

CB.1 teste biológico comparativo 1:

Os compostos da presente invenção mostraram surpreendentemente uma atividade biológica mais elevada inesperada em comparação com, por exemplo, exemplo comparativo CE.1 revelado em WO 2006/047397 (composto no.

42 do mesmo) e exemplo comparativo CE.2 revelado em WO2007/135029 (composto C.2 do mesmo).

Tabela CB.1.1 atividade do composto comparativo CE.1

Organismo	Concentração em [ppm]	exemplo de composto C.3 atividade em [%]	exemplo comparativo CE.1 atividade em [%]
Nilaparvata lugens	300	100	0
Spide mite	300	90	n.a.*

* o composto CE.1 tinha uma atividade de 50% em 500 ppm

Tabela CB.1.2 Atividade de composto comparativo CE.2

Organismo	Concentração em [ppm]	exemplo de composto C.3 atividade em [%]	exemplo comparativo CE.2 atividade em [%]
Ácaro	300	90	50

CB.2 Teste biológico comparativo 2:

Para os compostos da presente invenção, uma atividade biológica mais elevada poderia ser adicionalmente demonstrada para os S-enantiômeros, também em comparação com compostos de estereoisômero da técnica (por exemplo, exemplo comparativo CE.2 revelado em WO2007/135029 (composto C.2 do mesmo).

Tabela CB.2.1 Atividade de estereoisômeros diferentes

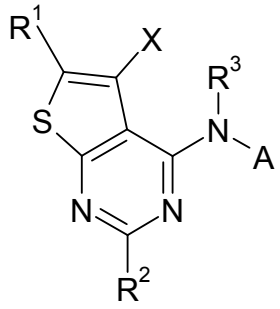
Organismo	Conc. em [ppm]	Estereoisômeros do exemplo de composto 3 atividade em [%]		
		C.3	C.3-R	C.3-S
Nilaparvata lugens	300	100	0	100
Ácaro	300	90	0	90
Afídeo de feijão-fradinho	300	100	0	100
Aedes aegypti	EC_{50}	Atividade em 1 [ppm]		
		C.3	C.3-R	C.3-S
	EC50	0.29	0	0.21

Tabela CB.2.2 atividade de composto comparativo estereoisomérico CE.2

Organismo	Concentração em [ppm]	Exemplo de composto C.3-S atividade em [%]	Exemplo comparativo CE.2 atividade em [%]
Ácaro	300	90	50
Ctenocephalides felis	Dosagem em [mg/kg]	Eficácia em [%]	
	10	71	70
	20	89	82

REIVINDICAÇÕES

1. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]pirimidina para combater ou controlar insetos, aracnídeos ou nematódeos de fórmula I:



(fórmula I)

caracterizado pelo fato de que

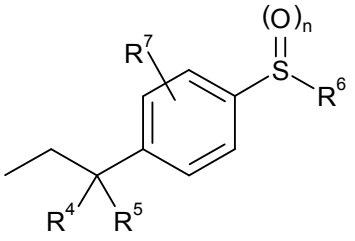
X é selecionado de halogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, formila, alquila C_1-C_{10}, alquenila C_1-C_{10}, alquinila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, haloalquenila C_1-C_{10}, haloalquinila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, alcoxi-C_1-C_6-alquila-C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_{10}, tioalquila C_1-C_{10}, halotioalquila C_1-C_{10}, alquil-sulfinila C_1-C_{10}, haloalquil-sulfinila C_1-C_{10}, alquil-sulfonila C_1-C_{10}, haloalquil-sulfonila C_1-C_{10}, alquilamina C_1-C_{10}, haloalquilamina C_1-C_{10}, di(alquila C_1-C_{10})amino e di(C_1-C_{10})-haloalquilamino;

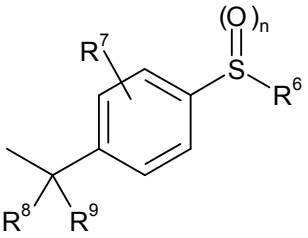
R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, alcoxi-C_1-C_6-alquila-C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_{10}, tioalquila C_1-C_{10}, halotioalquila C_1-C_{10}, alquilsulfinila C_1-C_{10}, haloalquilsulfinila C_1-C_{10}, alquil-sulfonila C_1-C_{10}, haloalquil-sulfonila-C_1-C_{10}, alquilamina C_1-C_{10}, haloalquilamina C_1-C_{10}, di(alquila C_1-C_{10})amina e di(C_1-C_{10})-haloalquilamina;

R^3 é selecionado de hidrogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

A é



(A.1) ou



(A.2)

em que

n é 0, 1 ou 2;

R^4, R^5, R^8 e R^9 são selecionados independentemente entre si de hidrogênio, CN, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10};

R^6 é selecionado do grupo que consiste em fluoroaloalquila C_1-C_{10}, fluoroaloalquenila C_2-C_{10}, fluoroaloalquinila C_2-C_{10} e fluorohalocicloalquila C_3-C_7, em que os átomos de carbono dos radicais de fluoroaloalquila acima mencionados podem ser adicionalmente substituídos com alcoxi C_1-C_{10}, haloalcoxi C_1-C_{10}, ciano e $(C=O)R^q$; e em que

R^q é selecionado do grupo que consiste em amina, alcoxi C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_6, alquilamina C_1-C_6, haloalquilamina C_1-C_6, di(alquila C_1-C_6)amina e di(C_1-C_6)-haloalquilamina;

R^7 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, CN, alquila C_1-C_{10}, haloalquila C_1-C_{10}, alcoxi C_1-

C_{10}, alcoxi-C_1-C_6-alquila C_1-C_6, haloalcoxi C_1-C_{10}, tioalquila C_1-C_{10} e halotioalquila C_1-C_{10},

ou um enantiômero, diastereoisômero ou sal agrícola ou veterinariamente aceitável do mesmo.

2. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que

A é A2; e

R^9 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10}.

3. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que

A é A2;

R^8 é hidrogênio; e

R^9 é alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10}.

4. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que

A é A2;

R^8 é hidrogênio;

R^9 é alquila C_1-C_{10} ou haloalquila C_1-C_{10}; e

em que os substituintes no átomo de carbono quiral, onde R^8 e R^9 são ligados, estão na configuração (S).

5. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que

A é A2;

R^8 é hidrogênio; e

R^9 é metila.

6. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que

A é A2;

R^8 é hidrogênio;

R^9 é metila; e

em que os substituintes no átomo de carbono quiral, onde R^8 e R^9 são ligados, estão na configuração (S).

7. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado pelo** fato de que R^7 é hidrogênio.

8. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado pelo** fato de que R^6 é fluoroaloalquila C_1-C_{10}.

9. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado pelo** fato de que R^6 é trifluorometila.

10. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizado pelo** fato de que R^3 é hidrogênio.

11. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado pelo** fato de que R^2 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_{10} e haloalquila C_1-C_{10}.

12. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado pelo** fato de que R^2 é hidrogênio.

13. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado pelo** fato de que R^1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, halogênio, alquila C_1-C_{10} e haloalquila C_1-C_{10}.

14. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado pelo** fato de que R^1 é hidrogênio ou cloro.

15. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado pelo** fato de que X é halogênio.

16. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizado pelo** fato de que X é cloro.

17. Composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizado pelo** fato de que n é 0.

18. Composição agrícola ou veterinária **caracterizada pelo** fato de que compreende uma quantidade eficaz de pelo menos um composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, e pelo menos um veículo líquido e/ou sólido inerte.

19. Método para combater ou controlar pragas de animais, especialmente insetos, aracnídeos ou nematódeos **caracterizado pelo** fato de ser pelo contato da praga de

animal com uma quantidade eficaz de um composto amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição compreendendo pelo menos um composto do mesmo.

20. Método para proteger culturas e plantas em crescimento contra ataque ou infestação por pragas de animais, especialmente insetos, aracnídeos ou nematódeos, **caracterizado pelo** fato de ser pelo contato de uma planta, ou terra ou água na qual a planta está crescendo, com uma quantidade eficaz de um composto de amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição compreendendo pelo menos um composto do mesmo.

21. Método para proteger material de propagação de planta, especialmente sementes, de insetos de solo, e raízes e brotos de mudas de insetos de solo e foliares **caracterizado pelo** fato de que compreende contatar o material de propagação de planta, especialmente as sementes, antes de semeadura e/ou após pré-germinação com uma quantidade eficaz de um composto de 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou uma composição compreendendo pelo menos um composto do mesmo.

22. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo** fato de que o composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I é aplicado em uma quantidade de 100 mg a 10 kg por 100 kg de sementes.

23. Método, de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado pelo** fato de que as raízes e brotos de planta resultantes são protegidos.

24. Uso de um composto 4-amino-tieno[2,3-d]-pirimidina de fórmula I como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 **caracterizado por** ser para a fabricação de um medicamento veterinário administrável ou aplicável oralmente, topicamente ou parenteralmente para tratar, controlar, evitar ou proteger animais contra infestação ou infecção por parasitas.

25. Uso, de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado pelo** fato de que os animais não são seres humanos.

26. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 25, **caracterizado pelo** fato de que os parasitas das ordens *Díptera*, *Sifonaptera*, *Ftiraptera* e *Acarina* são combatidos.

27. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 25, **caracterizado pelo** fato de que mosquitos, moscas, pulgas e/ou carrapatos são combatidos.

28. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 25, **caracterizado pelo** fato de que endoparasitas são combatidos.

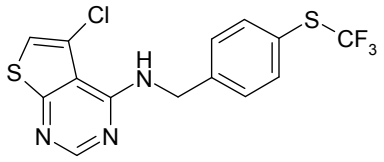
29. Uso, de acordo com a reivindicação 28, **caracterizado pelo** fato de que os endoparasitas são nematódeos, cestódeos, trematódeos e protozoários.

30. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 25, **caracterizado pelo** fato de que os animais são animais domésticos.

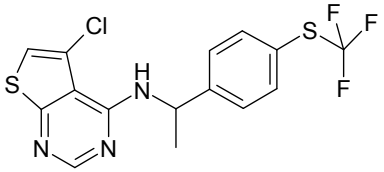
31. Uso, de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado pelo** fato de que os animais são gatos, cães.

32. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 25, **caracterizado pelo** fato de que os animais são carneiros, gado, cavalos, suínos ou galinhas.

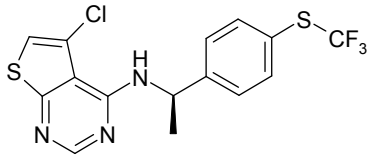
33. Composto, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o composto tem a estrutura:



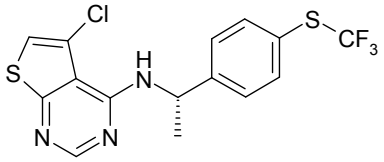
,



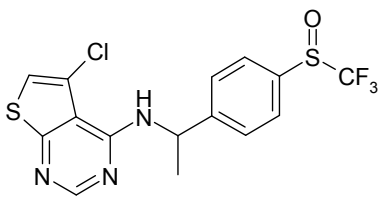
,



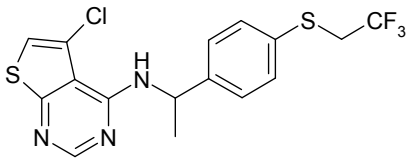
,



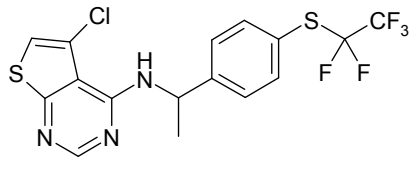
,



,



ou


Cl
S
N
N
H
N
S
CF3
F
F

.