



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

(11) BR 112013004835-2 B1

(22) Data do Depósito: 31/08/2011

(45) Data de Concessão: 09/01/2018



(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS E MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTAS

(51) Int.Cl.: A01N 43/56; C07D 231/12; C07D 231/18; C07D 231/38; C07D 401/04; C07D 403/04; C07D 409/04; A01P 3/00

(52) CPC: A01N 43/56, C07D 231/12, C07D 231/18, C07D 231/38, C07D 401/04, C07D 403/04, C07D 409/04

(30) Prioridade Unionista: 01/09/2010 US 61/379,159

(73) Titular(es): E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY

(72) Inventor(es): JEFFREY KEITH LONG; AMY X. DING; ERIC ALLEN MARSHALL; MARY ANN HANAGAN; PAULA LOUISE SHARPE

“COMPOSTO, COMPOSIÇÕES FUNGICIDAS E MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] Esta invenção refere-se a certos pirazóis, seus *N*-óxidos, sais e composições e métodos de seu uso como fungicidas.

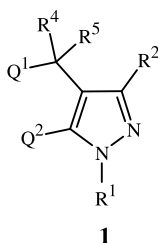
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] O controle de doenças de planta causadas por patógenos de planta fúngicos é extremamente importante para alcançar alta eficácia de cultura. Danos de doença de planta em culturas ornamental, vegetal, de campo, cereal e de fruta pode causar redução significativa na produtividade e resultam, assim, em maiores custos ao consumidor. Muitos produtos são comercialmente disponíveis para esses fins, mas segue a necessidade de compostos inovadores que são mais eficazes, menos custosos, menos tóxicos, ambientalmente mais seguros ou que têm diferentes sítios de ação.

[003] A Publicação de Patente PCT nº WO 2009/007098 A1 divulga certos derivados de pirazol como fungicidas.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

[004] Esta invenção é direcionada a compostos da Fórmula 1 (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos, composições agrícolas que os contém e seu uso como fungicidas:



[005] em que

[006] Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a};

[007] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel heterocíclico completamente insaturado com 5 a 6 membros, cada anel contendo membros do anel selecionados a partir de átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de até 2 átomos de O, até 2 átomos de S e até 3 átomos de N, em que até 2 carbonos membros do anel são independentemente selecionados a partir de $C(=O)$ e $C(=S)$, cada anel opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[008] R^1 é alquila C_1-C_2 , halometila, cianometila ou ciclopropila;

[009] R^2 é H, halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , haloalquila C_1-C_2 , cianoalquila C_2-C_3 , hidroxialquila C_1-C_2 , ciclopropila, halociclopropila, alcóxialquila C_2-C_3 , alquiltio C_2-C_3 , alcóxi C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2 ;

[010] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, hidróxi, nitro, amino, Alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , haloalquila C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_6 , halocicloalquila C_3-C_6 , alquilocicloalquila C_4-C_6 , cicloalquilalquila C_4-C_6 , alquiltio C_1-C_3 , haloalquiltio C_1-C_3 , alquilsulfonila C_1-C_3 , haloalquilsulfonila C_1-C_3 , alquilsulfonila C_1-C_3 , haloalquilsulfonila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , haloalcóxi C_1-C_3 , cicloalcóxi C_3-C_6 , alquilsulfonilóxi C_1-C_3 , haloalquilsulfonilóxi C_1-C_3 , alquilcarbonilóxi C_2-C_4 , alquilcarbonila C_2-C_4 , alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_2-C_4 , alquilcarbonilamino C_2-C_4 , $-CH(=O)$, $-NHCH(=O)$, $-SF_5$, $-SC\equiv N$ ou $-U-V-T$;

[011] cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , alcóxialquila C_2-C_4 , alquilaminoalquila C_2-C_4 , dialquilaminoalquila C_3-C_4 , alcóxi C_1-C_3 , alquilcarbonila C_2-C_4 ou alcoxicarbonila C_3-C_4 ;

[012] R^4 é halogênio, $-OR^7$ ou $-SC\equiv N$;

[013] R^5 é H ou alquila C_1-C_4 ;

[014] R^7 é H, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_3-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , cianoalquila C_2-C_6 , alcóxialquila C_2-C_6 , $-CH(=O)$, $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$;

[015] R^9 é alquila C_1-C_6 , alcóxialquila C_2-C_6 , alquilaminoalquila C_2-C_6 , dialquilaminoalquila C_3-C_6 , alquiltioalquila C_2-C_6 , alcóxi C_1-C_6 ou alquiltio C_1-C_6 ;

[016] cada U é independentemente O, $S(=O)_n$, $N(R^{10})$ ou uma ligação direta;

[017] cada V é independentemente alquilenos C_1-C_6 , alquenilenos C_2-C_6 , alquinilenos C_3-C_6 , cicloalquilenos C_3-C_6 ou cicloalquenilenos C_3-C_6 , em que até 3 átomos de carbono são independentemente selecionados a partir de $C(=O)$, cada opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, ciano, nitro, hidróxi, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alcóxi C_1-C_6 e haloalcóxi C_1-C_6 ;

[018] cada T é independentemente ciano, $N(R^{11a})(R^{11b})$, OR^{12} ou $S(=O)_nR^{12}$;

[019] cada R^{10} é independentemente H, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquilcarbonila C_2-C_6 , alcóxicarbonila C_2-C_6 , (alquiltio)carbonila C_2-C_6 , alcóxi(tiocarbonila) C_2-C_6 , cicloalquilcarbonila C_4-C_8 , cicloalcóxicarbonila C_4-C_8 , (cicloalquiltio)carbonila C_4-C_8 ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C_4-C_8 ;

[020] cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H, alquila C_1-C_6 , haloalquila C_1-C_6 , alquenila C_2-C_6 , alquinila C_3-C_6 , cicloalquila C_3-C_6 , halocicloalquila C_3-C_6 , alquilcarbonila C_2-C_6 , alcóxicarbonila C_2-C_6 , (alquiltio)carbonila C_2-C_6 , alcóxi(tiocarbonila) C_2-C_6 , cicloalquilcarbonila C_4-C_8 , cicloalcóxicarbonila C_4-C_8 , (cicloalquiltio)carbonila C_4-C_8 ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C_4-C_8 ; ou

[021] um par de R^{11a} e R^{11b} é tomado em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar uma forma de um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, sendo o anel opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R¹³;

[022] cada R¹² é independentemente H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆, halocicloalquila C₃-C₆, alquilcarbonila C₂-C₆, alcóxicarbonila C₂-C₆, (alquiltio)carbonila C₂-C₆, alcóxi(tiocarbonila) C₂-C₆, cicloalquilcarbonila C₄-C₈, cicloalcóxicarbonila C₄-C₈, (cicloalquiltio)carbonila C₄-C₈ ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C₄-C₈;

[023] cada R¹³ é independentemente halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou alcóxi C₁-C₆;

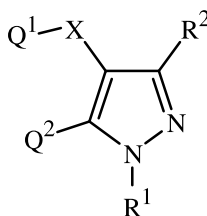
[024] W é O ou S;

[025] M¹ é K, Na ou Li; e

[026] cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

[027] desde que, quando Q² é um anel de fenila que não é substituído com R^{3a} em qualquer posição orto, então Q¹ é substituído por pelo menos um R^{3a} em uma posição orto.

[028] Esta invenção é também direcionada a compostos da Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos, composições agrícolas que os contêm e seu uso como fungicidas:



1A

[029] em que

[030] Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a};

[031] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel heterocíclico completamente insaturado com 5 a 6 membros, em que cada anel contém membros do anel selecionados a partir de átomos de carbono e 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de até 2 átomos de O, até 2 átomos de S e até 3 átomos de N, em que até 2 carbonos membros do anel são independentemente selecionados a partir de $C(=O)$ e $C(=S)$, cada anel opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[032] X é O, $S(O)_m$, $N(R^6)$ ou $C(=O)$;

[033] R^1 é alquila C_1-C_2 , halometila, cianometila ou ciclopropila;

[034] R^2 é H, halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , haloalquila C_1-C_2 , cianoalquila C_2-C_3 , hidroxialquila C_1-C_2 , ciclopropila, halociclopropila, alcóxialquila C_2-C_3 , alquiltio C_2-C_3 , alcóxi C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2 ;

[035] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, hidróxi, nitro, amino, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , haloalquila C_1-C_3 , cicloalquila C_3-C_6 , halocicloalquila C_3-C_6 , alquilocicloalquila C_4-C_6 , cicloalquilalquila C_4-C_6 , alquiltio C_1-C_3 , haloalquiltio C_1-C_3 , alquilsulfonila C_1-C_3 , haloalquilsulfonila C_1-C_3 , alquilsulfonila C_1-C_3 , haloalquilsulfonila C_1-C_3 , alcóxi C_1-C_3 , haloalcóxi C_1-C_3 , cicloalcóxi C_3-C_6 , alquilsulfonilóxi C_1-C_3 , haloalquilsulfonilóxi C_1-C_3 , alquilcarbonilóxi C_2-C_4 , alquilcarbonila C_2-C_4 , alquilamino C_1-C_3 , dialquilamino C_2-C_4 , alquilcarbonilamino C_2-C_4 , $-CH(=O)$, $-NHCH(=O)$, $-SF_5$, $-SC\equiv N$ ou $-U-V-T$;

[036] cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_4 , alquinila C_2-C_4 , cicloalquila C_3-C_6 , alcóxialquila C_2-C_4 ,

alquilaminoalquila C₂-C₄, dialquilaminoalquila C₃-C₄, alcóxi C₁-C₃, alquilcarbonila C₂-C₄ ou alcoxicarbonila C₃-C₄;

[037] R⁶ é H, hidróxi, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₂-C₆, cicloalquila C₃-C₆, alcoxialquila C₂-C₆, cianoalquila C₂-C₆, NH₂, -CH(=O), -OR⁷, -OS(=O)₂M¹, -S(=O)_nR⁸ ou -C(=W)R⁹;

[038] R⁷ é alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cianoalquila C₂-C₆, alcoxialquila C₂-C₆, -CH(=O), -S(=O)₂OM¹ ou -C(=W)R⁹;

[039] R⁸ é alquila C₁-C₆ ou haloalquila C₁-C₆;

[040] R⁹ é alquila C₁-C₆, alcoxialquila C₂-C₆, alquilaminoalquila C₂-C₆, dialquilaminoalquila C₃-C₆, alquiltioalquila C₂-C₆, alcóxi C₁-C₆ ou alquiltio C₁-C₆;

[041] cada U é independentemente O, S(=O)_n, N(R¹⁰) ou uma ligação direta;

[042] cada V é independentemente alquileno C₁-C₆, alquenileno C₂-C₆, alquinileno C₃-C₆, cicloalquileno C₃-C₆ ou cicloalquenileno C₃-C₆, em que até 3 átomos de carbono são independentemente selecionados a partir de C(=O), cada opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, ciano, nitro, hidróxi, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alcóxi C₁-C₆ e haloalcóxi C₁-C₆;

[043] cada T é independentemente ciano, N(R^{11a})(R^{11b}), OR¹² ou S(=O)_nR¹²;

[044] cada R¹⁰ é independentemente H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquilcarbonila C₂-C₆, alcoxicarbonila C₂-C₆, (alquiltio)carbonila C₂-C₆, alcóxi(tiocarbonila) C₂-C₆, cicloalquilcarbonila C₄-C₈, cicloalcoxicarbonila C₄-C₈, (cicloalquiltio)carbonila C₄-C₈ ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C₄-C₈;

[045] cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆,

halocicloalquila C₃-C₆, alquilcarbonila C₂-C₆, alcóxicarbonila C₂-C₆, (alquiltio)carbonila C₂-C₆, alcóxi(tiocarbonila) C₂-C₆, cicloalquilcarbonila C₄-C₈, cicloalcoxycarbonila C₄-C₈, (cicloalquiltio)carbonila C₄-C₈ ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C₄-C₈; ou

[046] um par de R^{11a} e R^{11b} é tomado em conjunto com o átomo de nitrogênio ao qual estão ligados para formar uma forma de um anel heterocíclico com 3 a 6 membros, sendo o anel opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R¹³;

[047] cada R¹² é independentemente H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆, halocicloalquila C₃-C₆, alquilcarbonila C₂-C₆, alcóxicarbonila C₂-C₆, (alquiltio)carbonila C₂-C₆, alcóxi(tiocarbonila) C₂-C₆, cicloalquilcarbonila C₄-C₈, cicloalcoxycarbonila C₄-C₈, (cicloalquiltio)carbonila C₄-C₈ ou cicloalcóxi(tiocarbonila) C₄-C₈;

[048] cada R¹³ é independentemente halogênio, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆ ou alcóxi C₁-C₆;

[049] W é O ou S;

[050] M¹ é K, Na ou Li;

[051] m é 0, 1 ou 2; e

[052] cada n é independentemente 0, 1 ou 2;

[053] desde que:

[054] (a) quando Q² é um anel de fenila que não é substituído com R^{3a} em qualquer posição orto, então Q¹ é substituído por pelo menos um R^{3a} em uma posição orto; e

[055] (b) o composto é outro além de 1-[2-[4-(2,4-diclorobenzoil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il]fenil]etanona.

[056] Mais particularmente, essa invenção diz respeito a um composto selecionado a partir de compostos da Fórmula 1 (incluindo todos os estereoisômeros), um *N*-óxido ou um sal do mesmo; ou um composto

selecionado a partir de compostos da Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros), um *N*-óxido ou um sal do mesmo.

[057] Esta invenção também se refere a uma composição fungicida que compreende (a) um composto da invenção (isto é, em uma quantidade eficaz como fungicida); e (b) pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos.

[058] Esta invenção também se refere a uma composição fungicida que compreende (a) um composto da invenção; e (b) pelo menos outro fungicida (por exemplo, pelo menos outro fungicida que tem um sítio diferente de ação).

[059] Esta invenção refere-se ainda a um método para controlar doenças de planta causadas por patógenos de planta fúngicos que compreende aplicar na planta ou porção da mesma, ou na semente da planta, uma quantidade eficaz como fungicida de um composto da invenção (por exemplo, como uma composição descrita no presente documento).

DETALHES DA INVENÇÃO

[060] Conforme usado no presente documento, os termos “compreende”, “que compreende”, “inclui”, “incluindo,” “tem”, “que tem”, “contém”, “que contém”, “caracterizado por” ou qualquer outra variação dos mesmos, se destinam a cobrir uma inclusão não exclusiva, sujeita a qualquer limitação explicitamente indicada. Por exemplo, uma composição, mistura, processo, método, artigo, ou aparelho que compreende uma lista de elementos não é necessariamente limitado a apenas aqueles elementos, mas pode incluir outros elementos não expressamente listados ou inerentes a tal composição, mistura, processo, método, artigo ou aparelho.

[061] A expressão transicional “que consiste em” exclui qualquer elemento, etapa, ou ingrediente não especificado. Se estiver na reivindicação,

tal fato fecharia a reivindicação para a inclusão de outros materiais além daqueles citados, exceto por impurezas comumente associadas aos mesmos. Quando a expressão “que consiste em” aparece em uma cláusula do corpo de uma reivindicação, ao invés de seguir imediatamente o preâmbulo, a mesma limita apenas o elemento apresentado naquela cláusula; outros elementos não são excluídos da reivindicação como um todo.

[062] A expressão transicional “que consiste essencialmente em” é usada para definir uma composição, método ou aparelho que inclui materiais, etapas, recursos, componentes, ou elementos, em adição àqueles literalmente divulgados, desde que esses materiais, etapas, recursos, componentes, ou elementos adicionais não afetem materialmente a(s) característica(s) básica(s) e inovadora(s) da invenção reivindicada. O termo “que consiste essencialmente em” ocupa um meio-termo entre “que compreende” e “que consiste em”.

[063] Onde os requerentes definiram uma invenção ou uma porção da mesma com um termo irrestrito, como “que compreende”, deve ser prontamente entendido que (exceto se afirmado o inverso) a descrição deve ser interpretada por também descrever tal invenção com o uso dos termos “que consiste essencialmente em” ou “que consiste em.”

[064] Além disso, a menos que seja expressamente indicado o contrário, “ou” se refere a um ou inclusivo e não a um ou exclusivo. Por exemplo, uma condição A ou B é satisfeita por qualquer um dos seguintes: A é verdadeiro (ou presente) e B é falso (ou não presente), A é falso (ou não presente) e B é verdadeiro (ou presente), e tanto A quanto B são verdadeiros (ou presentes).

[065] Além disso, os artigos indefinidos “um” e “uma” que precedem um elemento ou componente da invenção se destinam a ser não descritivos em relação ao número de casos (isto é, ocorrências) do elemento ou componente. Portanto “um” ou “uma” devem ser lidos como incluindo um ou

pelo menos um, e a forma de palavra singular do elemento ou componente também inclui o plural, a menos que o número seja obviamente destinado a ser singular. Conforme referido na presente divulgação e reivindicações, “planta” inclui membros do Reino Plantae, particularmente plantas com semente (Spermatopsida), em todos os estágios de vida, incluindo plantas jovens (por exemplo, sementes germinadas que se desenvolvem em plântulas) e estágios reprodutivos, maduros (por exemplo, plantas que produzem flores e sementes). Porções de plantas incluem membros geotrópicos que crescem tipicamente abaixo da superfície do meio de crescimento (por exemplo, solo), como raízes, tubérculos, bulbos e cormos, e também membros que crescem acima do meio de crescimento, como folhagem (incluindo caules e folhas), flores, frutos e sementes.

[066] Conforme referido no presente documento, o termo “plântula”, usado sozinho ou em uma combinação de palavras significa uma planta jovem que se desenvolve do embrião de uma semente.

[067] Conforme referido no presente documento, o termo “folha larga” usado sozinho ou em palavras como “cultura de folhas largas” significa dicot ou dicotiledônea, um termo usado para descrever um grupo de angiospermas caracterizado por embriões que tem dois cotilédones.

[068] Conforme usado no presente documento, o termo “agente alquilante” refere-se a um composto químico no qual um radical que contém carbono é ligado através de um átomo de carbono a um grupo de saída, como haleto ou sulfonato, que é deslocável através da ligação de um nucleófilo a dito átomo de carbono. Exceto se indicado o contrário, o termo “agente alquilante” não limita o radical que contém carbono a alquila; os radicais que contém carbono em agente alquilantes incluem a variedade de radicais substituintes ligados a carbono especificados, por exemplo, por R^1 e Q^1 .

[069] Nas citações acima, o termo “alquila”, usado sozinho ou em palavras compostas, como “alquiltio” ou “haloalquila” inclui alquila de cadeia normal ou ramificada, como metila, etila, *n*-propila, *i*-propila, ou os isômeros de butila, pentila ou hexila diferentes. “Alquenila” inclui alcenos de cadeia normal ou ramificada como etenila, 1-propenila, 2-propenila, e os isômeros butenila, pentenila e hexenila diferentes. “Alquenila” também inclui polienos, como 1,2-propadienila e 2,4-hexadienila. “Alquinila” inclui alcinos de cadeia normal ou ramificada como etinila, 1-propinila, 2-propinila e os isômeros butinila, pentinila e hexinila diferentes. “Alquinila” também pode incluir porções químicas compreendidas por múltiplas ligações triplas, como 2,5-hexadiinila. “Alquileno” denota uma alcanodiila de cadeia normal ou ramificada. Exemplos de “alquileno” incluem CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$, e os isômeros butileno, pentileno ou hexileno diferentes. “Alquenileno” denota uma alquenodiila de cadeia normal ou ramificada que contém uma ligação oleofínica. Exemplos de “alquenileno” incluem $\text{CH}=\text{CH}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ e $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$. “Alquinileno” denota uma alquinodiila de cadeia normal ou ramificada que contém uma ligação tripla. Exemplos de “alquinileno” incluem $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$, e os isômeros butinileno, pentinileno ou hexinileno diferentes.

[070] O termo “cicloalquila” denota um anel carbocíclico saturado que consiste em 3 a 7 átomos de carbono ligados entre si por ligações simples. Exemplos de “cicloalquila” incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. O termo “alquilocicloalquila” denota substituição de alquila em uma porção química de cicloalquila e inclui, por exemplo, etilciclopropila, *i*-propilciclopropila e metilciclopentila. O termo “cicloalquilalquila” denota substituição de cicloalquila em uma porção química que alquila. Exemplos de “cicloalquilalquila” incluem ciclopropilmetila, ciclopentiletila, e outras porções químicas de cicloalquila ligadas a grupos alquila de cadeia normal ou

ramificada. O termo “cicloalquilcicloalquila” denota substituição de cicloalquila em outro anel de cicloalquila, em que cada anel de cicloalquila tem independentemente de 3 a 7 átomos de carbono membros do anel. Exemplos de cicloalquilcicloalquila incluem ciclopropilciclopropila (como 1,1'-bíciclopropil-1-ila, 1,1'-bíciclopropil-2-ila), ciclohexilciclopentila (como 4-ciclopentilciclohexila) e ciclohexilciclohexila (como 1,1'-bíciclohexil-1-ila), e os isômeros *cis*- e *trans*-cicloalquilcicloalquila diferentes, (como (1*R*,2*S*)-1,1'-bíciclopropil-2-ila e (1*R*,2*R*)-1,1'-bíciclopropil-2-ila). O termo “cicloalcóxi” denota cicloalquila ligada ao e ligada através de um átomo de oxigênio incluindo, por exemplo, ciclopentilóxi e ciclohexilóxi. “Cicloalquilcarbonila” denota cicloalquila ligada a um grupo C(=O) que inclui, por exemplo, ciclopropilcarbonila e ciclopentilcarbonila. O termo “cicloalcoxycarbonila” significa cicloalcóxi ligada a um grupo C(=O), por exemplo, ciclopropiloxycarbonila e ciclopentiloxycarbonila. O termo “cicloalquileno” denota um anel de cicloalcanodiila. Exemplos de “cicloalquileno” incluem ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno e ciclohexileno. O termo “cicloalquenileno” denota um anel de cicloalquenodiila que contém uma ligação oleofínica. Exemplos de “cicloalquenileno” incluem ciclopropileno, ciclobutileno e ciclopentileno.

[071] “Alcóxi” inclui, por exemplo, metóxi, etóxi, *n*-propilóxi, *i*-propilóxi e os isômeros butóxi, pentóxi e hexilóxi diferentes. “Alquilamino” inclui um radical NH substituído com alquila de cadeia normal ou ramificada. Exemplos de “alquilamino” incluem CH₃CH₂NH, CH₃CH₂CH₂NH e (CH₃)₂CHCH₂NH. “Alquiltio” inclui porções químicas de alquiltio de cadeia normal ou ramificada, como metiltio, etiltio, e os isômeros propiltio, butiltio, pentiltio e hexiltio diferentes. “Alquilsulfínica” inclui ambos enantiômeros de um grupo alquilsulfínica. Exemplos de “alquilsulfínica” incluem CH₃S(=O), CH₃CH₂S(=O), CH₃CH₂CH₂S(=O), (CH₃)₂CHS(=O), e os isômeros etilsulfínica ou propilsulfínica diferentes. Exemplos de “alquilsulfonila” incluem

$\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(=\text{O})_2$, e os isômeros etilsulfonila ou propilsulfonila diferentes. O termo "alquilsulfonilóxi" denota um grupo alquilsulfonila ligado ao e ligado através de um átomo de oxigênio. Exemplos de "alquilsulfonilóxi" incluem $\text{CH}_3\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{O}$. "Alcoxialquila" denota substituição de alcóxi em alquila. Exemplos de "alcoxialquila" incluem CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$. "Alquiltioalquila" denota substituição de alquiltio em alquila. Exemplos de "alquiltioalquila" incluem CH_3SCH_2 , $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$. "Alquilaminoalquila" denota substituição de alquilamino em alquila. Exemplos de "alquilaminoalquila" incluem CH_3NHCH_2 , $\text{CH}_3\text{NHCH}_2\text{CH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2$. Exemplos de "dialquilaminoalquila" incluem $(\text{CH}_3\text{CH})_2\text{NCH}_2$ e $\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{NCH}_2\text{CH}_2$.

[072] "Cianoalquila" denota um grupo alquila substituído com um grupo ciano. Exemplos de "cianoalquila" incluem NCCH_2 , (também referida no presente documento como "cianometila") NCCH_2CH_2 e $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CN})\text{CH}_2$. "Hidroxialquila" denota um grupo alquila substituído com um grupo hidróxi. Exemplos de "hidroxialquila" incluem HOCH_2 , (também referida no presente documento como "hidroximetila") e HOCH_2CH_2 .

[073] "Alquilcarbonila" denota um grupo alquila de cadeia normal ou ramificada ligado a uma porção química de $\text{C}(=\text{O})$. Exemplos de "alquilcarbonila" incluem $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})$ e $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})$. Exemplos de "alcoxycarbonila" incluem $\text{CH}_3\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHOC}(=\text{O})$ e os isômeros pentóxi- ou hexoxycarbonila diferentes. O termo "alquilcarbonilóxi" denota alquila de cadeia normal ou ramificada ligada a uma porção química de $\text{C}(=\text{O})\text{O}$. Exemplos de "alquilcarbonilóxi" incluem $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{O}$ e $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(=\text{O})\text{O}$.

“Alcóxi(tiocarbonila)” denota um grupo alcóxi de cadeia normal ou ramificada ligadas a uma porção química de $C(=S)$. Exemplos de “alcóxi(tiocarbonila)” incluem $CH_3OC(=S)$, $CH_3CH_2CH_2OC(=S)$ e $(CH_3)_2CHOC(=S)$. “(Alquiltio)carbonila” denota um grupo alquiltio de cadeia normal ou ramificada ligado a uma porção química de $C(=O)$. Exemplos de “(alquiltio)carbonila” incluem $CH_3SC(=O)$, $CH_3CH_2CH_2SC(=O)$ e $(CH_3)_2CHSC(=O)$. O termo “alquilcarbonilamino” denota alquila ligada a uma porção química de $C(=O)NH$. Exemplos de “alquilcarbonilamino” incluem $CH_3CH_2C(=O)NH$ e $CH_3CH_2CH_2C(=O)NH$.

[074] O termo “halogênio”, sozinho ou em palavras compostas como “halometila”, “haloalquila”, ou quando usado em descrições, como “alquila substituída com halogênio” inclui flúor, cloro, bromo ou iodo. Ademais, quando usada em palavras compostas como “halometila”, “haloalquila”, ou quando usada em descrições como “alquila substituída com halogênio”, dita metila ou alquila pode ser parcialmente ou totalmente substituída com átomos de halogênio que podem ser iguais ou diferentes. Exemplos de “haloalquila” ou “alquila substituída com halogênio” incluem F_3C , $ClCH_2$, CF_3CH_2 e CF_3CCl_2 . Os termos “haloalcóxi”, “haloalquiltio”, “haloalquilsulfinila” “haloalquilsulfonila” e “halocicloalquila” são definidos analogamente ao termo “haloalquila”. Exemplos de “haloalcóxi” incluem CF_3O , CCl_3CH_2O , $F_2CHCH_2CH_2O$ e CF_3CH_2O . Exemplos de “haloalquiltio” incluem CF_3S , CCl_3S e CF_3CH_2S . Exemplos de “haloalquilsulfinila” incluem $CF_3S(=O)$, $CCl_3S(=O)$, $CF_3CH_2S(=O)$ e $CF_3CF_2S(=O)$. Exemplos de “haloalquilsulfonila” incluem $CF_3S(=O)_2$, $CCl_3S(=O)_2$, $CF_3CH_2S(=O)_2$ e $CF_3CF_2S(=O)_2$. Exemplos de “halocicloalquila” incluem clorociclopropila, fluorociclobutila e clorociclohexila.

[075] O número total de átomos de carbono em um grupo substituinte é indicado pelo prefixo “ C_i-C_j ”, em que i e j são números de 1 a 8. Por exemplo, alquilsulfonila C_1-C_4 designa metilsulfonila através de

butilsulfonila; alcoxialquila C₂ designa CH₃OCH₂; alcoxialquila C₃ designa, por exemplo, CH₃OCH₂CH₂ ou CH₃CH₂OCH₂; e alcoxialquila C₄ designa os vários isômeros de um grupo alquila substituído com um grupo alcóxi que contém um total de quatro átomos de carbono, incluindo os exemplos CH₃CH₂CH₂OCH₂ e CH₃CH₂OCH₂CH₂.

[076] O termo “não substituído” em conexão com um grupo como um anel significa que o grupo não tem quaisquer outros substituintes além de suas uma ou mais ligações ao remanescente da Fórmula **1** ou Fórmula **1A**. O termo “opcionalmente substituído” significa que o número de substituintes pode ser zero. Exceto se indicado o contrário, grupos opcionalmente substituídos podem ser substituídos com tantos substituintes opcionais quanto podem ser acomodados ao trocar um átomo de hidrogênio com um substituinte não hidrogênio em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível. Comumente, o número de substituintes opcionais (quando presentes) se situa na faixa de 1 a 3. Conforme usado no presente documento, o termo “opcionalmente substituído” é usado de modo intercambiável com a expressão “substituído ou não substituído” ou com o termo “(não) substituído.”

[077] O número de substituintes opcionais pode ser restrito por uma limitação expressada. Por exemplo, a expressão “opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel” significa que 0, 1, 2 ou 3 substituintes podem estar presentes (se o número de pontos de conexão potenciais permitir). Similarmente, a expressão “opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel” significa que 0, 1, 2, 3, 4 ou 5 substituintes podem estar presentes, se o número de pontos de conexão disponíveis permitir. Quando uma faixa especificada para o número de substituintes (por exemplo, r sendo um número inteiro de 0 a 4 no Demonstrativo 1) excede o

número de posições disponíveis para substituintes em um anel (por exemplo, apenas 2 posições são disponíveis para $(RV)_r$ em A-11 no Demonstrativo 1), a extremidade superior de fato da faixa é reconhecida por ser o número de posições disponíveis.

[078] Quando um composto é substituído com um substituinte que porta um subscrito que indica o número de ditos substituintes pode exceder 1, sendo ditos substituintes (quando os mesmos excedem 1) independentemente selecionados a partir do grupo de substituintes definidos (por exemplo, $(RV)_r$ em que r é 1, 2, 3 ou 4 no Demonstrativo 1). Quando um grupo variável se mostra como sendo opcionalmente ligado, por exemplo, $(RV)_r$ em que r pode ser 0, então hidrogênio pode estar na posição mesmo se não for citado na definição de grupo variável. Quando uma ou mais posições em um grupo são ditas como sendo “não substituída” ou “insubstituída”, então átomos de hidrogênio são ligados para assumir qualquer valência livre.

[079] Exceto se indicado o contrário, um “anel” como um componente da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** (por exemplo, Q^2) é carbocíclico (por exemplo, fenila) ou heterocíclico (por exemplo, piridinila). O termo “membro do anel” refere-se a um átomo (por exemplo, C, O, N ou S) ou outra porção química (por exemplo, $C(=O)$ ou $C(=S)$) que forma a cadeia principal de um anel.

[080] O termo “não aromático” inclui anéis que são completamente saturados, assim como parcialmente ou completamente insaturados, desde que nenhum dos anéis seja aromático. O termo “aromático” indica que cada um dos átomos de anel de um anel completamente insaturado está essencialmente no mesmo plano e tem uma p -orbital perpendicular ao anel plano, e que elétrons $(4n + 2) \pi$, em que n é um número inteiro positivo, são associados ao anel para concordar com a regra de Hückel. O termo “anel

heterocíclico completamente insaturado” inclui ambos os heterociclos aromático e não aromático completamente insaturados.

[081] Os termos “anel carbocíclico” ou “carbociclo” denota um anel em que os átomos que formam a cadeia principal do anel são selecionados apenas de carbono. Quando um anel carbocíclico completamente insaturado satisfaz a regra de Hückel, então dito anel é também denominado um “anel carbocíclico aromático”. O termo “anel carbocíclico saturado” refere-se a um anel que tem uma cadeia principal que consiste em átomos de carbono ligados entre si por ligações simples; exceto se especificado o contrário, as valências de carbono remanescentes são ocupadas por átomos de hidrogênio.

[082] Os termos “anel heterocíclico” ou “heterociclo” denota anéis nos quais pelo menos um átomo que forma a cadeia principal do anel não é carbono (por exemplo, N, O ou S). Tipicamente, um anel heterocíclico contém não mais do que 3 N átomos, não mais do que 2 O átomos e não mais do que 2 S átomos. Exceto se indicado o contrário, um anel heterocíclico pode ser um anel saturado, parcialmente insaturado ou completamente insaturado. Quando um anel heterocíclico completamente insaturado satisfaz a regra de Hückel, então dito anel é também denominado um “anel heteroaromático” ou “anel heterocíclico aromático”. Exceto se indicado o contrário, anéis heterocíclicos podem ser ligados através de qualquer carbono ou nitrogênio disponível através da troca de um hidrogênio no dito carbono ou nitrogênio.

[083] No contexto da presente invenção, quando uma instância de Q¹ ou Q² compreende uma fenila ou um anel heterocíclico completamente insaturado com 6 membros, as posições orto, meta e para de cada anel é relacionada à conexão do anel em relação ao remanescente da Fórmula 1.

[084] Conforme notado acima, Q¹ e Q² podem ser, entre outros, fenila opcionalmente substituída com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}. Nas circunstâncias em que uma instância de Q¹

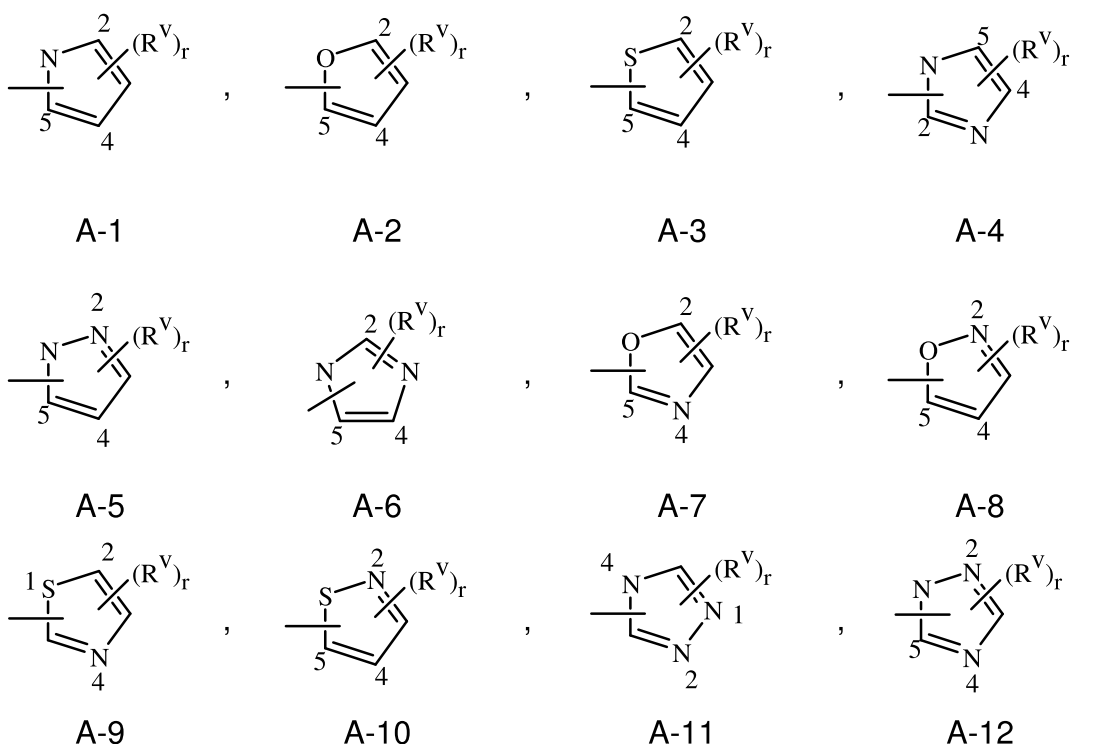
ou Q² compreende um anel de fenila substituído com 4 ou menos substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}, então átomos de hidrogênio são ligados para assumir qualquer valência livre.

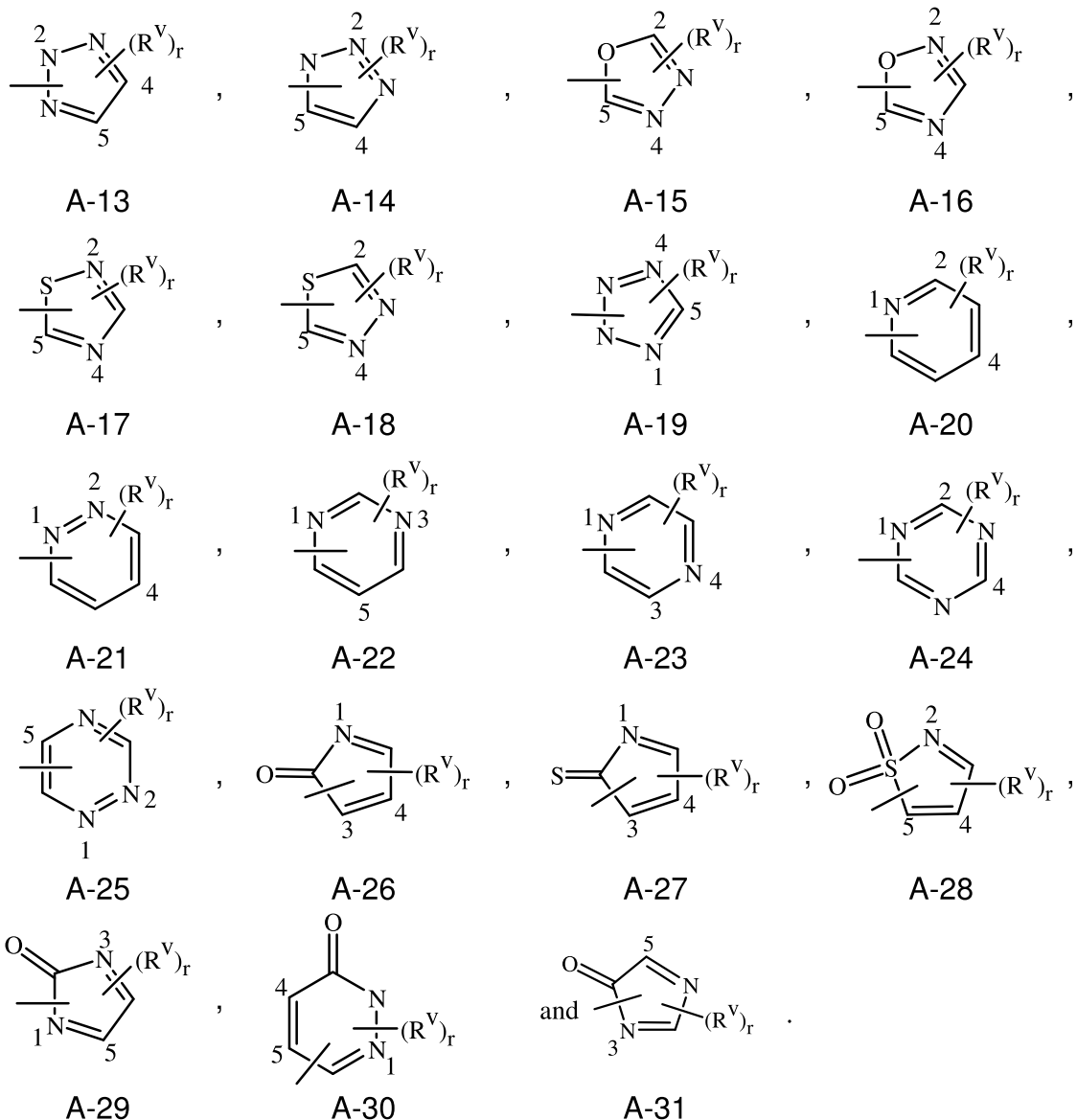
[085] Conforme notado acima, Q² ligado à Fórmula **1** ou Fórmula **1A** é, entre outros, um anel heterocíclico completamente insaturado com 5 a 6 membros, em que cada anel contém membros do anel selecionados a partir de átomos de carbono e até 3 heteroátomos independentemente selecionados a partir de até 2 átomos de O, até 2 átomos de S e até 3 átomos de N, em que até 2 átomos de carbono membros do anel são independentemente selecionados a partir de C(=O) e C(=S), sendo cada anel opcionalmente substituído com até 5 substituintes independentemente selecionados a partir de qualquer substituinte, conforme definido na Descrição Resumida da invenção para Q² (isto é, R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel). Como os substituintes são opcionais, 0 a 5 substituintes podem estar presentes, limitados apenas pelo número de pontos disponíveis de ligação. Nessa definição, os membros do anel selecionados a partir de até 2 átomos de O, até 2 átomos de S e até 3 átomos de N são opcionais, desde que pelo menos um membro do anel não seja carbono (por exemplo, N, O ou S). Os átomos de nitrogênio membros do anel podem ser oxidados como *N*-óxidos, visto que os compostos em relação à Fórmula **1** ou Fórmula **1A** também incluem derivados de *N*-óxido. Os até 2 átomos de carbono membros do anel selecionados a partir de C(=O) e C(=S) são em adição aos até 3 heteroátomos selecionados a partir de até 2 átomos de O, até 2 átomos de S e até 3 átomos de N. Exemplos de um anel heterocíclico completamente insaturado com 5 a 6 membros incluem os anéis A-1 até A-31 ilustrados no Demonstrativo 1. A variável R^V, no Demonstrativo 1, é qualquer substituinte, conforme definido na Descrição Resumida da invenção para Q² (isto é, R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em

átomos de nitrogênio membros do anel) e r é um número inteiro de 0 a 4, limitado pelo número de disponíveis posições em cada anel retratado.

[086] Embora grupos R^V sejam mostrados nas estruturas A-1 até A-31, é notado que os mesmos não precisam estar presentes, visto que são substituintes opcionais. Os átomos de nitrogênio que exigem substituição para preencher sua valência são substituídos com H ou R^V . Note-se que, quando o ponto de ligação entre $(R^V)_r$ e o anel retratado é ilustrado como flutuante, $(R^V)_r$ pode ser ligado em qualquer átomo de carbono ou nitrogênio disponível do anel retratado. Note que, quando o ponto de ligação do anel retratado em relação ao remanescente da Fórmula 1 ou 1A é ilustrado como flutuante, o anel pode ser ligado no remanescente da Fórmula 1 ou 1A através de qualquer carbono ou nitrogênio disponível do anel retratado através da troca de um átomo de hidrogênio.

DEMONSTRATIVO 1





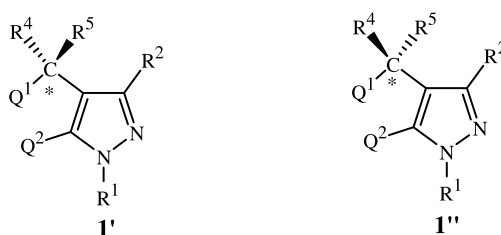
[087] Uma ampla variedade de métodos sintéticos é conhecida na técnica para permitir a preparação de anéis heterocíclicos aromáticos; para revisões extensivas, consulte o conjunto de oito volumes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, A. R. Katritzky e C. W. Rees editores-chefes, Pergamon Press, Oxford, 1984 e o conjunto de doze volumes de *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, A. R. Katritzky, C. W. Rees e E. F. V. Scriven editores-chefes, Pergamon Press, Oxford, 1996.

[088] Os compostos desta invenção podem existir como um ou mais estereoisômeros. Os vários estereoisômeros incluem enantiômeros,

diastereômeros, atropisômeros e isômeros geométricos. Um indivíduo versado na técnica irá apreciar que um estereoisômero pode ser mais ativo e/ou pode demonstrar efeitos benéficos quando enriquecidos em relação ao(s) outro(s) estereoisômero(s) ou quando separados do(s) outro(s) estereoisômero(s). Adicionalmente, o versado na técnica sabe como separar, enriquecer e/ou preparar seletivamente os ditos estereoisômeros. Os compostos da invenção podem estar presentes como uma mistura de estereoisômeros, estereoisômeros individuais ou como uma forma visualmente ativa. São destacados os atropisômeros, que são conformações estereoisoméricas de uma molécula que ocorrem quando a rotação em torno de uma ligação única é restrita de modo que a interconversão é lenta o suficiente para permitir a separação. A rotação restrita de uma ou mais ligações é um resultado de interação estérica com outras partes da molécula. Na presente invenção, compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** podem exibir atropisomerismo quando a barreira energética para liberar a rotação em torno de uma ligação assimétrica única é alta o suficiente para que a separação de isômeros seja possível. O atropisomerismo é definido por existir onde os isômeros têm uma meia-vida de pelo menos 1.000 segundos, que é uma barreira energética livre de pelo menos cerca de 22,3 kcal mol⁻¹ em cerca de 20°C (Oki, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 14, John Wiley & Sons, Inc., 1983). Um indivíduo versado na técnica entenderá que um atropisômero pode ser mais ativo e/ou pode exibir efeitos benéficos quando enriquecido em relação ao outro atropisômero, ou quando separado do outro atropisômero. Adicionalmente, o versado na técnica sabe como separar, enriquecer e/ou preparar seletivamente os ditos atropisômeros. Uma descrição adicional de atropisômeros pode ser encontrada em March, *Advanced Organic Chemistry*, 101 a 102, 4^a Ed. 1992; Oki, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 14, John Wiley & Sons, Inc., 1983 e Gawronski et al, *Chirality* **2002**, 14, 689 a 702. Esta invenção inclui compostos que são

enriquecidos em comparação à mistura racêmica em um atropisômero da Fórmula **1** ou Fórmula **1A**. Também são incluídos os atropisômeros essencialmente puros de compostos da Fórmula **1** ou Fórmula **1A**.

[089] Também são destacados enantiômeros da Fórmula **1** e Fórmula **1A**. Por exemplo, dois possíveis enantiômeros da Fórmula **1** são retratados abaixo como Fórmula **1'** e Fórmula **1''**, em que o centro quiral é identificado com um asterisco (*) e os substituintes R⁴ e R⁵ são não idênticos.



[090] As retratações moleculares desenhadas no presente documento seguem convenções padrões para retratar estereoquímica. Para indicar a estereoconfiguração, ligações que elevam do plano do desenho e em direção ao observador são denotadas por bordas sólidas, em que a extremidade ampla da borda é ligada ao átomo que eleva do plano do desenho em direção ao observador. Ligações que seguem abaixo do plano do desenho e para longe do observador são denotadas por bordas tracejadas, em que a extremidade estreita da borda é ligada ao átomo mais distante do observador. Linhas de largura constante indicam ligações com uma direção oposta ou neutra em relação às ligações mostradas com bordas sólidas ou tracejadas; as linhas de largura constante também retratam ligações em moléculas ou partes de moléculas nas quais nenhuma estereoconfiguração particular se destina a ser especificada.

[091] Esta invenção compreende misturas racêmicas, por exemplo, quantidades iguais dos enantiômeros das Fórmulas **1'** e **1''**. Além disso, essa invenção inclui compostos que são enriquecidos em comparação à mistura racêmica em um enantiômero da Fórmula **1** ou **1A**. Também são

incluídos os enantiômeros essencialmente puros dos compostos da Fórmula **1** ou **1A**, por exemplo, Fórmula **1'** e Fórmula **1''**.

[092] Quando enantiomericamente enriquecido, um enantiômero está presente em quantidades maiores do que o outro, e a extensão do enriquecimento pode ser definida por uma expressão de excesso enantiomérico (“ee”), que é definido como $(2x-1) \cdot 100\%$, em que x é a fração molar do enantiômero dominante na mistura (por exemplo, um ee de 20% corresponde a uma razão de 60:40 de enantiômeros).

[093] São destacadas composições desta invenção que tem pelo menos um excesso enantiomérico de 50%, ou pelo menos 75%, ou pelo menos 90%, ou pelo menos 94% de um isômero. São particularmente destacadas realizações enantiomericamente puras.

[094] Os compostos da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** podem compreender centros quirais adicionais. Por exemplo, substituintes como R^{3a} podem, os próprios, conter centros quirais.

[095] Um indivíduo versado na técnica reconhecerá que, visto que, no ambiente e em condições fisiológicas, sais de compostos químicos estão em equilíbrio com suas formas não sal correspondentes, sais compartilham a utilidade biológica das formas não sal. Assim, uma ampla variedade de sais dos compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** são úteis para o controle de doenças de planta causadas por patógenos de planta fúngicos (isto é, são agricolamente adequadas). Os sais dos compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** incluem sais de adição ácida com ácidos inorgânicos ou orgânicos como ácidos hidrobromídicos, clorídricos, nítricos, fosfóricos, sulfúricos, acéticos, butíricos, fumáricos, lácticos, maleicos, malônicos, oxálicos, propiônicos, salicílicos, tartáricos, 4-toluenossulfônicos ou valéricos.

[096] Os compostos selecionados a partir de Fórmula **1** ou Fórmula **1A**, estereoisômeros, *N*-óxidos, e sais dos mesmos, tipicamente

existem em mais do que uma forma, portanto a Fórmula **1** e Fórmula **1A** incluem todas as formas cristalinas e não cristalinas dos compostos que a Fórmula **1** e Fórmula **1A** representam. Formas não cristalinas incluem realizações que são sólidas, como ceras e gomas, assim como realizações que são líquidas, como soluções e materiais fundidos. Formas cristalinas incluem realizações que representam essencialmente um único tipo de cristal e realizações que representam uma mistura de polimorfos (isto é, diferentes tipos cristalinos). O termo "polimorfo" refere-se a uma forma cristalina em particular de um composto químico que pode cristalizar em diferentes formas cristalinas, essas formas têm diferentes disposições e/ou conformações das moléculas na retícula de cristal. Embora polimorfos possam ter a mesma composição química, os mesmos também pode diferir na composição devido à presença ou ausência de água cocrystalizada ou outras moléculas, que podem ser ligadas de maneira fraca ou forte na retícula. Polimorfos podem diferir em tais propriedades químicas, físicas e biológicas, como formato do cristal, densidade, dureza, cor, estabilidade química, ponto de fusão, higroscopicidade, suspensibilidade, taxa de dissolução e disponibilidade biológica. Um indivíduo versado na técnica entenderá que um polimorfo de um composto representado pela Fórmula **1** ou Fórmula **1A** pode exibir efeitos benéficos (por exemplo, adequação para preparação de formulações úteis, desempenho biológico aprimorado) em relação a outro polimorfo ou uma mistura de polimorfos do mesmo composto representado pela Fórmula **1** ou Fórmula **1A**. A preparação e isolamento de um polimorfo particular de um composto representado pela Fórmula **1** ou Fórmula **1A** podem ser alcançados por métodos conhecidos àqueles versados na técnica incluindo, por exemplo, cristalização com o uso de solventes e temperaturas selecionados.

[097] As realizações da presente invenção, conforme descrito na Descrição Resumida da invenção incluem aquelas descritas abaixo. Nas

Realizações a seguir, a Fórmula 1 inclui estereoisômeros, *N*-óxidos e sais dos mesmos, e a referência a “um composto da Fórmula 1” inclui as definições de substituintes especificadas na Descrição Resumida da invenção, exceto se adicionalmente definido nas Realizações.

[098] Realização 1. Um composto da Fórmula 1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[099] Realização 2. Um composto da Realização 1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0100] Realização 3. Um composto da Realização 1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 substituinte independentemente selecionado a partir de R^{3a}.

[0101] Realização 4. Um composto da Realização 1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0102] Realização 5. Um composto da Realização 1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0103] Realização 6. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 5 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com pelo menos um R^{3a} substituinte ligado em uma posição orto (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0104] Realização 6a. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 6 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em uma posição orto e na posição para (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0105] Realização 6b. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 6 em que Q^1 é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em ambas as posições orto (em relação à conexão do anel de Q^1 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0106] Realização 6c. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 6 em que Q^1 é um anel de fenila substituído com três substituintes de R^{3a} ligados em ambas as posições orto e posição para (em relação à conexão do anel de Q^1 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0107] Realização 7. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 6c em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel de pirazolila, imidazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel.

[0108] Realização 8. Um composto da Realização 7 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel de pirazolila, imidazolila ou piridinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel.

[0109] Realização 9. Um composto da Realização 8 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0110] Realização 9a. Um composto da Realização 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0111] Realização 9b. Um composto da Realização 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 substituinte independentemente selecionado a partir de R^{3a} .

[0112] Realização 9c. Um composto da Realização 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0113] Realização 9d. Um composto da Realização 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0114] Realização 9e. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em uma posição orto e posição para (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0115] Realização 9f. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em ambas as posições orto (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0116] Realização 9g. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 9 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com três substituintes de R^{3a} ligados em ambas a posição orto e posição para (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0117] Realização 10. Um composto da Realização 8 em que Q^2 é um anel de piridinila opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0118] Realização 11. Um composto da Realização 10 em que Q^2 é um anel de piridinila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0119] Realização 12. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 11 em que quando Q^2 é um anel heterocíclico completamente insaturado com 6 membros (por exemplo, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila), então Q^2 é substituído com pelo menos um substituinte de R^{3a} ligado em uma posição orto (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula 1).

[0120] Realização 13. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 12 em que quando Q^1 e Q^2 são, cada um, uma fenila substituída com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 2 a 3 substituintes e o anel é substituído com 1 a 3 substituintes.

[0121] Realização 14. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 12 em que, quando Q^1 e Q^2 são, cada um, um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro anel é substituído com 1 a 2 substituintes.

[0122] Realização 14a. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 12 em que, quando Q^1 e Q^2 são, cada um, um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 3 substituintes e o outro anel substituído com 2 substituintes.

[0123] Realização 14b. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 12 em que Q^1 e Q^2 são ambos um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0124] Realização 15. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 14b em que R^1 é alquila C_1 - C_2 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$ ou ciclopropila.

[0125] Realização 16. Um composto da Realização 15 em que R^1 é metila, $-\text{CH}_2\text{F}$ ou $-\text{CH}_2\text{Cl}$.

[0126] Realização 17. Um composto da Realização 16 em que R^1 é metila.

[0127] Realização 18. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 17 em que R^2 é H, halogênio, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquenila $\text{C}_2\text{-C}_4$, halometila, cianometila, hidroximetila, alcoxialquila $\text{C}_2\text{-C}_3$, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ ou haloalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.

[0128] Realização 18a. Um composto da Realização 18 em que R^2 é halogênio, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$, halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$ ou haloalcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.

[0129] Realização 18b. Um composto da Realização 18a em que R^2 é halogênio, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$, halometila, cianometila, hidroximetila ou metóxi.

[0130] Realização 19. Um composto da Realização 18b em que R^2 é halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi.

[0131] Realização 20. Um composto da Realização 19 em que R^2 é Br, Cl, F, ciano, metila ou metóxi.

[0132] Realização 20a. Um composto da Realização 20 em que R^2 é Br, Cl, metila ou metóxi.

[0133] Realização 20b. Um composto da Realização 20a em que R^2 é Br, Cl ou metóxi.

[0134] Realização 21. Um composto da Realização 20a em que R^2 é metila.

[0135] Realização 22. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 21 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, alquila $\text{C}_1\text{-C}_2$, haloalquila $\text{C}_1\text{-C}_2$, ciclopropila, alcóxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquiltio $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_2\text{-C}_3$ alquilcarbonila ou $-\text{U-V-T}$.

[0136] Realização 23. Um composto da Realização 22 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila, ciclopropila, metóxi, metiltio, metilcarbonila ou -U-V-T.

[0137] Realização 24. Um composto da Realização 23 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi.

[0138] Realização 25. Um composto da Realização 24 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano ou metóxi.

[0139] Realização 26. Um composto da Realização 25 em que cada R^{3a} é independentemente Br, Cl, F, ciano ou metóxi.

[0140] Realização 27. Um composto da Realização 26 em que cada R^{3a} é independentemente Cl ou F.

[0141] Realização 28. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 27 em que cada U é independentemente O, N(R^{10}) ou uma ligação direta.

[0142] Realização 29. Um composto da Realização 28 em que cada R^{10} é independentemente H ou metila.

[0143] Realização 30. Um composto da Realização 28 em que cada U é independentemente O, NH ou uma ligação direta.

[0144] Realização 31. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 30 em que cada V é independentemente alquilenos C_1-C_4 , em que até 1 átomo de carbono é selecionado a partir de $C(=O)$.

[0145] Realização 32. Um composto da Realização 31 em que cada V é independentemente alquilenos C_1-C_3 .

[0146] Realização 33. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 32 em que cada T é independentemente N(R^{11a})(R^{11b}) ou OR¹².

[0147] Realização 34. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 33 em que cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 .

[0148] Realização 35. Um composto da Realização 34 em que cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H ou metila.

[0149] Realização 36. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 35 em que cada R^{12} é independentemente H, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 .

[0150] Realização 37. Um composto da Realização 36 em que cada R^{12} é independentemente H, metila ou halometila.

[0151] Realização 38. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 37 em que cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C_1-C_2 , ciclopropila ou alcóxialquila C_2-C_3 .

[0152] Realização 39. Um composto da Realização 38 em que cada R^{3b} é metila.

[0153] Realização 40. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 39 em que R^4 é halogênio ou $-SC\equiv N$.

[0154] Realização 41. Um composto da Realização 40 em que R^4 é $-SC\equiv N$.

[0155] Realização 42. Um composto da Realização 40 em que R^4 é halogênio.

[0156] Realização 43. Um composto da Realização 42 em que R^4 é Br, Cl ou F.

[0157] Realização 44. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 39 em que R^4 é $-OR^7$.

[0158] Realização 45. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 44 em que R^4 é Br, Cl, F, $-OR^7$ ou $-SC\equiv N$.

[0159] Realização 46. Um composto da Realização 45 em que R^4 é Br, Cl, F ou $-OR^7$.

[0160] Realização 47. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 46 em que R^5 é H ou metila.

[0161] Realização 48. Um composto da Realização 47 em que R^5 é H.

[0162] Realização 49. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 48 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_6 , haloalquila C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila C_2-C_3 , alcoxialquila C_2-C_6 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0163] Realização 50. Um composto da Realização 49 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila C_2-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0164] Realização 51. Um composto da Realização 50 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0165] Realização 52. Um composto da Realização 51 em que R^7 é H, metila ou $-C(=W)R^9$.

[0166] Realização 53. Um composto da Realização 52 em que R^7 é H ou metila.

[0167] Realização 54. Um composto da Realização 53 em que R^7 é H.

[0168] Realização 55. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 54 em que R^9 é metila ou metóxi.

[0169] Realização 56. Um composto da Realização 55 em que R^9 é metila.

[0170] Realização 57. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 56 em que W é O.

[0171] Realização 58. Um composto da Fórmula 1 ou qualquer uma das Realizações 1 até 57 em que M^1 é Na ou K.

[0172] Realização 59. Um composto da Realização 58 em que M^1 é Na.

[0173] As Realizações desta invenção, incluindo as Realizações 1 a 59 acima, assim como quaisquer outras realizações descritas no presente documento, podem ser combinadas de qualquer maneira, e as descrições de variáveis nas realizações pertencem não apenas aos compostos da Fórmula 1, mas também aos compostos de partida e compostos intermediários úteis para preparar os compostos da Fórmula 1. Além disso, as realizações desta invenção, incluindo as Realizações 1 a 59 acima, assim como quaisquer outras realizações descritas no presente documento, e qualquer combinação das mesmas, pertence às composições e métodos da presente invenção.

[0174] As combinações das Realizações 1 a 59 são ilustradas por:

[0175] Realização A. Um composto da Fórmula 1 em que

[0176] Q^1 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ;

[0177] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel de pirazolila, imidazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[0178] R^1 é alquila C_1-C_2 , $-CH_2F$, $-CH_2Cl$ ou ciclopropila;

[0179] R^2 é H, halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , alquenila C_2-C_4 , halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxialquila C_2-C_3 , alcóxi C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2 ;

[0180] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , haloalquila C_1-C_2 , ciclopropila, alcóxi C_1-C_2 , alquiltio C_2-C_3 , C_2-C_3 alquilcarbonila ou -U-V-T;

[0181] cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C_1-C_2 , ciclopropila ou alcoxialquila C_2-C_3 ;

[0182] R^4 é Br, Cl, F, $-OR^7$ ou $-SC\equiv N$;

[0183] R^5 é H ou metila;

[0184] R^7 é H, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_6 , haloalquila C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila C_2-C_3 , alcoxialquila C_2-C_6 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$;

[0185] R^9 é metila ou metóxi;

[0186] cada U é independentemente O, $N(R^{10})$ ou uma ligação direta;

[0187] cada R^{10} é independentemente H ou metila;

[0188] cada V é independentemente alquilenos C_1-C_3 , em que até 1 átomo de carbono é selecionado a partir de $C(=O)$;

[0189] cada T é independentemente $N(R^{11a})(R^{11b})$ ou OR^{12} ;

[0190] cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H ou metila;

[0191] cada R^{12} é independentemente H, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

[0192] W é O; e

[0193] M^1 é Na ou K.

[0194] Realização B. Um composto da Realização A em que

[0195] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel de pirazolila, imidazolila ou anel de piridinila, cada um opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[0196] R^1 é metila, $-CH_2F$ ou $-CH_2Cl$;

[0197] R^2 é halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxi C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2 ;

[0198] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila, ciclopropila, metóxi, metiltio, metilcarbonila ou -U-V-T;

[0199] cada R^{3b} é metila;

[0200] R^4 é Br, Cl, F ou $-OR^7$;

[0201] R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$;

[0202] cada U é independentemente O, NH ou uma ligação direta;

[0203] cada V é alquilenos C_1-C_3 ; e

[0204] cada R^{12} é independentemente H, metila ou halometila.

[0205] Realização C. Um composto da Realização B em que

[0206] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ;

[0207] R^1 é metila;

[0208] R^2 é halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi;

[0209] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi;

[0210] R^4 é $-OR^7$;

[0211] R^5 é H;

[0212] R^7 é H, metila ou $-C(=W)R^9$; e

[0213] R^9 é metila.

[0214] Realização D. Um composto da Realização C em que

[0215] R^2 é Br, Cl, metila ou metóxi;

[0216] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano ou metóxi; e

[0217] R^7 é H.

[0218] Realização E. Um composto da Realização D em que

[0219] R² metila;

[0220] cada R^{3a} é independentemente Br, Cl, F, ciano ou metóxi;

e

[0221] um dentre Q¹ e Q² é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro de Q¹ e Q² é substituído com 1 a 2 substituintes.

[0222] Realizações específicas incluem compostos da Fórmula 1 selecionados a partir do grupo que consiste em:

[0223] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0224] (*α S*)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0225] (*α R*)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0226] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0227] (*α S*)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0228] (*α R*)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0229] α ,5-bis(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0230] 5-(2-bromofenil)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0231] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0232] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0233] α -(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0234] α -(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0235] 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0236] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0237] 5-(2,4-diclorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0238] 5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0239] α -(2,4-difluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0240] 4-[4-[(2,4-difluorofenil)hidroximetil]-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il]-3,5-difluorobenzonitrila;

[0241] 5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,4-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0242] 5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0243] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil- α -(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0244] 5-(2-bromo-4-fluorofenil)-1,3-dimetil- α -(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0245] 5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0246] 3-bromo- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0247] 3-cloro- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0248] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0249] α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0250] 5-(2,6-difluorofenil)- α -(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metóxi-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0251] α -(2-cloro-4-metoxifenil)-5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0252] 5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi- α -(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0253] 5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2-cloro-4-metoxifenil)-3-metóxi-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0254] 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)- α -(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0255] 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)- α -(2-fluoro-4-metoxifenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

[0256] 3-cloro- α -(2-cloro-4-metoxifenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol; e

[0257] 3-bromo-5-(2,6-difluorofenil)- α -(4-metóxi-2-metilfenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-metanol.

[0258] Conforme notado na Descrição Resumida da invenção, essa invenção é também direcionada a um composto da Fórmula **1A**. As Realizações da Fórmula **1A** incluem aquelas descritas na Descrição Resumida da invenção, assim como as Realizações abaixo. Nas Realizações a seguir, a Fórmula **1A** inclui estereoisômeros, *N*-óxidos e sais dos mesmos, e a referência a “um composto da Fórmula **1A**” inclui as definições de substituintes

especificadas na Descrição Resumida da invenção, exceto se adicionalmente definidas nas Realizações.

[0259] Realização A1. Um composto da Fórmula **1A** em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0260] Realização A2. Um composto da Realização A1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0261] Realização A3. Um composto da Realização A1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 substituinte independentemente selecionado a partir de R^{3a}.

[0262] Realização A4. Um composto da Realização A1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0263] Realização A5. Um composto da Realização A1 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com 3 substituintes selecionados a partir de R^{3a}.

[0264] Realização A6. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A5 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com pelo menos um substituinte de R^{3a} ligado em uma posição orto (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0265] Realização A7. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A6 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em uma posição orto e posição para (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0266] Realização A8. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A6 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em ambas as posições orto (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

Realização A9. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A6 em que Q¹ é um anel de fenila substituído com três substituintes de R^{3a} ligados em ambas a posição orto e a posição para (em relação à conexão do anel de Q¹ relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0267] Realização A10. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A9 em que Q² é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}; ou um anel de pirazolila, imidazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel.

[0268] Realização A11. Um composto da Realização A10 em que Q² é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}; ou um anel de pirazolila, imidazolila ou piridinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel.

[0269] Realização A12. Um composto da Realização A11 em que Q² é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0270] Realização A13. Um composto da Realização A12 em que Q² é um anel de fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}.

[0271] Realização A14. Um composto da Realização A13 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 substituinte independentemente selecionado a partir de R^{3a} .

[0272] Realização A15. Um composto da Realização A13 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0273] Realização A16. Um composto da Realização A13 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0274] Realização A17. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A16 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em uma posição orto e a posição para (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0275] Realização A18. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A17 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com dois substituintes de R^{3a} ligados em ambas as posições orto (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0276] Realização A19. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A18 em que Q^2 é um anel de fenila substituído com três substituintes de R^{3a} ligados em ambas a posição orto e posição para (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0277] Realização A20. Um composto da Realização A11 em que Q^2 é um anel de piridinila opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0278] Realização A21. Um composto da Realização A20 em que Q^2 é um anel de piridinila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0279] Realização A22. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A21 em que quando Q^2 é um anel heterocíclico completamente insaturado com 6 membros (por exemplo, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila), então Q^2 é substituído com pelo menos um substituinte de R^{3a} ligado em uma posição orto (em relação à conexão do anel de Q^2 relacionado ao remanescente da Fórmula **1A**).

[0280] Realização A23. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A22 em que, quando Q^1 e Q^2 são, cada um, um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro anel substituído com 1 a 3 substituintes.

[0281] Realização A24. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A23 em que, quando Q^1 e Q^2 são, cada um, um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro anel é substituído com 1 a 2 substituintes.

[0282] Realização A25. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A24 em que, quando Q^1 e Q^2 são, cada um, um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então um anel é substituído com 3 substituintes e o outro anel é substituído com 2 substituintes.

[0283] Realização A26. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A25 em que Q^1 e Q^2 são ambos um anel de fenila substituído com 2 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} .

[0284] Realização A27. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A26 em que X é O, S, N(R⁶) ou C(=O).

[0285] Realização A28. Um composto da Realização A27 em que X é O, NH ou C(=O).

[0286] Realização A29. Um composto da Realização A27 em que X é N(R⁶).

[0287] Realização A29a. Um composto da Realização A29 em que X é NH.

[0288] Realização A30. Um composto da Realização A28 em que X é O.

[0289] Realização A31. Um composto da Realização A28 em que X é C(=O).

[0290] Realização A32. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A31 em que R¹ é alquila C₁-C₂, -CH₂F, -CH₂Cl ou ciclopropila.

[0291] Realização A33. Um composto da Realização A32 em que R¹ é metila, -CH₂F ou -CH₂Cl.

[0292] Realização A34. Um composto da Realização A33 em que R¹ é metila.

[0293] Realização A35. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A34 em que R² é H, halogênio, ciano, alquila C₁-C₂, alquenila C₂-C₄, halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxialquila C₂-C₃, alcóxi C₁-C₂ ou haloalcóxi C₁-C₂.

[0294] Realização A36. Um composto da Realização A35 em que R² é halogênio, ciano, alquila C₁-C₂, halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxi C₁-C₂ ou haloalcóxi C₁-C₂.

[0295] Realização A37. Um composto da Realização A36 em que R^2 é halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , halometila, cianometila, hidroximetila ou metóxi.

[0296] Realização A38. Um composto da Realização A37 em que R^2 é halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi.

[0297] Realização A39. Um composto da Realização A38 em que R^2 é Br, Cl, F, ciano, metila ou metóxi.

[0298] Realização A40. Um composto da Realização A39 em que R^2 é Br, Cl, metila ou metóxi.

[0299] Realização A41. Um composto da Realização A40 em que R^2 é metila.

[0300] Realização A42. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A41, em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , haloalquila C_1-C_2 , ciclopropila, alcóxi C_1-C_2 , alquiltio C_2-C_3 , alquilcarbonila C_2-C_3 ou -U-V-T.

[0301] Realização A43. Um composto da Realização A42 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila, ciclopropila, metóxi, metiltio, metilcarbonila ou -U-V-T.

[0302] Realização A44. Um composto da Realização A43 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi.

[0303] Realização A45. Um composto da Realização A44 em que cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano ou metóxi.

[0304] Realização A46. Um composto da Realização A45 em que cada R^{3a} é independentemente Br, Cl, F, ciano ou metóxi.

[0305] Realização A47. Um composto da Realização A46 em que cada R^{3a} é independentemente Cl ou F.

[0306] Realização A48. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A47, em que cada U é independentemente O, N(R¹⁰) ou uma ligação direta.

[0307] Realização A49. Um composto da Realização A48 em que cada R¹⁰ é independentemente H ou metila.

[0308] Realização A50. Um composto da Realização A48 em que cada U é independentemente O, NH ou uma ligação direta.

[0309] Realização A51. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A50, em que cada V é independentemente alquilenos C₁-C₄, em que até 1 átomo de carbono é selecionado a partir de C(=O).

[0310] Realização A52. Um composto da Realização A51 em que cada V é independentemente alquilenos C₁-C₃.

[0311] Realização A53. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A52 em que cada T é independentemente N(R^{11a})(R^{11b}) ou OR¹².

[0312] Realização A54. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A53 em que cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H, alquila C₁-C₆ ou haloalquila C₁-C₆.

[0313] Realização A55. Um composto da Realização A54 em que cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H ou metila.

[0314] Realização A56. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A55, em que cada R¹² é independentemente H, alquila C₁-C₆ ou haloalquila C₁-C₆.

[0315] Realização A57. Um composto Realização A56 em que cada R¹² é independentemente H, metila ou halometila.

[0316] Realização A58. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A57 em que cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C_1-C_2 , ciclopropila ou alcóxialquila C_2-C_3 .

[0317] Realização A59. Um composto da Realização A58 em que cada R^{3b} é metila.

[0318] Realização A60. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A59, em que R^6 é H, hidróxi, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , alcóxialquila C_2-C_3 , $-CH(=O)$, $-OR^7$, $-OS(=O)_2M^1$, $-S(=O)_nR^8$ ou $-C(=W)R^9$.

[0319] Realização A61. Um composto da Realização A60 em que R^6 é H, metila, halometila ou $-OR^7$.

[0320] Realização A62. Um composto da Realização A61 em que R^6 é H.

[0321] Realização A63. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A62 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , alquenila C_2-C_6 , haloalquila C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila C_2-C_3 , alcóxialquila C_2-C_6 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0322] Realização A64. Um composto da Realização A63 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila C_2-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0323] Realização A65. Um composto da Realização A64 em que R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

[0324] Realização A66. Um composto da Realização A65 em que R^7 é H, metila ou $-C(=W)R^9$.

[0325] Realização A67. Um composto da Realização A66 em que R^7 é H ou metila.

[0326] Realização A68. Um composto da Realização A67 em que R^7 é H.

[0327] Realização A69. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A68, em que R⁸ é metila.

[0328] Realização A70. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A69 em que R⁹ é metila ou metóxi.

[0329] Realização A71. Um composto da Realização A70 em que R⁹ é metila.

[0330] Realização A72. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A72 em que W é O.

[0331] Realização A73. Um composto da Fórmula **1A** ou qualquer uma das Realizações A1 até A72 em que M¹ é Na ou K.

[0332] Realização A74. Um composto da Realização A73 em que M¹ é Na.

[0333] As Realizações desta invenção, incluindo as Realizações A1 a A74 acima, assim como quaisquer outras realizações descritas no presente documento, podem ser combinadas em qualquer modo, e as descrições das variáveis nas realizações pertencem não apenas aos compostos da Fórmula **1A**, mas também aos compostos de partida e compostos intermediários úteis para preparar os compostos da Fórmula **1A**. Além disso, as realizações desta invenção, incluindo as Realizações A1 a A74 acima, assim como quaisquer outras realizações descritas no presente documento, e qualquer combinação das mesmas, pertencem às composições e métodos da presente invenção.

[0334] As combinações das Realizações A1 a A74 são ilustradas por:

[0335] Realização F. Um composto da Fórmula **1A** em que

[0336] Q¹ é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a};

[0337] Q² é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a}; ou um anel de pirazolila, imidazolila, piridinila, piridazinila, pirazinila ou pirimidinila, sendo cada anel opcionalmente substituído com até 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[0338] X é O, S, N(R⁶) ou C(=O);

[0339] R¹ é alquila C₁-C₂, -CH₂F, -CH₂Cl ou ciclopropila;

[0340] R² é H, halogênio, ciano, alquila C₁-C₂, alquenila C₂-C₄, halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxialquila C₂-C₃, alcóxi C₁-C₂ ou haloalcóxi C₁-C₂;

[0341] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, alquila C₁-C₂, haloalquila C₁-C₂, ciclopropila, alcóxi C₁-C₂, alquiltio C₂-C₃, alquilcarbonila C₂-C₃ ou -U-V-T;

[0342] cada R^{3b} é independentemente ciano, alquila C₁-C₂, ciclopropila ou alcóxialquila C₂-C₃;

[0343] R⁶ é H, hidróxi, -CH(=O), alquila C₁-C₃, haloalquila C₁-C₃, alcóxialquila C₂-C₃, -OR⁷, -S(=O)₂OM¹, -S(=O)_nR⁸ ou -C(=W)R⁹;

[0344] R⁷ é H, alquila C₁-C₃, alquenila C₂-C₆, haloalquila C₁-C₃, ciclopropila, cianoalquila C₂-C₃, alcóxialquila C₂-C₆, -S(=O)₂OM¹ ou -C(=W)R⁹;

[0345] R⁸ é metila;

[0346] R⁹ é metila ou metóxi;

[0347] cada U é independentemente O, N(R¹⁰) ou uma ligação direta;

[0348] cada R¹⁰ é independentemente H ou metila;

[0349] cada V é independentemente alquilenos C₁-C₃, em que até 1 átomo de carbono é selecionado a partir de C(=O);

[0350] cada T é independentemente N(R^{11a})(R^{11b}) ou OR¹²;

[0351] cada R^{11a} e R^{11b} é independentemente H ou metila;

[0352] cada R^{12} é independentemente H, alquila C_1-C_6 ou haloalquila C_1-C_6 ;

[0353] W é O; e

[0354] M^1 é Na ou K.

[0355] Realização G. Um composto da Realização F em que

[0356] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ; ou um anel de pirazolila, imidazolila ou piridinila, sendo cada um opcionalmente substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} em átomos de carbono membros do anel e R^{3b} em átomos de nitrogênio membros do anel;

[0357] R^1 é metila, $-CH_2F$ ou $-CH_2Cl$;

[0358] R^2 é halogênio, ciano, alquila C_1-C_2 , halometila, cianometila, hidroximetila, alcóxi C_1-C_2 ou haloalcóxi C_1-C_2 ;

[0359] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila, ciclopropila, metóxi, metiltio, metilcarbonila ou $-U-V-T$;

[0360] cada R^{3b} é metila;

[0361] R^6 é H, metila, halometila ou $-OR^7$;

[0362] R^7 é H, alquila C_1-C_3 , haloalquila C_1-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$;

[0363] cada U é independentemente O, NH ou uma ligação direta;

[0364] cada V é alquilenos C_1-C_3 ; e

[0365] cada R^{12} é independentemente H, metila ou halometila.

[0366] Realização H. Um composto da Realização G em que

[0367] Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} ;

[0368] R^1 é metila;

[0369] R^2 é halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi;

[0370] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi;

[0371] R^7 é H, metila, ou $-C(=W)R^9$; e

[0372] R^9 é metila.

[0373] Realização I. Um composto da Realização H em que

[0374] X é O, S, NH ou $C(=O)$;

[0375] R^2 é Br, Cl, metila ou metóxi; e

[0376] cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano ou metóxi.

[0377] Realização J. Um composto da Realização I em que

[0378] R^2 é metila;

[0379] cada R^{3a} é independentemente Br, Cl, F, ciano ou metóxi;
e

[0380] um dentre Q^1 e Q^2 é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro de Q^1 e Q^2 é substituído com 1 a 2 substituintes.

[0381] As Realizações específicas incluem compostos da Fórmula **1A** selecionados a partir do grupo que consiste em:

[0382] 5-(2-cloro-4-metoxifenil)-4-(2,4-difluorofenóxi)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol;

[0383] 4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-5-(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol;

[0384] 3-cloro-4-[4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il]benzonitrila;

[0385] 4-[[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il]amino]-3,5-difluorobenzonitrila;

[0386] *N*,5-bis(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-amina;

[0387] 3-cloro-4-[[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il]oxi]benzonitrila;

[0388] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(2,4-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-amina;

[0389] 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-*N*-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-amina;

[0390] 4-(2-cloro-4-fluorobenzoi)-5-(2,4-difluorofenil)-1-metil-1 *H*-pirazol-3-carbonitrila;

[0391] *N*-(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-amina;

[0392] *N*-(2,4-diclorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-amina; e

[0393] [5-(2,4-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-il](2,4-difluorofenil)metanona.

[0394] São destacados compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos (incluindo, mas não limitados às Realizações 1 a 59 e A1 a A74 acima) em que R² é halogênio, ciano, alquila C₁-C₂, halometila, cianometila, hidroximetila, ciclopropila, halociclopropila, metiltio ou metóxi.

[0395] São adicionalmente destacados compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos (incluindo, mas não limitados às Realizações 1 a 59 e A1 a A74 acima) em que R⁷ é H, alquila C₁-C₆, haloalquila C₁-C₆, alquenila C₂-C₆, alquinila C₃-C₆, cicloalquila C₃-C₆, cianoalquila C₂-C₆, -CH(=O), -S(=O)₂OM¹ ou -C(=W)R⁹.

[0396] Adicionalmente, são destacados compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos (incluindo, mas não limitados às Realizações 1 a 59 e A1 a A74

acima) em que, quando cada Q^1 e Q^2 é um anel de fenila substituído com 1 a 5 substituintes independentemente selecionados a partir de R^{3a} , então Q^2 é substituído com pelo menos um substituinte de R^{3a} em uma posição orto.

[0397] Também são destacados compostos da Fórmula **1** (incluindo todos os estereoisômeros), *N*-óxidos, e sais dos mesmos (incluindo, mas não limitados às Realizações 1 a 59 acima) em que R^4 é halogênio, $-OR^7$.

[0398] Esta invenção fornece uma composição fungicida que compreende um composto da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros, *N*-óxidos, e sais dos mesmos), e pelo menos outro fungicida. Destaca-se que as realizações de tais composições são composições que compreendem um composto que corresponde a qualquer uma das realizações compostas descritas acima.

[0399] Esta invenção fornece uma composição fungicida que compreende um composto da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros, *N*-óxidos, e sais dos mesmos) (isto é, em uma quantidade eficaz como fungicida), e pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos. Destaca-se que as realizações de tais composições são composições que compreendem um composto que corresponde a qualquer uma das realizações compostas descritas acima.

[0400] Esta invenção fornece um método para controlar doenças de planta causadas por patógenos de planta fúngicos que compreende aplicar à planta ou porção da mesma, ou à semente da planta, uma quantidade eficaz como fungicida de um composto da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** (incluindo todos os estereoisômeros, *N*-óxidos, e sais dos mesmos). Destaca-se que as realizações de tais métodos são métodos que compreendem aplicar uma quantidade eficaz como fungicida de um composto que corresponde a qualquer uma das realizações compostas descritas acima. São particularmente

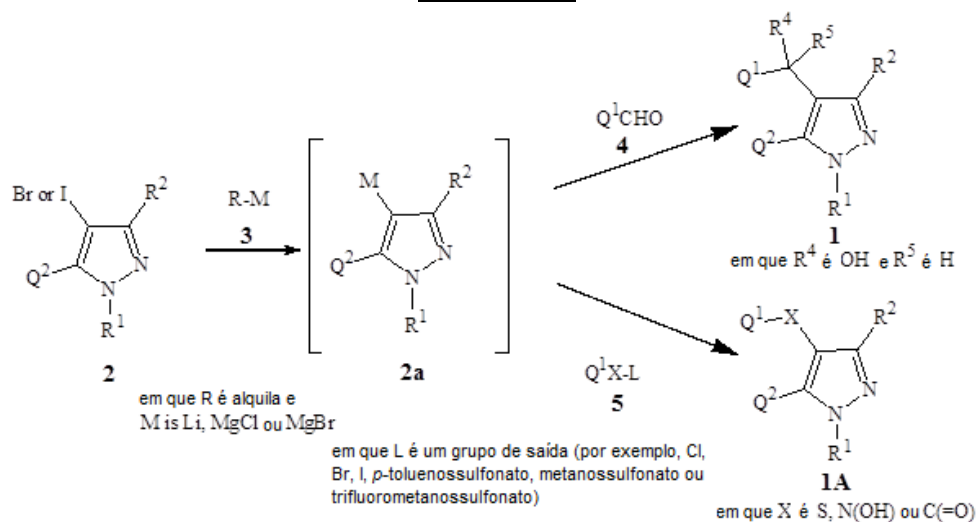
destacadas as realizações em que os compostos são aplicados como composições desta invenção.

[0401] Um ou mais dos seguintes métodos e variações, conforme descrito nos Esquemas 1 a 9 pode ser usado para preparar os compostos da Fórmula **1** e compostos da Fórmula **1A**. As definições de Q¹, Q², R¹, R², R⁴, R⁵ e X nos compostos das Fórmulas **1** a **17** abaixo são conforme definido acima na Descrição Resumida da invenção, exceto se citado o contrário.

[0402] Certos compostos da Fórmula **1** e Fórmula **1A** podem ser preparados conforme mostrado no Esquema 1. Nesse método, um composto da Fórmula **2** é primeiro tratado com um agente organometálico da Fórmula **3** tal como uma base de alquil-lítio (por exemplo, *n*-butilítio, *s*-butilítio ou diisopropilamida de lítio) ou um reagente de Grignard em um solvente como tolueno, éter etílico, tetraidrofurano ou dimetoximetano em temperaturas na faixa de cerca de -78°C a temperatura do meio ambiente. Ânions da Fórmula **2a** (isto é, intermediários metalados da Fórmula **2** gerados *in situ*) são então colocados em contato com um eletrófilo das Fórmulas **4** ou **5**. O uso e escolha de um eletrófilo apropriado das Fórmulas **4** ou **5** dependerá do composto da Fórmula **1** ou Fórmula **1A** desejado, e será aparente a um indivíduo versado em síntese química. Por exemplo, aldeídos da Fórmula Q¹CHO fornecem compostos da Fórmula **1** em que R⁴ é OH e R⁵ é H; cloretos de benzoíla da Fórmula Q¹C(=O)Cl ou benzamidas da Fórmula Q¹C(=O)N(Me)OMe fornecem compostos Fórmula **1A** em que X é C(=O), clorossulfetos da Fórmula Q¹SCl ou dissulfetos da Fórmula de Q¹S-S-Q¹ fornecem compostos Fórmula **1A** em que X é S, e nitrobenzenos da Fórmula Q¹N(=O) fornecem compostos Fórmula **1A** em que X é N(OH). Nos casos em que o eletrófilo é Q¹C(=O)Cl, a adição de um segundo agente organometálico, como cloreto de zinco, brometo de zinco ou um sal de cobre monovalente, como iodeto de cobre(I) ou cianeto de cobre(I) antes da adição do eletrófilo promove reatividade. Há ampla variedade

de métodos gerais descritos na literatura sintética para reações de metalação/alquilação que podem ser prontamente adaptadas para preparar compostos da presente invenção. Na presente divulgação, o Exemplo 4, Etapa D, Exemplo 6 e Exemplo 9, Etapa E ilustram o método do Esquema 1.

ESQUEMA 1

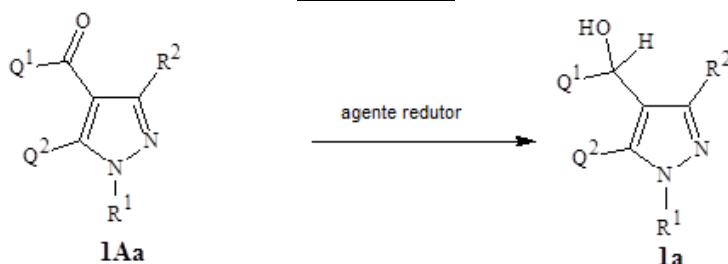


[0403] Eletrófilos das Fórmulas 4 e 5 são comercialmente disponíveis e podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica. Os compostos da Fórmula 2 são conhecidos e podem ser preparados pelo método divulgado no Esquema 3 abaixo, e por uma variedade de métodos divulgados na literatura química.

[0404] Conforme mostrado no Esquema 2, os compostos da Fórmula 1a (isto é, Fórmula 1 em que R⁴ é OH e R⁵ é H) podem ser reduzidos para fornecer os compostos de cetônicos da Fórmula 1Aa (isto é, Fórmula 1A em que X é C(=O)) com o uso de técnicas de redução padrão. Condições de reação típicas envolvem o contato de um agente de redução com base em boro, como borohidreto de sódio ou triacetoxiborohidreto de sódio, com o composto da Fórmula 1Aa em um solvente, como álcoois inferiores ou tetraidrofurano. Outras técnicas conhecidas àqueles versados na técnica também podem ser empregadas. Para referências relevantes, consulte, por

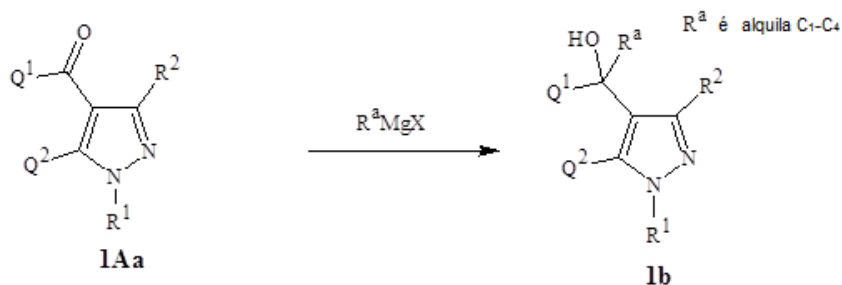
exemplo, *Organic Letters* **2009**, 11, 1.659 a 1.662, *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 9.998 a 9.999, e *Acta Chemica Scandinavica* **1991**, 45, 925 a 929. Adicionalmente, os Exemplos 8 e 11 ilustram a preparação de um composto da Fórmula **1a** a partir da cetona correspondente da Fórmula **1Aa**.

ESQUEMA 2



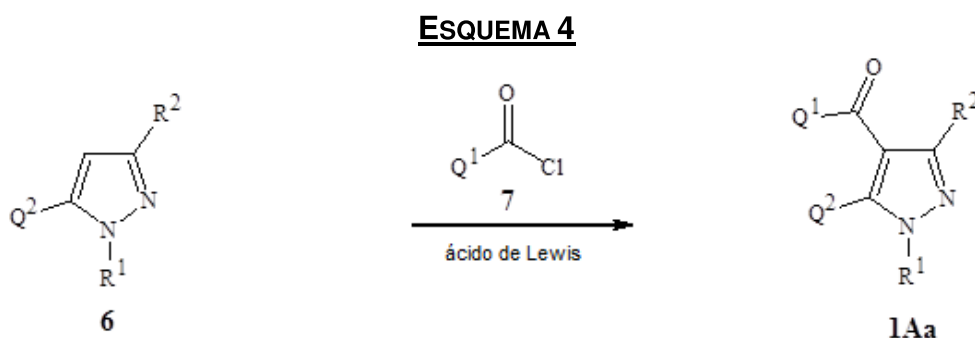
[0405] Conforme mostrado no Esquema 3, compostos cetônicos da Fórmula 1Aa (isto é, Fórmula 1A em que X é C(=O)) também podem ser tratados com haletos de alquilmagnésio para fornecer compostos da Fórmula **1b** (isto é, Fórmula 1 em que R⁴ é OH e R⁵ é alquila C₁-C₄). Tipicamente, o uso de reação executado na presença de cloreto de zinco e em um solvente como éter dietílico ou tetraidrofurano em temperaturas de cerca de 0 a 100 °C (para referências, consulte, por exemplo, *Organic Lett.* **2009**, 11, 1.659 a 1.662, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9.998 a 9.999, e *Acta Chemica Scandinavica* **1991**, 45, 925 a 929).

ESQUEMA 3



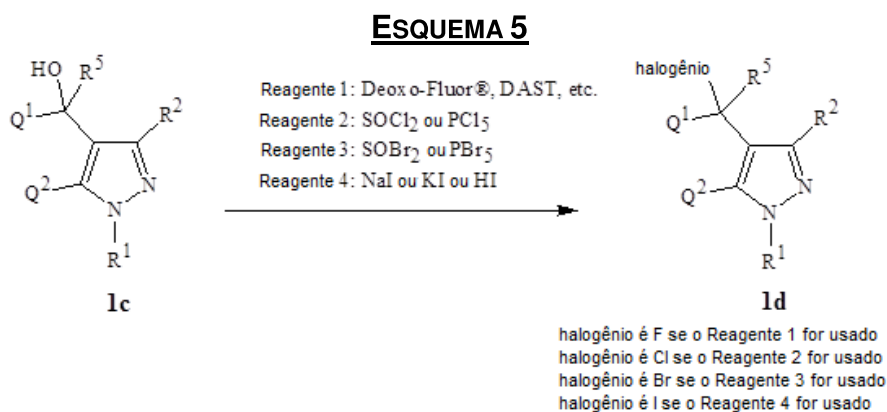
[0406] Em uma abordagem alternativa ao método do Esquema 1, os pirazóis da Fórmula **1Aa** (isto é, Fórmula **1A** em que X é C(=O)) podem ser preparados a partir de compostos da Fórmula **6** com o uso de condições de

acilação de Friedel-Crafts, conforme ilustrado no Esquema 4. Nesse método, o composto da Fórmula **6** é colocado em contato com um cloreto de ácido da Fórmula **7** na presença de um ácido de Lewis (por exemplo, cloreto de alumínio, dietil eterato de trifluoreto de boro ou tetracloreto de estanho) em um solvente, como diclorometano, tetracloroetano, ou nitrobenzeno, em temperaturas na faixa entre cerca de 0 a 200 °C. O Exemplo 7 e Exemplo 10, Etapa C presentes ilustram o método do Esquema 4.



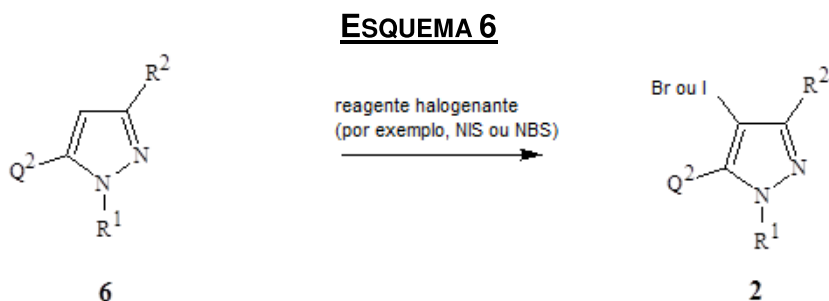
[0407] Conforme mostrado no Esquema 5, Compostos da Fórmula **1c** (isto é, Fórmula **1** em que R^4 é OH) podem ser convertidos nos compostos da Fórmula **1d** (isto é, Fórmula **1** em que R^4 é halogênio) com o uso de uma variedade de condições publicadas na literatura química. Por exemplo, o tratamento de um composto da Fórmula **1c** com um agente de fluoreção (por exemplo, bis(2-metoxietil)aminoxofre (Deoxo-Fluor®), trifluoreto de dietilaminoxofre (DAST), HF-piridina (reagente de Olah) ou tetrafluoreto de enxofre) fornece compostos da Fórmula **1d**, em que R^4 é F. Para condições de reação, consulte C. J. Wang, *Organic Reactions* **2005**, Vol. 34 (Wiley, Nova Iorque, 1951) Capítulo 2, págs. 319 a 321; adicionalmente, o Exemplo 5 presente ilustra a preparação de um composto da Fórmula **1d** em que R^4 é F e R^5 é H. Os compostos da Fórmula **1d** em que R^4 é Br podem ser preparados ao tratar o composto correspondente da Fórmula **1c** com ácido bromídrico em um solvente, como ácido acético glacial com o uso do método descrito por Beukers et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 47(15), 3.707

a 3.709. Os compostos da Fórmula **1d** em que R⁴ é Cl podem ser preparados ao tratar o composto correspondente da Fórmula **1c** com cloreto de tionila ou pentacloreto de fósforo na presença de uma base, como trietilamina ou piridina, em um solvente, como diclorometano ou piridina a 25 a 110°C. Os compostos da Fórmula **1d** em que R⁴ é I podem ser preparados ao reagir os compostos correspondentes da Fórmula **1c** com iodeto de sódio ou iodeto de potássio na presença de BF₃·Et₂O e um solvente de éter como 1,4-dioxano ou com ácido hidroiódico em um solvente como acetonitrila a 25 a 70°C, de acordo com métodos gerais descritos em *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 951 a 953 e *Journal of the American Chemical Society* **1965**, 87, 539 a 42.



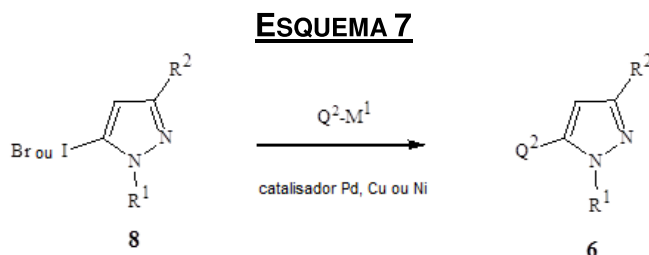
[0408] Conforme mostrado no Esquema 6, intermediários de pirazol da Fórmula **2** são prontamente preparados a partir de pirazóis correspondentes da Fórmula **6** através de tratamento com um agente halogenante. Agentes halogenantes adequados para esse método incluem *N*-bromossuccinimida (NBS), *N*-iodossuccinimida (NIS), bromo, brometo de sódio, cloreto de tionila, cloreto de oxalila, dicloreto fenilfosfônico ou fosgênio. *N*-bromossuccinimida (NBS) e *N*-iodossuccinimida (NIS) são particularmente úteis. Solventes adequados para essa reação incluem, por exemplo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, diclorometano, clorofórmio, clorobutano, benzeno, xilenos, clorobenzeno, tetraidrofurano, *p*-dioxano, acetonitrila, e similares. Opcionalmente, uma base orgânica, como trietilamina,

piridina, *N,N*-dimetilanilina, e similares pode ser adicionada. Temperaturas de reação típicas se situam na faixa de cerca de temperatura do meio ambiente até 200°C. Para procedimentos representativos, consulte Czarnocki et al., *Synthesis* **2006**, 17, 2.855 a 2.864; Brana et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 6.843 a 6.854; Liu et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, 50, 3.086 a 3.100 e Chan et al., *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 48, 4.420 a 4.431. O método do Esquema 6 é também ilustrado no Exemplo 4, Etapa C, Exemplo 3, Etapa C e Exemplo 9, Etapa D.



[0409] Conforme mostrado no Esquema 7, compostos da Fórmula 6 podem ser preparados através da reação de um 4-bromo ou 4-iodo pirazol da Fórmula 8 em condições de reação de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição. Nesse método, a reação de um pirazol da Fórmula 8 com um composto da Fórmula Q^2-M^1 na presença de um catalisador de paládio, cobre ou níquel adequado, confere o composto correspondente da Fórmula 6. Nesse método, os compostos da Fórmula Q^2-M^1 são ácidos organoborônicos (por exemplo, M^1 é $B(OH)_2$), ésteres organoborônicos (por exemplo, M^1 é $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$), organotrifluoroboratos (por exemplo, M^1 é BF_3K), reagentes de organotina (por exemplo, M é $Sn(n-Bu)_3$, $Sn(Me)_3$), reagentes de Grignard (por exemplo, M^1 é $MgBr$ ou $MgCl$) ou reagentes organozinco (por exemplo, M^1 é $ZnBr$ ou $ZnCl$). Catalisadores de metal adequados incluem, mas não são limitados a: acetato de paládio(II), cloreto de paládio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0), dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio(II), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paládio(II), sais de

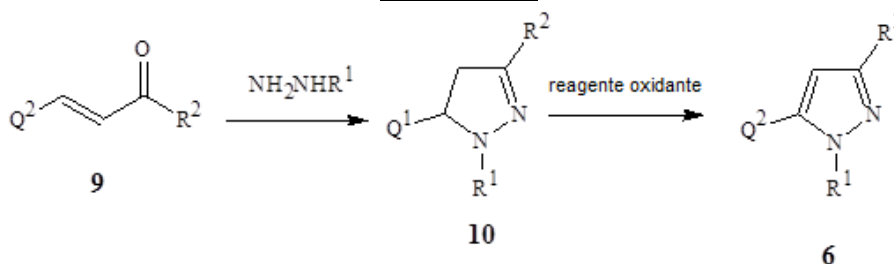
bis(trifenilfosfin)dicloro-níquel(II) e cobre(I) (por exemplo, iodeto de cobre(I), brometo de cobre(I), cloreto de cobre(I), cianeto de cobre(I) ou triflato de cobre(I)). Condições ótimas para cada reação dependerão do catalisador usado e o contraíon ligado ao reagente de acoplamento (isto é, M^1), conforme é entendido por um indivíduo versado na técnica. Em alguns casos, a adição de um ligante como uma fosfina substituído ou um bifosfinoalcano substituído promove a reatividade. Adicionalmente, a presença de uma base, como um álcali carbonato, amina terciária ou fluoreto álcali pode ser necessária para algumas reações envolvendo reagentes de organoboro da Fórmula Q^2-M^1 . Para revisões desse tipo de reação, consulte: E. Negishi, *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., Nova Iorque, 2002; N. Miyaura, *Cross-Coupling Reactions: A Practical Guide*, Springer, Nova Iorque, 2002; H. C. Brown et al., *Organic Synthesis via Boranes*, Vol. 3, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, 2002; Suzuki et al., *Chemical Review* **1995**, 95, 2.457 a 2.483 e Molander et al., *Accounts of Chemical Research* **2007**, 40, 275 a 286. Adicionalmente, o Exemplo 9, Etapa C ilustra a síntese de um composto da Fórmula **6** com o uso do método do Esquema 7.



[0410] Alternativamente, conforme mostrado no Esquema 8, os compostos da Fórmula **6** podem ser preparados pela ciclização de enonas da Fórmula **9** com uma hidrazina adequadamente substituída da Fórmula NH_2NHR^1 e subsequente oxidação de pirazolininas da Fórmula **10**. Reagentes de oxidação úteis incluem bromo (para condições, consulte, por exemplo,

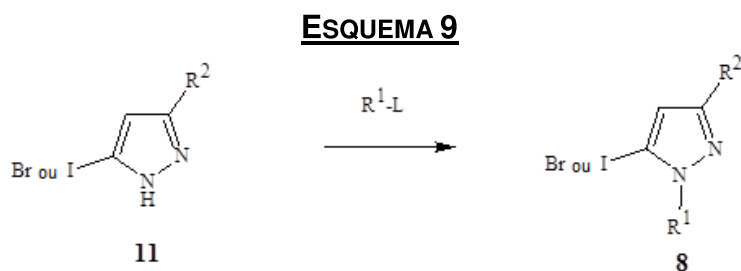
Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, **2001**, 11(1), 21 a 26), enxofre elementar, dióxido de manganês, 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (DDQ), cloranil (para condições, consulte, por exemplo, *Russian Journal of Organic Chemistry* **2006**, 42(8), 1.113 a 1.119) e oxigênio, opcionalmente na presença de um metal catalisador, como acetato de cobalto (para condições, consulte, por exemplo, *Tetrahedron* **2006**, 62(11), 2.492 a 2.496, *Chinese Chemical Letters* **2008**, 19(9), 1.013 a 1.016). Solventes úteis para essa reação incluem *N,N*-dimetilformamida, tetraidrofurano, tolueno, água, diclorometano, tetracloreto, e misturas desses ou de solventes similares, em temperaturas desde o meio ambiente até 200 °C. A reação de hidrazinas com enonas e a preparação das enonas são bem conhecidas na técnica (consulte, por exemplo, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen* **1925**, 58B, 1.974 a 86, e *Journal of the American Chemical Society* **1958**, 80, 5.524 a 7). Adicionalmente, o Exemplo 4, Etapa B ilustra a síntese de um composto da Fórmula 6 pelo método do Esquema 8.

ESQUEMA 8



[0411] Conforme mostrado no Esquema 9, compostos da Fórmula 8 podem ser preparados mediante a alquilação do pirazol correspondente da Fórmula 11 com um agente alquilante da Fórmula R¹-L, em que L é um grupo de saída como halogênio ou (halo)alquilsulfonato (por exemplo, Cl, Br, I, *p*-toluenossulfonato, metanossulfonato ou trifluorometanossulfonato). Os procedimentos gerais para alquilações desse tipo são bem conhecidos na técnica e podem ser prontamente adaptados para preparar compostos da

presente invenção. Agentes alquilantes particularmente úteis para preparar compostos da Fórmula **8**, em que R¹ é metila, são diazometano ou iodometano com o uso de procedimentos gerais conhecidos na técnica, como aqueles descritos em *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**, 1.307 a 1.310. O Exemplo 9, Etapa B ilustra o método do Esquema 9 para a preparação de um composto da Fórmula **8** em que R¹ é metila.

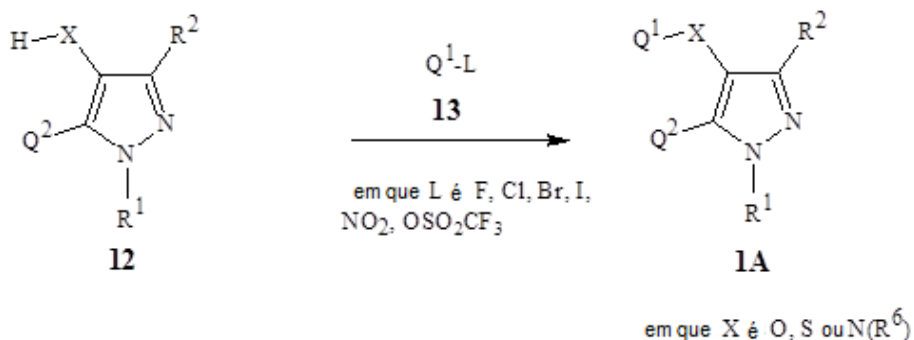


[0412] Os compostos de partida da Fórmula **11** são conhecidos e podem ser preparados por uma variedade de métodos divulgados na literatura química. Para um exemplo específico, consulte o Exemplo 9, Etapa A.

[0413] Conforme mostrado no Esquema 10, os Compostos da Fórmula **1A** também podem ser preparados pela reação de compostos da Fórmula **12** (por exemplo, 4-aminopirazóis da Fórmula **12** para X sendo N(R⁶), 4-hidróxipirazóis (4-pirazolonas) da Fórmula **12** para X sendo O, e 4-mercaptopirazóis da Fórmula **12** para X sendo S) com compostos da Fórmula **13**, em que L é um grupo de saída como halogênio ou (halo)alquilsulfonato (por exemplo, Cl, Br, I, *p*-toluenossulfonato, metanossulfonato ou trifluorometanossulfonato), opcionalmente na presença de um metal catalisador, e em geral na presença de uma base e um solvente aprótico polar, como *N,N*-dimetilformamida ou dimetilsulfóxido. Os Compostos da Fórmula **13** nos quais Q¹ é um anel de fenila substituído com substituintes atraentes de elétrons reagem com compostos da Fórmula **12** através de deslocamento direto do grupo de saída L do anel de Q¹ para fornecer compostos da Fórmula **1A**. Tipicamente para esses tipos de reações, L é F ou Cl. Os Compostos da

Fórmula **13** em que Q^1 é fenila não substituída com um substituinte atraente de elétrons, ou em geral, para aprimorar a taxa de reação, rendimento ou pureza de produto, o uso de um metal catalisador (por exemplo, metal ou sal de metal) em quantidades que se situam na faixa de catalítico até superestequiométrico pode facilitar a reação desejada. Tipicamente para essas condições, L é Br ou I ou um sulfonato como $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ ou $-\text{OS}(\text{O})_2(\text{CF}_2)_3\text{CF}_3$. Por exemplo, a reação pode ser executada na presença de um metal catalisador como complexos de sal de cobre (por exemplo, CuI com N,N'-dimetiletilenodiamina, prolina ou bipyridila), complexos de paládio (por exemplo, tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0)) ou sais de paládio (por exemplo, acetato de paládio) com ligantes como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenila ou 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftaleno, com uma base como carbonato de potássio, carbonato de cério, fenóxido de sódio ou terc-butoxido de sódio, em um solvente como N,N-dimetilformamida, 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido, 1,4-dioxano ou tolueno, opcionalmente que contém um álcool como etanol. O método do Esquema 10 é ilustrado no Exemplo 1, Etapa C e Exemplo 2, Etapa G.

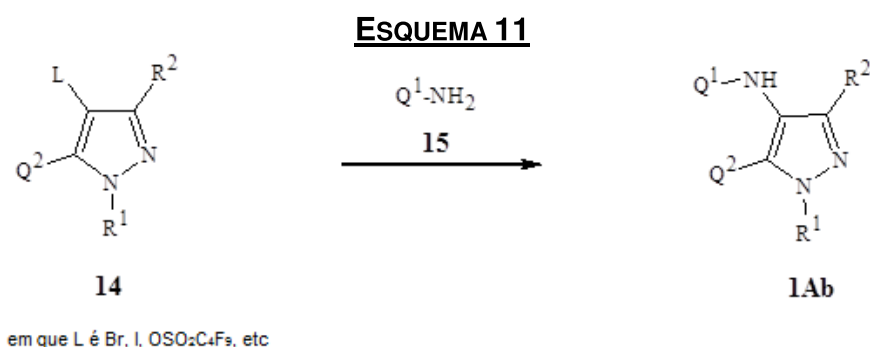
ESQUEMA 10



[0414] Os Compostos da Fórmula **12** são comercialmente disponíveis e sua preparação é conhecida na técnica; consulte, por exemplo, *Journal für Praktische Chemie (Liepzig)* **1911**, 83, 171 a 182 e *Journal of the American Chemical Society* **1954**, 76, 501 a 503. Adicionalmente, o presente

Exemplo 1, Etapas A até B e Exemplo 2, Etapas A até F ilustram os métodos para preparar 4-aminopirazóis da Fórmula **12**.

[0415] Conforme ilustrado no Esquema 11, os compostos da Fórmula **1Ab** (isto é, Fórmula **1A** em que X é NH) também podem ser preparados pela reação de compostos da Fórmula **14** com compostos da Fórmula **15** em condições catalisadas por metal similares às aquelas descritas acima para o Esquema 7.

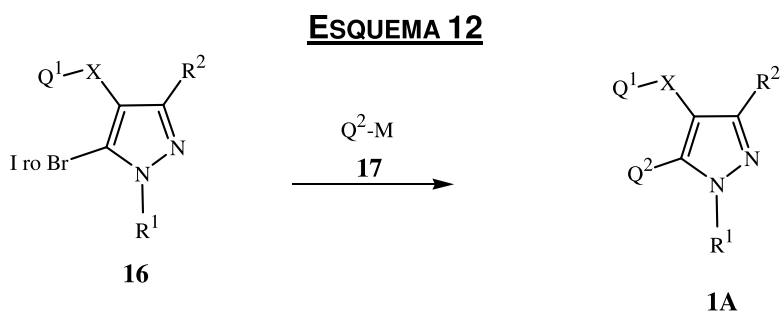


[0416] Compostos da Fórmula **14** são conhecidos e podem ser preparados pelo método divulgado no Esquema 6, e por uma variedade de métodos divulgados na literatura química.

[0417] Conforme mostrado no Esquema 12, compostos da Fórmula **1A** também podem ser preparados por reação de um pirazol de 5-bromo ou 5-iodo da Fórmula **16** com um composto organometálico da Fórmula **17** em condições de reação de acoplamento cruzado catalisada por metal de transição análogas às aquelas descritas para o Esquema 7,

[0418] A reação de um pirazol da Fórmula **16** com um reagente de ácido borônico, trialquilestanho, zinco ou organomagnésio da Fórmula **16** na presença de um catalisador de paládio ou de níquel e opcionalmente um ligante (por exemplo, trifenilfosfina, dibenzilidenoacetona, diciclohexil(2',6'-dimetoxi[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina) e uma base, se necessário, banca o composto correspondente da Fórmula **1A**. Por exemplo, um composto da Fórmula **17** em que M é B(OH)₂, B(OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O)), B(O-*i*-Pr)₃ Li reage com um 5-

bromo- ou 5-iodopirazol da Fórmula **16** na presença de diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) e base aquosa como carbonato de sódio ou hidróxido de potássio, em solventes como as 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno ou álcool etílico, ou em condições anidras com o uso de um ligante como óxido de fosfina ou ligante de fosfito (por exemplo, difenilfosfina) e fluoreto de potássio em um solvente como 1,4-dioxano para fornecer o composto correspondente da Fórmula **1A** (para referências, ver *Angewandte Chemie, International Edition* **2008**, 47(25), 4.695 a 4.698 e *Journal of the American Chemical Society* **2010**, 132(40), 14.073 a 14.075). O método do Esquema 12 é ilustrado no Exemplo 3, Etapa D.



[0419] Compostos da Fórmula **16** podem ser preparados via métodos de halogenação análogos àqueles descritos para o Esquema 6, e ilustrados no Exemplo 3, Etapa C.

[0420] Será reconhecido por aquele versado na técnica que vários grupos funcionais podem ser convertidos em outros para fornecer compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** diferentes. Por exemplo, compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** em que R² é metila, etila ou ciclopropila podem ser modificados por halogenação por radicais livres para formar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** em que R² é halometila ou halociclopropila. Os compostos de halometila podem ser utilizado como intermediários para preparar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** em que R² é hidroximetila ou cianometila. Compostos da Fórmula **1**, da Fórmula **1A** ou intermediários para sua preparação podem conter grupos nitro aromáticos, que podem ser

reduzidos a grupos aminos, e depois convertidos via reações bem conhecidas na técnica, como a reação de Sandmeyer, em vários haletos, fornecendo outros compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A**. Por reações conhecidas similares, aminas aromáticas (anilinas) podem ser convertidas via sais de diazônio em fenóis, que podem então ser alquiladas para preparar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** com substituintes de alcóxi. Da mesma maneira, haletos aromáticos como brometos ou iodetos preparados via a reação de Sandmeyer podem reagir com álcoois em condições de catalisação por cobre, como a reação de Ullmann ou modificações conhecidas dessas, para fornecer compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** que contêm substituintes de alcóxi. Adicionalmente, alguns grupos de halogênio, como flúor ou cloro, podem ser deslocados com álcoois em condições básicas para fornecer compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** que contêm substituintes de alcóxi correspondentes. Os compostos de alcóxi correspondentes podem eles mesmos ser utilizados em outras reações para preparar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A** em que R^{3a} é -U-V-T (ver, por exemplo, a Publicação PCT WO 2007/149448A2). Compostos da Fórmula **1**, da Fórmula **1A** ou precursores das mesmas em que R^2 é haleto, preferivelmente brometo ou iodeto, são intermediários particularmente úteis para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal de transição para preparar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula **1A**. Esses tipos de reações são bem documentados na literatura; ver, por exemplo, Tsuji em *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Chichester, 2002; Tsuji em *Paládio in Organic Synthesis*, Springer, 2005; e Miyaura e Buchwald em *Cross Coupling Reactions: A Practical Guide*, 2002; e referências citadas nesses.

[0421] Deve-se reconhecer que alguns reagentes e condições de reação descritos acima para preparar compostos da Fórmula **1** ou da Fórmula

1A podem não ser compatíveis com certas funcionalidades presentes nos intermediários. Nesses casos, a incorporação de sequências de proteção/desproteção ou interconversões de grupos funcionais na síntese ajudará na obtenção dos produtos desejados. O uso e escolha dos grupos de proteção ficarão aparentes para aquele versado na síntese química (ver, por exemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2ª edição; Wiley: Nova Iorque, 1991). Uma pessoa versada na técnica reconhecerá que, em alguns casos, depois da introdução de um dado reagente conforme descrito em qualquer esquema individual, pode ser necessário realizar etapas sintéticas de rotinas adicionais não descritas em detalhe para completar a síntese de compostos da Fórmula **1** e da Fórmula **1A**. Uma pessoa versada na técnica reconhecerá também que talvez seja necessário realizar uma combinação das etapas ilustradas nos esquemas acima em uma ordem diferente daquela implícita pela sequência particular apresentada para preparar os compostos da Fórmula **1** e ou da Fórmula **1A**.

[0422] Uma pessoa versada na técnica reconhecerá também que compostos da Fórmula **1**, da Fórmula **1A** e dos intermediários descritos no presente documento podem ser sujeitos a várias reações eletrofílicas, nucleofílicas, de radicais, organometálicas, de oxidação e de redução para adicionar substituintes ou modificar substituintes existentes.

[0423] Sem mais elaborações, acredita-se que aquele versado na técnica com uso da descrição precedente pode utilizar a presente invenção inteiramente. Os Exemplos seguintes devem, portanto, ser interpretados como meramente ilustrativos, e não limitantes da descrição em qualquer maneira. Etapas nos Exemplos seguintes ilustram um procedimento para cada etapa em uma transformação geralmente sintética, e o material de início para cada etapa pode não ter sido necessariamente preparado por uma execução preparativa cujo procedimento é descrito em outros Exemplos ou Etapas. Porcentagens

são por peso com a exceção de misturas de solvente cromatográficas ou quando for indicado o contrário. Partes e porcentagens para misturas de solvente cromatográficas são por volume a não ser quando for indicado o contrário. CLMP se refere à cromatografia líquida de média pressão em gel de sílica. Espectros de RMN de ^1H são relatados em baixo campo de ppm de tetrametilsilano; “s” significa singlete, “d” significa duplete, “t” significa triplete, “m” significa multiplete, “dd” significa duplo duplete, “dt” significa duplo triplete e “sl” significa singlete largo.

EXEMPLO 1

[0424] Preparação de 4-[[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]amino]-3,5-difluorobenzonitrila (Composto 40)

[0425] Etapa A:Preparação de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-nitro-1*H*-pirazol

[0426] Uma mistura de 5-cloro-1,3- dimetil -4-nitro-1*H*-pirazol (2,50 g, 14,3 mmoles), ácido 2-cloro-4-fluorofenilborônico (2,98 g, 17,2 mmoles), carbonato de cério (5,58 g, 17,2 mmoles) e complexo de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paládio(II) (1:1) (1,16 g, 1,43 mmol) em dioxano (50 ml) foi aquecida a 100°C por aproximadamente 2,5 dias. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura de reação foi filtrada através de uma camada de Celite® (diatomito) em um funil de frita vidro sinterizado e o líquido filtrado foi concentrado em pressão reduzida. O material resultante foi dissolvido em acetato de etila e filtrado através de um bocal de sílica em um funil de frita vidro sinterizado e o líquido filtrado foi concentrado conservado em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (de 5 a 40% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título (0,32 g).

[0427] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,32 a 7,26 (m, 2H), de 7,16 a 7,09 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,57 (s, 3H).

[0428] Etapa B:Preparação de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina

[0429] Uma mistura de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-nitro-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa A) (0,2 g, 0,74 mmol), pó de ferro (0,2 g, 3,6 mmoles) e solução de cloreto de amônio aquosa e saturada (1 ml) em etanol (5 ml) foi aquecida a 80 °C por 4 h. Depois de resfriar em temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma camada de Celite® (diatomito) em um funil de frita vidro sinterizado. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etila como eluente) para fornecer o composto do título (0,14 g).

[0430] RMN de ¹H (CDCl₃): δ de 7,36 a 7,20 (m, 2H), de 7,17 a 7,05 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,66 (ls, 2H), 2,24 (s, 3H).

[0431] Etapa C:Preparação de 4-[[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]amino]-3,5-difluorobenzonitrila

[0432] Uma mistura de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amino (isto é, o produto da Etapa B) (0,25 g, 1,0 mmol), 3,4,5-trifluorobenzonitrila (0,188 g, 1,2 mmol) e carbonato de cézio (0,390 g, 1,2 mmol) em acetonitrila (3 ml) foi aquecida a 210 °C em um aparelho de micro-onda do tipo Biotage Initiator™ por 2 h. Depois de resfriar até uma temperatura ambiente, a mistura de reação foi diluída com acetato de etila e filtrada através de uma camada de gel de sílica em um funil de frita vidro sinterizado. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (30% de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (0,065 g).

[0433] RMN de ¹H (CDCl₃): δ de 7,34 a 7,16 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 5,27 (ls, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

EXEMPLO 2

[0434] Preparação de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (Composto 45)

[0435] Etapa A:Preparação de metil 3-(metilamino)-2-butenato

[0436] A uma mistura de metil acetoacetato (23,2 g, 0,2 mol) em água (15 ml) a 10°C foi adicionada metilamina em forma de gotas (40% de solução aquosa, 18,6 g, 0,24 mol). A mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e agitada por 2 h. O precipitado sólido resultante foi coletado por filtração e lavado com água gelada (2x), e então seco em um forno à vácuo a 55°C durante a noite para fornecer o composto do título como um sólido branco (20,9 g). RMN de ¹H (CDCl₃): δ de 8,45 (ls, 1H, NH), 4,47 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,91 (d, 3H), 1,92 (s, 3H).

[0437] Etapa B:Preparação de metil 2-cloro-4-fluoro-α-[1-(metilamino)etilideno]-β-oxobenzenopropanoato

[0438] A uma mistura de metil 3-(metilamino)-2-butenato (isto é, o produto da Etapa A) (10,25 g, 79,43 mmoles) e trietilamina (13,26 ml, 9,63 g, 95,31 mmoles) em tolueno (125 ml) a 0°C foi adicionado em forma de gotas cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzoílo (15,25 g, 79,48 moles) em tolueno (25 ml) por 30 minutos enquanto mantem-se a temperatura da mistura de reação entre cerca de 0 a 5°C. A mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e agitada durante a noite. A mistura de reação foi filtrada e o líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida. O óleo escuro resultante foi triturado com hexanos e filtrado para fornecer o composto do título como um sólido branco (15,91 g).

[0439] RMN de ¹H (CDCl₃): δ 12,60 (s, 1H), de 7,20 a 6,90 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

[0440] Etapa C:Preparação de metil 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxilato

[0441] Uma mistura de metil 2-cloro-4-fluoro- α -[1-(metilamino)etilideno]- β -oxobenzenopropanoato (isto é, o produto da Etapa B) (15,91 g, 55,82 mmoles) e metilhidrazina (3 ml, 56 mmoles) em éter dietílico (150 ml) foi agitada em temperatura ambiente por 48 h. A mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo sem cor (15 g).

[0442] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,32 a 7,25 (m, 2H), 7,10 (dt, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

[0443] Etapa D: Preparação de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0444] Uma mistura de metil 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxilato (isto é, o produto da Etapa C) (12,33 g, 43,7 moles) e hidróxido de sódio (1 N, 70 ml) em metanol (70 ml) foi aquecida em refluxo por 2 h. A mistura de reação foi resfriada a cerca de 0°C, e então o pH da mistura de reação foi ajustado para 3 pela adição da solução aquosa de ácido clorídrico (1 N). A mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 x 70 ml) e os extratos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, secos com sulfato de magnésio e filtrados. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido branco (11,14 g).

[0445] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 12,00 (ls, 1H), de 7,70 a 7,45 (m, 2H), 7,35 (dt, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

[0446] Etapa E: Preparação de metil N-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]carbamato.

[0447] Uma mistura de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (isto é, o produto da Etapa D) (10,14 g, 37,8 mmoles), difenil fosforil azida (8,15 ml, 10,4 g, 37,8 mmoles) e trietilamina (6,32 ml, 4,59 g, 45,4 mmoles) em tolueno (100 ml) foi agitada em temperatura

ambiente por 2 h. Depois de 2 h, a mistura de reação foi adicionada em forma de gotas ao tolueno (100 ml) e aquecida em refluxo por 2 h. A mistura de reação foi resfriada a cerca de 70 °C, metanol (30 ml) foi adicionado em forma de gotas, e a mistura foi aquecida novamente em refluxo por 40 minutos adicionais. A mistura de reação foi diluída com água (100 ml), extraída com acetato de etila (2 x 40 ml) e os extratos combinados foram lavados com uma solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, secos com sulfato de magnésio e filtrados. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida para fornecer o composto do título com um sólido amarelo fraco (9,77 g).

[0448] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,42 a 7,26 (m, 2H), 7,08 (dt, 1H), 5,68 (ls, 1H, NH), 3,66 (ls, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).

[0449] Etapa F: Preparação de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina.

[0450] Uma mistura de *N*-[5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]carbamato (isto é, o produto da Etapa E) (7,07 g, 23,8 mmoles) e hidróxido de sódio aquoso (1 N, 70 ml) em metanol (70 ml) foi aquecida em refluxo por 20 h. A mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida, diluída com água e extraída com acetato de etila (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram extraídas com ácido clorídrico (1 N, 2 x 30 ml), e o pH os extratos aquosos combinados foi ajustado a 10 com a adição de hidróxido de sódio (1 N). A mistura aquosa foi extraída com acetato de etila (2 x 40 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um óleo amarelo viscoso (4,36 g).

[0451] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,35 a 7,28 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,60 (ls, 2H, NH_2), 2,23 (s, 3H).

[0452] Etapa G:Preparação de 4-(4-cloro-2-fluorofenil)-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina.

[0453] Uma mistura de 5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-amina (isto é, o produto da Etapa F) (7,07 g, 23,8 mmoles), 4-cloro-2-fluoroiodobenzeno (256 µl, 2,0 mmoles), *tert*-butóxido de sódio (0,192 g, 2,0 mmoles) e [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II) (0,117 g, 0,16 mmol) em tolueno (5 ml) foi aquecida a 180 °C em um aparelho de micro-onda do tipo Biotage Initiator™ por 1 h. O material resultante foi purificado por cromatografia flash em um gel de sílica (40 g), coluna do tipo Varian Bond Elute SI® (30% de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um óleo roxo/marrom (164 mg).

[0454] RMN de ¹H (CDCl₃): δ de 7,26 a 7,15 (m, 2H), de 7,03 a 6,95 (m, 2H), 6,75 (dt, 1H), de 6,45 a 6,40 (m, 1H), 5,20 (s, 1H, NH), 3,67 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

EXEMPLO 3

[0455] Preparação de 4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (Composto 5)

[0456] Etapa A:Preparação de 1-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-2-propanona.

[0457] Uma mistura de 2-cloro-4-fluorofenol (3,00 g, 20,4 mmoles), cloroacetona (2,12 ml, 26,6 mmoles), carbonato de potássio (4,24 g, 30,7 mmoles) e iodeto de potássio (0,20 g, catalítico) em acetona (30 ml) foi aquecida em refluxo por 4 h, resfriada e filtrada. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (4,05 g).

[0458] RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,16 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,34 (s, 3H).

[0459] Etapa B:Preparação de 4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol.

[0460] Uma mistura de 1-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-2-propanona (isto é, o produto da Etapa A) (1,40 g, 6,93 mmoles) e *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (1,38 ml, 10,4 mmoles) foi aquecida a 90 °C por 3 h, e então concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi diluído com etanol (15 ml), e então metilhidrazina (0,49 ml, 9,0 mmoles) e ácido acético (0,1 ml) foram adicionados. Depois de 15 h, a mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (5 a 40% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título como um óleo amarelo marrom (680 mg).

[0461] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,16 (m, 2H), de 6,78 a 6,88 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

[0462] Etapa C:Preparação de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol.

[0463] A uma mistura de 4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa B) (680 mg, 2,82 mmoles) e carbonato de sódio (389 mg, 3,67 mmoles) em diclorometano (12 ml) a -40 °C foi adicionada uma solução de bromo (474 mg, 2,96 mmoles) em diclorometano (1 ml). Depois de a adição ser feita, a mistura de reação temperatura foi mantida a cerca de -30 a -20 °C por 5 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (50 ml) e lavada com água (2 x 10 ml), solução de cloreto de sódio aquosa, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (720 mg).

[0464] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,18 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 6,87 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

[0465] Etapa D:Preparação de 4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol

[0466] Uma mistura de 5-bromo-4-(2-cloro-4-fluorofenóxi)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa C) (250 mg, 0,78 mmol) em 1,2-dimetoxietano/água (5 ml, 2:1) foi espalhada com jorro de argônio abaixo da superfície por 30 minutos, e então ácido 2,4-difluorofenilborônico (371 mg, 2,34 mmoles), carbonato de potássio (1,08g, 7,82 mmoles) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio (90 mg, 0,078 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 80°C por 15 h, e então resfriada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (de 5 a 30% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido amarelo pálido (150 mg) derretendo de 70 a 72°C.

[0467] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,27 (m, 1H), 7,07 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

EXEMPLO 4

[0468] Preparação de α -(2,4-difluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-metanol (Composto 14)

[0469] Etapa A:Preparação de 4-(2,6-difluorofenil)-3-buten-2-ona

[0470] A uma mistura de 2,6-difluorobenzaldeído (10,0 g, 70 mmoles) em acetona (85 ml) foi adicionada hidróxido de sódio (1 N solução, 106 ml). Depois de se agitada em temperatura ambiente por 1,5 h, a mistura de reação foi diluída com solução de cloreto de sódio aquosa e saturada e extraída com clorofórmio (2x150 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em pressão reduzida.

O material resultante foi purificado por CLMP (de 0 a 20% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para bancar o produto do título como um sólido (8,1 g).

[0471] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,61 (d, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,98 (m, 3H), 2,39 (s, 3H).

[0472] Etapa B:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol

[0473] A uma mistura de 4-(2,6-difluorofenil)-3-buten-2-ona (isto é, o produto da Etapa A) (8,1 g, 44,5 mmoles) em etanol (50 ml) foi adicionada metilhidrazina (2,1 g, 49 mmoles). Depois de 24 h, a mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida. Ao óleo resultante (10,1 g) foi adicionado 1,1,2,2-tetracloreto (65 ml) e óxido de manganês (41,7 g, 480 mmoles). A mistura de reação foi aquecida a 140°C por 20 minutos, e então resfriada em temperatura ambiente e filtrada através de uma camada de Celite® (diatomito) em um funil de fritas de vidro sinterizado e limpa com diclorometano (2 x 20 ml). O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por CLMP (de 10 a 50% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título com um sólido amarelo fraco (4,02 g).

[0474] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,38 (m, 1H), 7,01 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

[0475] Etapa C:Preparação de 4-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol

[0476] A uma mistura de 5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa B) (1,53 g, 7,3 mmoles) em *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a 0°C foi adicionado em porções *N*-bromossuccinimida (1,37 g, 7,7 mmoles). Depois de a adição ter sido feita, a mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente e agitada por 1 h. A mistura de reação

foi diluída com água de gelo (20 ml) e solução de bissulfito de sódio aquosa e saturada (15 ml), brevemente agitada, e então dividida entre água (75 ml) e acetato de etila (100 ml). As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila (100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio aquosa e saturada (100 ml), secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por CLMP (de 10 a 40% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título como um sólido (1,84 g).

[0477] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,52 a 7,42 (m, 1H), de 7,10 a 7,01 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

[0478] Etapa D:Preparação de α -(2,4-difluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-metanol

[0479] A uma mistura de 4-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa C) (500 mg, 1,7 mmol) em tetraidrofurano (15 ml) a -78°C foi adicionado em forma de gotas *n*-butil-lítio (2,0 M em hexanos, 0,76 ml, 1,9 mmol). A mistura de reação foi agitada a -78°C por cerca de 20 minutos, e então uma solução de 2,4-difluorobenzaldeído (153 μl , 1,4 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionado em forma de gotas. Depois de a adição ter sido feita, a mistura de reação foi agitada a cerca de -78°C por cerca de 15 minutos, e então diluída com solução de cloreto de amônio aquosa e saturada (1 ml) e deixada para aquecer em temperatura ambiente. A mistura resultante foi despejada em um tubo para extração em fase sólida (Varian Chem Elute®, pré-embalado com diatomito) e eluída em acetato de etila (50 ml). O eluente de acetato de etila foi concentrado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por CLMP (de 20 a 50% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (560 mg).

[0480] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,41 a 7,32 (m, 2H), de 7,01 a 6,90 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), de 6,68 a 6,56 (m, 2H), 5,82 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,08 (ls, 1H).

EXEMPLO 5

[0481] Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-4-[(2,4-difluorofenil)fluorometil]-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (Composto 68)

[0482] A uma mistura de α -(2,4-difluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-metanol (isto é, o produto do Exemplo 4) (70 mg, 0,20 mmol) em diclorometano (2 ml) a -78°C foi adicionado trifluoreto de bis(2-metoxietil)aminoenxofre (Deoxo-Fluor®) (40 μl , 0,24 mmol). A mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente, e então resfriada a -78°C e solução de bicarbonato de sódio aquosa e saturada (3 ml) foi adicionada em forma de gotas. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (3 x) e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por CLMP (50% de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (30 mg)

[0483] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,40 a 7,31 (m, 1H), de 7,28 a 7,20 (m, 1H), de 6,98 a 6,82 (m, 2H), de 6,70 a 6,62 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

EXEMPLO 6

[0484] Preparação de 4-[(4-clorofenil)tio]-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (Composto 56)

[0485] A uma mistura de 4-bromo-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa C, Exemplo 4) (250 mg, 0,87 mmol) em tetraidrofurano a -78°C foi adicionado em forma de gotas *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 0,38 ml, 0,96 mmol). A mistura de reação foi agitada a cerca de -78°C

0°C por 15 minutos, e então dissulfeto de 4,4'-diclorodifenil (0,25 g, 0,87 mmol) em tetraidrofurano (1 ml) foi adicionado. Depois de cerca de 10 minutos, a mistura de reação foi diluída com solução de cloreto de amônio aquosa e saturada e deixada para aquecer em temperatura ambiente. A mistura resultante foi despejada em um tubo para extração em fase sólida (Varian Chem Elute®, pré-embalado com diatomito) eluída em acetato de etila. O eluente de acetato de etila foi concentrado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por CLMP (de 10 a 50% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um óleo (130 mg).

[0486] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,45 a 7,38 (m, 1H), de 7,15 a 7,10 (d, 2H), de 7,01 a 6,92 (m, 2H), de 6,93 a 6,85 (d, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).

EXEMPLO 7

[0487] Preparação de (2,4-difluorofenil)-[5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]metanona (Composto 32)

[0488] A uma mistura de cloreto de alumínio (380 mg, 2,88 mmoles) em tetracloreto de carbono (10 ml) a cerca de 0°C foi adicionado cloreto de 2,4-difluorobenzoílo (0,36 ml, 2,88 mmoles). A mistura de reação foi agitada por cerca de 30 minutos, e então uma mistura de 5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol (preparada pelo método análogo ao Exemplo 4, Etapas A e B, começando com 2,4-difluorobenzaldeído) em tetracloreto de carbono (0,5 ml) foi adicionada. A mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente, agitada por 1 h, e então aquecida em refluxo por 24 h. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, despejada em uma mistura de gelo/ácido clorídrico e extraída com diclorometano (3 x). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em pressão reduzida. O

material resultante foi purificado por CLMP (50% de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (0,16 g).

[0489] RMN de ^1H (CDCl_3) δ de 7,28 a 7,38 (m, 1H), de 7,08 a 7,01 (m, 1H), de 6,79 a 6,70 (m, 3H), de 6,50 da 6,42 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

EXEMPLO 8

[0490] Preparação de δ -(2,4-difluorofenil)-5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-metanol (Composto 72)

[0491] A uma mistura de (2,4-difluorofenil)-[5-(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il]metanona (isto é, o produto da Exemplo 7) (80 mg, 0,23 mmol) em etanol (3 ml) a cerca de 0 °C foi adicionado borohidreto de sódio (38 mg, 0,92 mmol). A mistura de reação foi aditada em temperatura ambiente por 2 h, e então diluída gelo/ácido clorídrico (cerca de 1 ml). A mistura resultante foi despejada em um tubo para extração em fase sólida (Varian Chem Elute®, pré-embalado com diatomito) e eluída em acetato de etila (75 ml). O eluente de acetato de etila foi concentrado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por CLMP (de 20 a 70% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (63 mg).

[0492] RMN de ^1H (CD_3OD): δ de 8,01 a 6,62 (m, 6H), 5,85 e 5,71 (dois s, 1H) 3,54 e 3,50 (dois s, 3H), 2,26 e 2,13 (dois s, 3H).

EXEMPLO 9

[0493] Preparação de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-metanol (Composto 30)

[0494] Etapa A: Preparação de 3,5-dibromo-1*H*-pirazol

[0495] À mistura de 3,4,5-tribromo-1*H*-pirazol (10,0 g, 32,8 mmoles) em tetraidrofurano (130 ml) a -70 °C em uma atmosfera de argônio foi

adicionado *n*-butil-lítio (28,8 ml, 72,1 mmoles, 2,5 M em hexanos) por 20 minutos. A mistura de reação foi agitada a -70°C por 2 h, e então metanol/tetraidrofurano (20 ml/30 ml) foi adicionado em forma de gotas. A mistura de reação foi deixada para aquecer em temperatura ambiente e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi diluído com éter dietílico (500 ml), lavado com ácido clorídrico aquoso (1 N, 25 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa e saturada (20 ml), seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo (6,20 g,)

[0496] RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,23 (s, 1H).

[0497] Etapa B:Preparação de 3,5-dibromo-1-metil-1*H*-pirazol

[0498] A uma mistura de hidreto de sódio (2,74 g 60% em óleo mineral, 68,6 mmoles) em tetraidrofurano (40 ml) a 0°C foi adicionado 3,5-dibromo-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa A) (6,20 g, 27,4 mmoles) em tetraidrofurano (25 ml) durante um período de 10 minutos. A mistura de reação foi agitada por 1 h a 0°C , e então iodometano (3,42 ml, 54,9 mmoles) foi adicionado em forma de gotas. Depois de 3 h que a mistura de reação foi deixada para aquecer em temperatura ambiente, uma solução de cloreto de amônio aquosa e saturada (10 ml) foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila (2 x 100 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e com solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas em pressão reduzida para fornecer o composto do título como um sólido amarelo acastanhado (6,0 g).

[0499] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 6,29 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

[0500] Etapa C:Preparação de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol

[0501] Uma mistura de 3,5-dibromo-1-metil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa B) (2,00 g, 8,33 mmoles) em tolueno (40 ml) foi espalhada

com um jorro de argônio por 45 minutos, e então ácido 2-cloro-4-fluorofenilborônico (1,59 g, 9,11 mmoles), fosfato de potássio tribásico (5,30 g, 25,0 mmoles) e tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,48 g, 0,41 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 90 °C por 3 h, e então resfriada em temperatura ambiente e diluída com acetato de etila (250 ml). A mistura foi lavada com água (25 ml) e solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 5 a 40% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título como um sólido branco (620 mg).

[0502] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,32 a 7,27 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,67 (s, 3H).

[0503] Etapa D:Preparação de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-iodo-1-metil-1*H*-pirazol

[0504] A uma mistura de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa C) (620 mg, 2,14 mmoles) em *N,N*-dimetilformamida (8 ml) a 60 °C foi adicionado *N*-iodossuccinimida (963 mg, 4,28 mmoles). A mistura de reação foi agitada a 60 °C por 3 h, e então diluída com acetato de etila, lavada com água e solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, seca em sulfato de sódio e concentrada em pressão reduzida. O material foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 5 a 30% de gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título as a sólido amarelo pálido (515 mg) com fusão de 139 a 141 °C.

[0505] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

[0506] Etapa E:Preparação de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-metanol

[0507] A uma mistura de 3-bromo-5-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-iodo-1-metil-1*H*-pirazol (isto é, o produto da Etapa D) (250 mg, 0,602 mmol) em tetraidrofurano (3 ml) a -78°C foi adicionado em forma de gotas *n*-butil-lítio (2,5 M solução em hexanos, 0,36 ml, 0,90 mmol). A agitação continuou por 1 h de -78 a -40°C , e então a mistura de reação foi resfriada a -78°C e 2,4-difluorobenzaldeído (103 mg, 0,72 mmol) em tetraidrofurano (2 ml) foi adicionado em forma de gotas. A mistura de reação foi deixada para aquecer em temperatura ambiente e agitada por 3 h, e então uma solução de cloreto de amônio aquosa e saturada foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 20 ml). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água e solução de cloreto de sódio aquosa e saturada, secas em sulfato de sódio e concentradas em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 10 a 50% gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido de cor de creme (35 mg).

[0508] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 7,22 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 5,90 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 3,53 (s, 3H), 2,17 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H).

EXEMPLO 10

[0509] Preparação de 4-(2-cloro-4-fluorobenzoílo)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila (Composto 52)

[0510] Etapa A: Preparação de etil 5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato

[0511] A uma mistura de 2,6-difluoroacetofenona (4,7 g, 0,03 mol) e 1,2-dietil etanodioato (4,8 g, 0,033 mol) em etanol (33 ml) foi adicionado *tert*-butoxido de sódio (3,17 g, 0,033 mol). Depois de 1 h, mais etanol (30 ml) foi adicionado à mistura de reação e a agitação continuou por 1 h. A mistura de reação foi dividida entre ácido clorídrico (1 N) e éter dietílico. A fase orgânica

foi separada, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em pressão reduzida à metade de seu volume original. À mistura resultante foi adicionada metilhidrazina (1,52 g, 0,033 mol) e a agitação foi continuada durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 5 a 20% gradiente de acetato de etila em cloreto de metileno como eluente) para fornecer o composto do título como um sólido (1,0 g).

[0512] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,56 a 7,38 (m, 1H) 7,06 (m, 2H) 6,95 (s, 1H), 4,43 (d, 2H) 3,86 (s, 3H), 1,42 (t, 3H).

[0513] Etapa B:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila

[0514] A uma mistura de cloreto de amônio (0,42 g, 7,52 mmoles) em tolueno (10 ml) a 0°C foi adicionado em forma de gotas trimetilalumínio (2 M em tolueno, 3,76 ml, 7,52 mmoles). Depois de a adição ter sido feita, a mistura de reação foi agitada a 0°C por 1 h, aquecida em temperatura ambiente, e então uma mistura de etil 5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxilato (isto é, o produto da Etapa A) (1 g, 3,76 mmoles) em tolueno (5 ml) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 110°C por 4 h. A mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente, dividida entre ácido clorídrico aquoso (1 N) e éter dietílico (cerca de 20 ml) e a fase orgânica foi separada. A fase aquosa foi extraída com éter dietílico e as camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (de 10 a 20% de gradiente de acetato de etila em hexanos) para fornecer o composto do título como um sólido (0,4 g).

[0515] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,61 a 7,41 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

[0516] Etapa C: Preparação de 4-(2-cloro-4-fluorobenzoílo)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila

[0517] A uma mistura de cloreto de alumínio (0,18 g, 1,36 mmol) em 1,2-dicloroetano (2 ml) foi adicionada uma mistura de cloreto de 2-cloro-4-fluorobenzoílo (0,26 g, 1,36 mmol) e 5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila (isto é, o produto da Etapa B) (0,15 g, 0,68 mmol) em dicloroetano (1 ml). A mistura de reação foi aquecida a 180 °C em um aparelho de micro-onda do tipo Biotage Initiator™ por 30 minutos. A mistura resultante foi despejada diretamente em uma coluna do tipo Varian Bond Elute SI® e eluída em cloreto de metileno seguido por 30% de acetato de etila em hexanos para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (0,07 g).

[0518] RMN de ¹H (CDCl₃): δ de 8,12 a 8,03 (m, 1H), de 7,41 a 7,57 (m, 1H), de 7,40 a 7,33 (m, 1H), de 7,12 a 7,04 (m, 1H), de 6,91 a 7,03 (m, 2H), 3,85 (s, 3H).

EXEMPLO 11

[0519] Preparação de 4-[(2-cloro-4-fluorofenil)hidroximetil]-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila (Composto 53)

[0520] A uma mistura de 4-(2-cloro-4-fluorobenzoílo)-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonitrila (isto é, o produto do Exemplo 10) (0,05 g, 0,13 mmol) em etanol (2 ml) foi adicionado borohidreto de sódio (0,005 g, 0,13 mmol). A reação foi agitada por 30 minutos, e então ácido clorídrico (1 N) (0,5 ml) foi adicionado e a mistura foi concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi diluído com cloreto de metileno (5 ml) e filtrado através de um tubo de extração de Celite® (diatomito) limpo com cloreto de metileno (15 ml). O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida e o material resultante purificado por cromatografia flash em um gel de sílica, uma coluna do tipo Varian Bond Elute SI® (de 10 a 50% gradiente de acetato de etila em

hexanos como eluente) para fornecer o composto do título, um composto da presente invenção, como um sólido (0,03 g).

[0521] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,63 a 7,54 (m, 1H), de 7,53 a 7,40 (m, 1H), de 7,06 a 6,91 (m, 3H), de 6,90 a 6,81 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,51 (d, 1H).

EXEMPLO 12

[0522] Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)- α -(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metóxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-metanol (Composto 157)

[0523] Etapa A: Preparação de metil 3-(2,6-difluorofenil)-2-propinoato

[0524] A uma mistura de (diazometil)trimetilsilano (2,0 M em hexanos, 25 ml, 50 mmoles) em tetraidrofurano (100 ml) a -78°C foi adicionado *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 20 ml, 50 mmoles) durante 5 minutos. Depois de a adição ter sido feita, a mistura de reação temperatura foi mantida a cerca de -78°C por 30 minutos e então 2,6-difluorobenzaldeído (7,1 g, 50 mmoles) foi adicionado em forma de porção. A mistura de reação foi mantida a -78°C por 30 minutos adicionas e então deixada para aquecer em temperatura ambiente, durante esse período ocorreu evolução de gás. A mistura de reação foi resfriada novamente a -78°C e *n*-butil-lítio (2,5 M em hexanos, 28 ml, 70 mmoles) foi adicionada durante 5 minutos. Depois de 15 minutos a -78°C , cloroformato de metila (7,8 ml, 100 mmoles) foi adicionado à mistura de reação. Depois de 30 minutos, a mistura de reação foi deixada para aquecer a 0°C , e então divididos entre éter dietílico e solução cloreto de amônio saturada. A fase orgânica foi separada, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 0 a 100% gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título (8,0 g).

[0525] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,48 a 7,33 (m, 1H), de 7,06 a 6,81 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

[0526] Etapa B:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-1-metil-3*H*-prazol-3-ona

[0527] Uma mistura de metil 3-(2,6-difluorofenil)-2-propinoato (5,0 g, 25,5 mmoles) (isto é, o produto da Etapa A) e metilhidrazina (1,6 ml, 30,6 mmoles) em uma solução de etanol/água (25 ml, 1:1 mistura) foi aquecida a 70°C durante a noite. A mistura de reação foi concentrada em pressão reduzida e o material resultante purificado por cromatografia em gel de sílica (90% hexanos em acetato de etila como eluente) para fornecer o composto do título (2,5 g).

[0528] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 11,85 (ls, 1H), de 7,51 a 7,32 (m, 1H), de 7,08 a 6,95 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,61 (s, 3H).

[0529] Etapa C:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1*H*-pirazol

[0530] Uma mistura de 5-(2,6-difluorofenil)-1,2-dihidro-1-metil-3*H*-prazol-3-ona (2,0 g, 9,6 mmoles) (isto é, o produto da Etapa B), carbonato de potássio (1,9 g, 14 mmoles) e iodometano (0,75 ml, 12 mmoles) em acetonitrila (20 ml) foi aquecida a 70°C por 4 h e então deixada para resfriar em temperatura ambiente. Depois de cerca de 48 h, a reação foi diluída com diclorometano e a mistura resultante foi filtrada através de uma camada de Celite® (diatomito) em um funil de fritas vidro sinterizado. O líquido concentrado foi conservado em pressão reduzida e o material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 0 a 100% gradiente de acetato de etila em hexanos como eluente) para fornecer o composto do título (1,3 g).

[0531] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,48 a 7,34 (m, 1H), de 7,09 a 6,93 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,62 (s, 3H).

[0532] Etapa D:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxaldeído

[0533] A uma mistura de 5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1H-pirazol (0,5 g, 2,2 mmoles) (isto é, o produto da Etapa C) em dimetilformamida (5 ml) a 80 °C foi adicionado oxicloreto de fósforo (0,31 ml, 3,3 mmoles). Depois de 2 h, a mistura de reação foi deixada para resfriar em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com hidróxido de sódio (1 N, cerca de 5 ml) e água. A mistura resultante foi extraída com éter dietílico (2x) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi purificado por cromatografia em gel de sílica (de 0 a 100% gradiente de acetato de etila em diclorometano como eluente) para fornecer o composto do título (0,5 g).

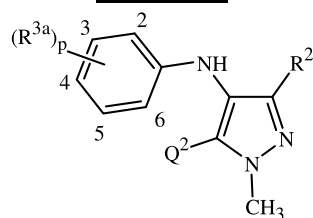
[0534] RMN de ^1H (CDCl_3): δ 9,65 (s, 1H), de 7,59 a 7,44 (m, 1H), de 7,12 a 7,02 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,63 (s, 3H).

[0535] Etapa E:Preparação de 5-(2,6-difluorofenil)- α -(4-fluoro-2-metilfenil)-3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-metanol

[0536] A uma mistura de 5-(2,6-difluorofenil)-3-metóxi-1-metil-1H-pirazol-4-carboxaldeído (0,25 g, 0,99 mmol) (isto é, o produto da Etapa D) em tetraidrofurano (5 ml) a -30 °C foi adicionado brometo de 4-fluoro-2-metilfenilmagnésio (0,5 M em hexanos, 2,0 ml, 1,0 mmol). A mistura de reação foi deixada para aquecer a 0 °C, temperada com solução cloreto de amônio saturada e concentrada em pressão reduzida. O material resultante foi diluído com diclorometano e água, despejado em um tubo para extração em fase sólida (Varian Chem Elute®, pré-embalado com diatomito) e eluído em diclorometano. O eluente de diclorometano foi concentrado em pressão reduzida e o material resultante purificado por cromatografia em gel de sílica (de 0 a 100% gradiente de acetato de etila em diclorometano como eluente) para fornecer o composto do título (0,3 g).

[0537] RMN de ^1H (CDCl_3): δ de 7,40 a 7,20 (m, 2H), de 6,93 a 6,80 (m, 1H), de 6,80 a 6,68 (m, 1H), de 6,67 a 6,58 (m, 1H), de 6,58 a 6,48 (m, 1H), de 5,87 a 5,75 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), de 2,50 a 2,37 (m, 1H), 2,05 (s, 3H).

[0538] Pelos procedimentos descritos no presente documento em junção com métodos conhecidos na técnica, os compostos divulgados nas Tabelas que seguem podem ser preparados. As abreviações seguintes são utilizadas na Tabela seguintes: Me significa, Et significa etil, *n*-Pr significa *n*-propila, *c*-Pr significa ciclopropila, Ph significa fenila, MeO significa metóxi, EtO significa etóxi, -CN significa cianureto e -NO₂ significa nitro.

TABELA 1

Q^2 é 2,6-di-F-Ph e R^2 é Me.

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-di-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-di-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-di-F	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-tri-F	2,6-di-Cl, 4-CN	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-tri-F	2,6-di-F, 4-CN	2,6-di-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-tri-F	2,6-di-Cl, 4-MeO	2,6-di-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-tri-F	2,6-di-F, 4-MeO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-tri-Cl	2,6-di-Cl, 4-EtO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-di-F	2,6-di-F, 4-EtO	2,6-di-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-di-F	2-Br, 4-CN	2,6-di-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-di-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-di-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-di-Cl, 6-	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-

2,4-di-Cl	2-Me, 4-MeO	F 4-Cl, 2,6-di-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	MeNH(CH ₂) ₃ O 2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-di-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-di-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-di-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0539] A presente divulgação também inclui Tabelas de 1A a 164A, cada uma delas é interpretada da mesma maneira que a Tabela 1 acima, com a exceção de que a linha do título na Tabela 1 (isto é, “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Me.”) que é substituída pelo cabeçalho de linha mostrado abaixo. Por exemplo, na Tabela 1A o cabeçalho de linha é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Cl”, e (R³)_p é conforme definido na Tabela 1 acima. Assim, a primeira entrada na Tabela 1A divulga especificamente 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-*N*-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-amina. As Tabelas de 2A a 164A são interpretadas de modo similar.

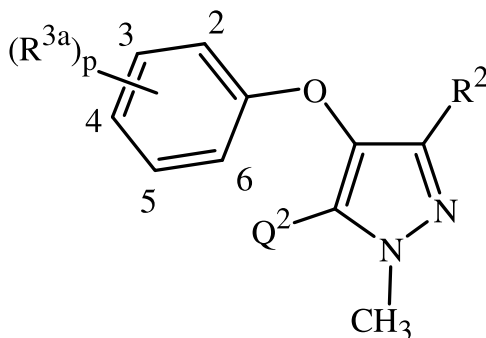
Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
1A	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	83A	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Et.
2A	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	84A	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é CN.
3A	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	85A	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Me.
4A	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	86A	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Cl.
5A	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Me.	87A	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Br.
6A	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Cl.	88A	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Et.
7A	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Br.	89A	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é CN.
8A	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Et.	90A	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Me.
9A	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é CN.	91A	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
10A	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Me.	92A	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Br.
11A	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Cl.	93A	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Et.
12A	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Br.	94A	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é CN.
13A	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Et.	95A	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Me.
14A	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é	96A	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Cl.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
	CN.		
15A	Q ² é 2,6-di-F-4-MeO-Ph e R ² é Me.	97A	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Br.
16A	Q ² é 2,6-di-F-4-MeO-Ph e R ² é Cl.	98A	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Et.
17A	Q ² é 2,6-di-F-4-MeO-Ph e R ² é Br.	99A	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é CN.
18A	Q ² é 2,6-di-F-4-MeO-Ph e R ² é Et.	100A	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Me.
19A	Q ² é 2,6-di-F-4-Me-Ph e R ² é CN.	101A	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
20A	Q ² é 2,6-di-F-4-EtO-Ph e R ² é Me.	102A	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Br.
21A	Q ² é 2,6-di-F-4-EtO-Ph e R ² é Cl.	103A	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Et.
22A	Q ² é 2,6-di-F-4-EtO-Ph e R ² é Br.	104A	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é CN.
23A	Q ² é 2,6-di-F-4-EtO-Ph e R ² é Et.	105A	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Me.
24A	Q ² é 2,6-di-F-4-EtO-Ph e R ² é CN.	106A	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
25A	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Me.	107A	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Br.
26A	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.	108A	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Et.
27A	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Br.	109A	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é CN.
28A	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Et.	110A	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Me.
29A	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é CN.	111A	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
30A	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Me.	112A	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Br.
31A	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Cl.	113A	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Et.
32A	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Br.	114A	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é CN.
33A	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Et.	115A	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Me.
34A	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é CN.	116A	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
35A	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é	117A	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Br.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
	Me.		
36A	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Cl.	118A	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Et.
	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Br.		Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é
37A		119A	CN.
	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Et.		Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é
38A		120A	Me.
	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é		Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é
39A	CN.	121A	Cl.
	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é
40A	é Me.	122A	Br.
	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é
41A	é Cl.	123A	Et.
	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é
42A	é Br.	124A	CN.
	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é
43A	é Et.	125A	Me.
	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
44A	é CN.	126A	
	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Br.
45A	é Me.	127A	
	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Et.
46A	é Cl.	128A	
	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é
47A	é Br.	129A	CN.
	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Me.
48A	é Et.	130A	
	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ²		Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.
49A	é CN.	131A	
	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é		Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Br.
50A	Me.	132A	
51A	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Cl.	133A	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Et.
52A	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Br.	134A	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é CN.
53A	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Et.	135A	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Me.
	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é		Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Cl.
54A	CN.	136A	
	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é		Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Br.
55A	Me.	137A	
56A	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Cl.	138A	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Et.
57A	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Br.	139A	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é CN.
58A	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Et.	140A	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Me.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
59A	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é CN.	141A	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Cl.
60A	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Me.	142A	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Br.
61A	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Cl.	143A	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Et.
62A	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Br.	144A	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é CN.
63A	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Et.	145A	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
64A	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é CN.	146A	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
65A	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Me.	147A	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
66A	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Cl.	148A	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Et.
67A	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Br.	149A	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
68A	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Et.	150A	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
69A	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é CN.	151A	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
70A	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Me.	152A	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
71A	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Cl.	153A	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Et.
72A	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Br.	154A	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
73A	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Et.	155A	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Me.
74A	Q ² é 2-F-Ph e R ² é CN.	156A	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
75A	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Me.	157A	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Br.
76A	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Cl.	158A	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Et.
77A	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Br.	159A	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é CN.
78A	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Et.	160A	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Me.
79A	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é CN.	161A	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
80A	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Me.	162A	Q ² é 2,5-di-Cl-3-thienyand R ² é Br.
81A	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Cl.	163A	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Et.
82A	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Br.	164A	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
			CN.

TABELA 2

Q^2 é 2,6-di-F-Ph e R^2 é Me.

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-di-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-di-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-di-F	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-tri-F	2,6-di-Cl, 4-CN	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-tri-F	2,6-di-F, 4-CN	2,6-di-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-tri-F	2,6-di-Cl, 4-MeO	2,6-di-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-tri-F	2,6-di-F, 4-MeO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-tri-Cl	2,6-di-Cl, 4-EtO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-di-F	2,6-di-F, 4-EtO	2,6-di-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-di-F	2-Br, 4-CN	2,6-di-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-di-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-di-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-di-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-di-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-di-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-di-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-di-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

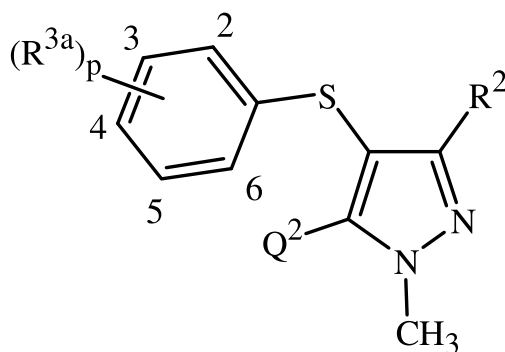
[0540] A presente divulgação também inclui Tabelas de 1B a 164B, cada uma delas é interpretada da mesma maneira que a Tabela 2 acima, com a exceção do cabeçalho de linha na Tabela 2 (isto é “ Q^2 é 2,6-di-F-Ph e R^2 é Me”) que é substituído pelo linha do título respectivo mostrado abaixo. Por exemplo, na Tabela 1B o cabeçalho de linha é “ Q^2 é 2,6-di-F-Ph e R^2 é Cl”, e $(R^3)_p$ é conforme definido na Tabela 2 acima. Assim, a primeira entrada na Tabela 1B divulga especificamente 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-4-(2-fluorofenil)-1-metil-1H-pirazol. As Tabelas de 2B a 164B são interpretadas de modo similar.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
1B	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	83B	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Et.
2B	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	84B	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é CN.
3B	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	85B	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Me.
4B	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	86B	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Cl.
5B	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Me.	87B	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Br.
6B	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Cl.	88B	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Et.
7B	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Br.	89B	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é CN.
8B	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Et.	90B	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Me.
9B	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é CN.	91B	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
10B	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Me.	92B	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Br.
11B	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Cl.	93B	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Et.
12B	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Br.	94B	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é CN.
13B	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Et.	95B	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Me.
14B	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é CN.	96B	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
15B	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Me.	97B	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Br.
16B	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Cl.	98B	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Et.
17B	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Br.	99B	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é CN.
18B	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Et.	100B	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Me.
19B	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é CN.	101B	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
20B	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Me.	102B	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Br.
21B	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Cl.	103B	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Et.
22B	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Br.	104B	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é CN.
23B	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Et.	105B	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Me.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
24B	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é CN.	106B	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
25B	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Me.	107B	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Br.
26B	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.	108B	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Et.
27B	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Br.	109B	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é CN.
28B	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Et.	110B	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Me.
29B	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é CN.	111B	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
30B	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Me.	112B	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Br.
31B	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Cl.	113B	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Et.
32B	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Br.	114B	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é CN.
33B	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Et.	115B	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Me.
34B	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é CN.	116B	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
35B	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Me.	117B	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Br.
36B	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Cl.	118B	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Et.
37B	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Br.	119B	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é CN.
38B	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Et.	120B	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Me.
39B	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é CN.	121B	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
40B	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Me.	122B	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Br.
41B	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	123B	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Et.
42B	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Br.	124B	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é CN.
43B	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Et.	125B	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Me.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
44B	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é CN.	126B	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
45B	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Me.	127B	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Br.
46B	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	128B	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Et.
47B	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	129B	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é CN.
48B	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	130B	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Me.
49B	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	131B	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.
50B	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Me.	132B	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Br.
51B	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Cl.	133B	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Et.
52B	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Br.	134B	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é CN.
53B	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Et.	135B	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Me.
54B	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é CN.	136B	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Cl.
55B	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Me.	137B	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Br.
56B	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Cl.	138B	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Et.
57B	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Br.	139B	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é CN.
58B	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Et.	140B	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Me.
59B	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é CN.	141B	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Cl.
60B	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Me.	142B	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Br.
61B	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Cl.	143B	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Et.
62B	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Br.	144B	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é CN.
63B	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Et.	145B	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Me.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é CN.		Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Cl.
64B		146B	
65B	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Me.	147B	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Br.
66B	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Cl.	148B	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Et.
	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Br.		Q^2 é 3-Cl-2-piridinila, e R^2 é
67B		149B	CN.
	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Et.		Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é
68B		150B	Me.
	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é CN.		Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é
69B		151B	Cl.
	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Me.		Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é
70B		152B	Br.
	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Cl.		Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é
71B		153B	Et.
	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Br.		Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é
72B		154B	CN.
73B	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Et.	155B	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Me.
74B	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é CN.	156B	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Cl.
75B	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Me.	157B	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Br.
76B	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Cl.	158B	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Et.
77B	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Br.	159B	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é CN.
	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Et.		Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é
78B		160B	Me.
	Q^2 é 2-Cl-Ph um R^2 é CN.		Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é
79B		161B	Cl.
	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Me.		Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila, e R^2 é
80B		162B	Br.
	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Cl.		Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é
81B		163B	Et.
	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Br.		Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é
82B		164B	CN.

TABELA 3

Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Me.				
(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-di-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-di-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-di-F	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-tri-F	2,6-di-Cl, 4-CN	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-tri-F	2,6-di-F, 4-CN	2,6-di-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-tri-F	2,6-di-Cl, 4-MeO	2,6-di-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-tri-F	2,6-di-F, 4-MeO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-tri-Cl	2,6-di-Cl, 4-EtO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-di-F	2,6-di-F, 4-EtO	2,6-di-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-di-F	2-Br, 4-CN	2,6-di-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-di-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-di-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-di-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-di-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-di-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-di-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-di-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0541] A presente divulgação também inclui Tabelas de 1C a 164C, cada uma delas é interpretada da mesma maneira que a Tabela 3 acima, com a exceção do cabeçalho de linha na Tabela 3 (isto é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Me”) que é substituída pelo cabeçalho de linha respectiva mostrada abaixo. Por exemplo, na Tabela 1C o cabeçalho de linha é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Cl”, e (R³)_p é conforme definido na Tabela 3 acima. Assim, a primeira entrada na Tabela 1C divulga especificamente 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-4-[(2-

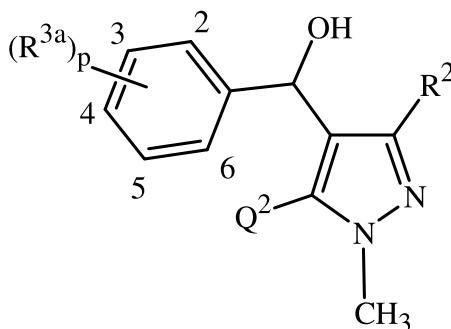
fluorofenil)tio]-1-metil-1*H*-prazol. As Tabelas de 2C a 164C são interpretadas de modo similar.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
1C	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	83C	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Et.
2C	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	84C	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é CN.
3C	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	85C	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Me.
4C	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	86C	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Cl.
5C	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Me.	87C	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Br.
6C	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Cl.	88C	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Et.
7C	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Br.	89C	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é CN.
8C	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Et.	90C	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Me.
9C	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é CN.	91C	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
10C	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Me.	92C	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Br.
11C	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Cl.	93C	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Et.
12C	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Br.	94C	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é CN.
13C	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Et.	95C	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Me.
14C	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é CN.	96C	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
15C	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Me.	97C	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Br.
16C	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Cl.	98C	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Et.
17C	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Br.	99C	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é CN.
18C	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Et.	100C	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Me.
19C	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é CN.	101C	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
20C	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Me.	102C	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Br.
21C	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Cl.	103C	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Et.
22C	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Br.	104C	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é CN.
23C	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Et.	105C	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Me.
24C	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ²	106C	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Cl.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
	é CN.		
25C	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Me.	107C	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Br.
26C	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.	108C	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é Et.
27C	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Br.	109C	Q ² é 2-F-4-EtO-Ph e R ² é CN.
28C	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é Et.	110C	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Me.
29C	Q ² é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R ² é CN.	111C	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
30C	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Me.	112C	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Br.
31C	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Cl.	113C	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é Et.
32C	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Br.	114C	Q ² é 2-Cl-4-MeO-Ph e R ² é CN.
33C	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é Et.	115C	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Me.
34C	Q ² é 2-Cl-4-F-Ph e R ² é CN.	116C	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
35C	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Me.	117C	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Br.
36C	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Cl.	118C	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é Et.
37C	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Br.	119C	Q ² é 2-Cl-4-EtO-Ph e R ² é CN.
38C	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é Et.	120C	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Me.
39C	Q ² é 2-Cl-6-F-Ph e R ² é CN.	121C	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
40C	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Me.	122C	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Br.
41C	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	123C	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é Et.
42C	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Br.	124C	Q ² é 2-Br-4-MeO-Ph e R ² é CN.
43C	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é Et.	125C	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Me.
44C	Q ² é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R ² é CN.	126C	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Cl.
45C	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Me.	127C	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Br.
46C	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	128C	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é Et.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
47C	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	129C	Q ² é 2-Br-4-EtO-Ph e R ² é CN.
48C	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	130C	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Me.
49C	Q ² é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	131C	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Cl.
50C	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Me.	132C	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Br.
51C	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Cl.	133C	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é Et.
52C	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Br.	134C	Q ² é 2-F-4-CN-Ph e R ² é CN.
53C	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é Et.	135C	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Me.
54C	Q ² é 2-Br-4-F-Ph e R ² é CN.	136C	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Cl.
55C	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Me.	137C	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Br.
56C	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Cl.	138C	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é Et.
57C	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Br.	139C	Q ² é 2-Cl-4-CN-Ph e R ² é CN.
58C	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é Et.	140C	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Me.
59C	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é CN.	141C	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Cl.
60C	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Me.	142C	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Br.
61C	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Cl.	143C	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Et.
62C	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Br.	144C	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é CN.
63C	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Et.	145C	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
64C	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é CN.	146C	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
65C	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Me.	147C	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
66C	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Cl.	148C	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Et.
67C	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Br.	149C	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
68C	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Et.	150C	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
69C	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é CN.	151C	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
70C	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Me.	152C	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
71C	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Cl.	153C	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Et.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
72C	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Br.	154C	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
73C	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Et.	155C	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Me.
74C	Q ² é 2-F-Ph e R ² é CN.	156C	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
75C	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Me.	157C	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Br.
76C	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Cl.	158C	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Et.
77C	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Br.	159C	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é CN.
78C	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Et.	160C	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Me.
79C	Q ² é 2-Cl-Ph um R ² é CN.	161C	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
80C	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Me.	162C	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Br.
81C	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Cl.	163C	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Et.
82C	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Br.	164C	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é CN.

TABELA 4

Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Me.				
(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p	(R ^{3a}) _p
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-di-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-di-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-di-F	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-tri-F	2,6-di-Cl, 4-CN	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-tri-F	2,6-di-F, 4-CN	2,6-di-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-tri-F	2,6-di-Cl, 4-MeO	2,6-di-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-tri-F	2,6-di-F, 4-	2,6-di-F, 3-

4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-tri-Cl	MeO 2,6-di-Cl, 4-EtO	MeNH(CH ₂) ₃ O 2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-di-F	2,6-di-F, 4-EtO	2,6-di-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-di-F	2-Br, 4-CN	2,6-di-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-di-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-di-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-di-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-di-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-di-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-di-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-di-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

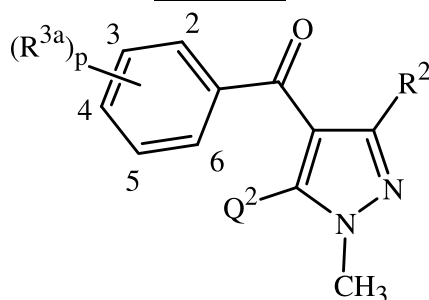
[0542] A presente divulgação também inclui Tabelas de 1D a 164D, cada uma delas é interpretada da mesma maneira que a Tabela 4 acima, com a exceção do cabeçalho de linha na Tabela 4 (isto é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Me”) que é substituído pelo cabeçalho de linha respectivo mostrado abaixo. Por exemplo, na Tabela 1D o cabeçalho de linha é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Cl”, e (R³)_p é conforme definido na Tabela 4 acima. Assim, a primeira entrada na Tabela 1D divulga especificamente 3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-α-(2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-metanol. As Tabelas de 2D a 164D são interpretadas de modo similar.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
1D	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	83D	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Et.
2D	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	84D	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é CN.
3D	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	85D	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Me.
4D	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	86D	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Cl.
5D	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Me.	87D	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Br.
6D	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Cl.	88D	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Et.
7D	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Br.	89D	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é CN.
8D	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Et.	90D	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Me.
9D	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é CN.	91D	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
10D	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Me.	92D	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Br.
11D	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Cl.	93D	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Et.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
12D	Q^2 é 2,4,6-tri-F-Ph e R^2 é Br.	94D	Q^2 é 2,4-di-Cl-Ph e R^2 é CN.
13D	Q^2 é 2,4,6-tri-F-Ph e R^2 é Et.	95D	Q^2 é 2,6-di-Cl-Ph e R^2 é Me.
14D	Q^2 é 2,4,6-tri-F-Ph e R^2 é CN.	96D	Q^2 é 2,6-di-Cl-Ph e R^2 é Cl.
15D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R^2 é Me.	97D	Q^2 é 2,6-di-Cl-Ph e R^2 é Br.
16D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R^2 é Cl.	98D	Q^2 é 2,6-di-Cl-Ph e R^2 é Et.
17D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R^2 é Br.	99D	Q^2 é 2,6-di-Cl-Ph e R^2 é CN.
18D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R^2 é Et	100D	Q^2 é 2-F-4-MeO-Ph e R^2 é Me.
19D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R^2 é CN	101D	Q^2 é 2-F-4-MeO-Ph e R^2 é Cl.
20D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é Me.	102D	Q^2 é 2-F-4-MeO-Ph e R^2 é Br.
21D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é Cl.	103D	Q^2 é 2-F-4-MeO-Ph e R^2 é Et.
22D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é Br.	104D	Q^2 é 2-F-4-MeO-Ph e R^2 é CN.
23D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é Et.	105D	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
24D	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é CN.	106D	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
25D	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Me.	107D	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
26D	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Cl.	108D	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
27D	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Br.	109D	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
28D	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Et.	110D	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Me.
29D	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é CN.	111D	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Cl.
30D	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Me.	112D	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Br.
31D	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Cl.	113D	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Et.
32D	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Br.	114D	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é CN.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
33D	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Et.	115D	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
34D	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é CN.	116D	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
35D	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Me.	117D	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
36D	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Cl.	118D	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
37D	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Br.	119D	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
38D	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Et.	120D	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Me.
39D	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é CN.	121D	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Cl.
40D	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Me.	122D	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Br.
41D	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Cl.	123D	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Et.
42D	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Br.	124D	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é CN.
43D	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Et.	125D	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
44D	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é CN.	126D	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
45D	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Me.	127D	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
46D	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Cl.	128D	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
47D	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Br.	129D	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
48D	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Et.	130D	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Me.
49D	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é CN.	131D	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Cl.
50D	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Me.	132D	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Br.
51D	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Cl.	133D	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Et.
52D	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Br.	134D	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é CN.
53D	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Et.	135D	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Me.
54D	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é CN.	136D	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Cl.
55D	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Me.	137D	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Br.
56D	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Cl.	138D	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Et.
57D	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Br.	139D	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é CN.
58D	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Et.	140D	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
59D	Q ² é 2-Br-6-F-Ph e R ² é CN.	141D	Me. Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Cl.
60D	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Me.	142D	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Br.
61D	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Cl.	143D	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é Et.
62D	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Br.	144D	Q ² é 2-Br-4-CN-Ph e R ² é CN.
63D	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é Et.	145D	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
64D	Q ² é 2-Me-4-F-Ph e R ² é CN.	146D	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
65D	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Me.	147D	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
66D	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Cl.	148D	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é Et.
67D	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Br.	149D	Q ² é 3-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
68D	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é Et.	150D	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Me.
69D	Q ² é 2-I-4-F-Ph e R ² é CN.	151D	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Cl.
70D	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Me.	152D	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Br.
71D	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Cl.	153D	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é Et.
72D	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Br.	154D	Q ² é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R ² é CN.
73D	Q ² é 2-F-Ph e R ² é Et.	155D	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Me.
74D	Q ² é 2-F-Ph e R ² é CN.	156D	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
75D	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Me.	157D	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Br.
76D	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Cl.	158D	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é Et.
77D	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Br.	159D	Q ² é 2-Cl-3-tienila e R ² é CN.
78D	Q ² é 2-Cl-Ph e R ² é Et.	160D	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Me.
79D	Q ² é 2-Cl-Ph um R ² é CN	161D	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Cl.
80D	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Me.	162D	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Br.
81D	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Cl.	163D	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é Et.
82D	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Br.	164D	Q ² é 2,5-di-Cl-3-tienila e R ² é CN.

TABELA 5

Q^2 é 2,6-di-F-Ph e R^2 é Me.

$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$	$(R^{3a})_p$
2-F	2-F, 4-Cl	2-Cl, 4-MeO	2,4-di-Br, 6-F	2-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-F	2-Cl, 4-F	2-F, 4-MeO	2-Br, 4-Cl, 6-F	2-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
4-F	2-F, 4-Br	2-Cl, 4-EtO	2-I, 4,6-di-F	2-Cl, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
2-Cl	2-Cl, 4-Br	2-F, 4-EtO	4-I, 2,6-di-F	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
3-Cl	2-Br, 4-Cl	2,4,5-tri-F	2,6-di-Cl, 4-CN	2,6-di-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
4-Cl	2-Br, 4-F	2,3,5-tri-F	2,6-di-F, 4-CN	2,6-di-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2-Br	2-I, 4-F	2,3,6-tri-F	2,6-di-Cl, 4-MeO	2,6-di-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O
3-Br	2-Me, 4-F	2,4,6-tri-F	2,6-di-F, 4-MeO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃ O
4-Br	2-Cl, 4-CN	2,4,6-tri-Cl	2,6-di-Cl, 4-EtO	2,6-di-F, 3-MeNH(CH ₂) ₃
4-Me	2-F, 4-CN	2-Cl, 4,6-di-F	2,6-di-F, 4-EtO	2,6-di-F, 3-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,6-di-F	2-Br, 4-CN	2,6-di-Cl, 4-F	2-Br, 4-F, 6-Cl	2,6-di-F, 3-MeO(CH ₂) ₃ O
2,4-di-F	2-CF ₃ , 4-F	2,4-di-Cl, 6-F	2-Cl, 4-Br, 6-F	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Cl	2-Me, 4-MeO	4-Cl, 2,6-di-F	4-MeNH(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeNH(CH ₂) ₃
2,6-di-Cl	2-Me, 4-EtO	2-Br, 4,6-di-F	4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-Me ₂ N(CH ₂) ₃ O
2,4-di-Me	2-Br, 4-MeO	4-Br, 2,6-di-F	4-MeO(CH ₂) ₃ O	2-Cl-6-F, 4-MeO(CH ₂) ₃ O

[0543] A presente divulgação também inclui Tabelas de 1E a 164E, cada uma delas é interpretada da mesma maneira que a Tabela 5 acima,

com a exceção do cabeçalho de linha na Tabela 5 (isto é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Me”) que é substituído pelo cabeçalho de linha respectivo mostrado abaixo. Por exemplo, na Tabela 1E o cabeçalho de linha é “Q² é 2,6-di-F-Ph e R² é Cl”, e (R³)_p é conforme definido na Tabela 5 acima. Assim, a primeira entrada na Tabela 1E divulga especificamente (3-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il](2-fluorofenil)metanol. As Tabelas de 2E a 164E são interpretadas de modo similar.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
1E	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Cl.	83E	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é Et.
2E	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Br.	84E	Q ² é 2-Br-Ph e R ² é CN.
3E	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é Et.	85E	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Me.
4E	Q ² é 2,6-di-F-Ph e R ² é CN.	86E	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Cl.
5E	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Me.	87E	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Br.
6E	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Cl.	88E	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é Et.
7E	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Br.	89E	Q ² é 2-F-4-Cl-Ph e R ² é CN.
8E	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é Et.	90E	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Me.
9E	Q ² é 2,4-di-F-Ph e R ² é CN.	91E	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
10E	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Me.	92E	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Br.
11E	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Cl.	93E	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é Et.
12E	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Br.	94E	Q ² é 2,4-di-Cl-Ph e R ² é CN.
13E	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é Et.	95E	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Me.
14E	Q ² é 2,4,6-tri-F-Ph e R ² é CN.	96E	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Cl.
15E	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Me.	97E	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Br.
16E	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Cl.	98E	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é Et.
17E	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Br.	99E	Q ² é 2,6-di-Cl-Ph e R ² é CN.
18E	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é Et.	100E	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Me.
19E	Q ² é 2,6-di-F-4-OMe-Ph e R ² é CN.	101E	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Cl.
20E	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Me.	102E	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Br.
21E	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Cl.	103E	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é Et.
22E	Q ² é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R ² é Br.	104E	Q ² é 2-F-4-MeO-Ph e R ² é CN.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
23E	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é Et.	105E	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
24E	Q^2 é 2,6-di-F-4-OEt-Ph e R^2 é CN.	106E	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
25E	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Me.	107E	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
26E	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Cl.	108E	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
27E	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Br.	109E	Q^2 é 2-F-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
28E	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é Et.	110E	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Me.
29E	Q^2 é 2,6-di-F-4-CN-Ph e R^2 é CN.	111E	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Cl.
30E	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Me.	112E	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Br.
31E	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Cl.	113E	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é Et.
32E	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Br.	114E	Q^2 é 2-Cl-4-MeO-Ph e R^2 é CN.
33E	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é Et.	115E	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
34E	Q^2 é 2-Cl-4-F-Ph e R^2 é CN.	116E	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
35E	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Me.	117E	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
36E	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Cl.	118E	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
37E	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Br.	119E	Q^2 é 2-Cl-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
38E	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é Et.	120E	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Me.
39E	Q^2 é 2-Cl-6-F-Ph e R^2 é CN.	121E	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Cl.
40E	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Me.	122E	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Br.
41E	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Cl.	123E	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é Et.
42E	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Br.	124E	Q^2 é 2-Br-4-MeO-Ph e R^2 é CN.
43E	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é Et.	125E	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Me.
44E	Q^2 é 2-Cl-4,6-di-F-Ph e R^2 é CN.	126E	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Cl.
45E	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Me.	127E	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Br.
46E	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Cl.	128E	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é Et.
47E	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Br.	129E	Q^2 é 2-Br-4-EtO-Ph e R^2 é CN.
48E	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é Et.	130E	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Me.

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
49E	Q^2 é 4-Cl-2,6-di-F-Ph e R^2 é CN.	131E	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Cl.
50E	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Me.	132E	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Br.
51E	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Cl.	133E	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é Et.
52E	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Br.	134E	Q^2 é 2-F-4-CN-Ph e R^2 é CN.
53E	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é Et.	135E	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Me.
54E	Q^2 é 2-Br-4-F-Ph e R^2 é CN.	136E	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Cl.
55E	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Me.	137E	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Br.
56E	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Cl.	138E	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é Et.
57E	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Br.	139E	Q^2 é 2-Cl-4-CN-Ph e R^2 é CN.
58E	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é Et.	140E	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é Me.
59E	Q^2 é 2-Br-6-F-Ph e R^2 é CN.	141E	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é Cl.
60E	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é Me.	142E	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é Br.
61E	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é Cl.	143E	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é Et.
62E	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é Br.	144E	Q^2 é 2-Br-4-CN-Ph e R^2 é CN.
63E	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é Et.	145E	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Me.
64E	Q^2 é 2-Me-4-F-Ph e R^2 é CN.	146E	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Cl.
65E	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Me.	147E	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Br.
66E	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Cl.	148E	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é Et.
67E	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Br.	149E	Q^2 é 3-Cl-2-piridinila e R^2 é CN.
68E	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é Et.	150E	Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é Me.
69E	Q^2 é 2-I-4-F-Ph e R^2 é CN.	151E	Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é Cl.
70E	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Me.	152E	Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é Br.
71E	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Cl.	153E	Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é Et.
72E	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Br.	154E	Q^2 é 3,5-di-Cl-2-piridinila e R^2 é CN.
73E	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é Et.	155E	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Me.
74E	Q^2 é 2-F-Ph e R^2 é CN.	156E	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Cl.
75E	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Me.	157E	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Br.
76E	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Cl.	158E	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é Et.
77E	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Br.	159E	Q^2 é 2-Cl-3-tienila e R^2 é CN.
78E	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é Et.	160E	Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é Me.
79E	Q^2 é 2-Cl-Ph e R^2 é CN.	161E	Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é Cl.
80E	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Me.	162E	Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é

Tabela	Cabeçalho de Linha	Tabela	Cabeçalho de Linha
81E	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Cl.	163E	Br. Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é Et.
82E	Q^2 é 2-Br-Ph e R^2 é Br.	164E	Q^2 é 2,5-di-Cl-3-tienila e R^2 é CN.

FORMULAÇÃO/UTILIDADE

[0544] Um composto desta invenção será usado, em geral, como um ingrediente ativo fungicida em uma composição, isto é, Formulação, com e pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos, que serve como um carreador. A Formulação ou ingredientes de composição são selecionados para serem consistentes com as propriedades físicas do ingrediente ativo, modo de aplicação e fatores ambientais, como tipo de solo, umidade e temperatura.

[0545] Formulações úteis incluem ambas composições líquidas e sólidas. As composições líquidas incluem soluções (incluindo concentrados emulsificáveis), suspensões, emulsões (incluindo microemulsões e/ou suspoemulsões) e similares, que podem ser opcionalmente espessados até que se tornem géis. Os tipos gerais de composições líquidas aquosas são concentrado solúvel, concentrado de suspensão, suspensão em cápsula, emulsão concentrada, microemulsão e suspoemulsão.

[0546] O tipo geral de composições líquidas não aquosas são concentrado emulsificável, concentrado microemulsificável, concentrado dispersível e dispersão de óleo.

[0547] Os tipos gerais de composições sólidas são poeiras, pós, grânulos, péletes, pílulas, partilhas, tabletes, filmes preenchidos (incluindo revestimentos de sementes) e similares, que podem ser dispersíveis em água ("molháveis") ou solúveis em água. Filmes e revestimentos formados de

soluções formadoras de filme ou suspensões fluidizáveis são particularmente úteis para o tratamento de semente.

[0548] O ingrediente ativo pode ser (micro)encapsulado e adicionalmente transformado em uma suspensão ou formulação sólida; alternativamente, toda a formulação do ingrediente pode ser encapsulada (ou “sobrerrevestida”).

[0549] A encapsulação pode controlar ou atrasar a liberação do ingrediente ativo. Um grânulo emulsificável combina as vantagens de ambas a Formulação de concentrado emulsificável e a Formulação granular. As composições de alta força são primariamente usadas como intermediários para formulação adicional.

[0550] As formulações aspergíveis são tipicamente extensíveis em um meio adequado antes da aspersão. Tais formulações sólidas e líquidas são Formuladas para serem prontamente diluídas no meio de aspersão, normalmente água. Os volumes de aspersão podem variar de cerca de um a diversos litros por hectare, mas mais tipicamente estão na faixa de cerca de dez a diversos litros por hectare.

[0551] Formulações aspergíveis podem ser misturadas em tanque com água ou outro meio adequado para tratamento foliar por aplicação aérea ou no solo ou para a aplicação ao meio de crescimento da planta.

[0552] Formulações líquidas e sólidas podem ser medidas diretamente em sistemas de irrigação por gotejamento ou medidas no sulco durante o plantio. Formulações líquidas e sólidas podem ser aplicadas nas sementes das culturas e outra vegetação desejada como tratamentos de semente antes do plantio para proteger raízes em desenvolvimento e outras partes de planta subterrâneas e/ou folhagem através da absorção sistêmica.

[0553] As formulações conterão, tipicamente, quantidades efetivas de ingrediente ativo, diluente e tensoativo nas faixas aproximadas a seguir que somam até 100 por cento em peso.

	<u>Porcentagem em peso</u>		
	<u>Ingrediente Ativo</u>	<u>Diluente</u>	<u>Tensoativo</u>
Grânulos, tabletes e pós dispersíveis em água e solúveis em água	0,001 a 90	0 a 99,999	0 a 15
Dispersões de óleo, suspensões, emulsões, soluções (incluindo concentrados emulsificáveis)	1 a 50	40 a 99	0 a 50
Poeiras	1 a 25	70 a 99	0 a 5
Grânulos e Péletes	0,001 a 95	5 a 99,999	0 a 15
Composições de alta força	90 a 99	0 a 10	0 a 2

[0554] Diluentes sólidos incluem, por exemplo, argilas, como bentonita, montmorilonita, atapulgita e caolina, gipso, celulose, dióxido de titânio, óxido de zinco, amido, dextrina, açúcares (por exemplo, lactose, sacarose), sílica, talco, mica, terra diatomácea, ureia, carbonato de cálcio, carbonato de sódio e bicarbonato e sulfato de sódio. Diluentes sólidos típicos são descritos em Watkins et al., *Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers*, 2ª Edição, Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

[0555] Diluentes líquidos incluem, por exemplo, água, *N,N*-dimetilalcanamidas (por exemplo, *N,N*-dimetilformamida), limoneno, sulfóxido de dimetila, *N*-alquilpirrolidonas (por exemplo, *N*-metilpirrolidinona), etileno glicol, trietileno glicol, propileno glicol, dipropileno glicol, polipropileno glicol, carbonato de propileno, carbonato de butileno, parafinas (por exemplo, óleos minerais brancos, parafinas normais, isoparafinas), alquilbenzenos, alquilnaftalenos, glicerina, triacetato de glicerol, sorbitol, hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos desaromatizados, alquilbenzenos, alquilnaftalenos, cetonas, como ciclohexanona, 2-heptanona, isoforona e 4-hidróxi-4-metil-2-pentanona, acetatos, como acetato de isoalmila, acetato de hexila, acetato de

heptila, acetato de octila, acetato de nonila, acetato de tridecila e acetato de isobornila, outros ésteres, como ésteres de lactato alquilados, ésteres dibásico e γ -butirolactona e álcoois, que podem ser lineares, ramificados, saturados ou insaturados, como metanol, etanol, *n*-propanol, álcool isopropílico, *n*-butanol, álcool isobutílico, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, álcool isodecílico, isooctadecanol, álcool cetílico, álcool alurílico, álcool tridecílico, álcool oleílico, ciclohexanol, álcool tetraidrofurfurílico, álcool de diacetona e álcool de benzila. Diluentes líquidos também incluem ésteres de glicerol de ácidos graxos saturados e insaturados (tipicamente C₆ a C₂₂), como semente de plantas e óleos de fruta (por exemplo, azeites, óleo rícino, de semente de linho, gergelim, milho (maís), amendoim, girassol, óleo de uva, açafrão, semente de algodão, feijão soja, semente de colza, coco e óleo de palma), gorduras de origem animal (por exemplo, gordura de bife, gordura de porco, banha, fígado de bacalhau, óleo de peixe) e misturas dos mesmos. Diluentes líquidos também incluem ácidos graxos alquilados (por exemplo, metilados, etilados, butilados) em que os ácidos graxos podem ser obtidos por hidrólise de ésteres de glicerol de fontes vegetais e animais e podem ser purificados por destilação. Diluentes líquidos típicos são descritos em Marsden, *Solvents Guide*, 2ª Edição, Interscience, Nova York, 1950.

[0556] As composições sólidas e líquidas da presente invenção incluem, frequentemente, um ou mais tensoativos. Quando adicionadas a um líquido, tensoativos (também conhecidos como “agentes ativos de superfície”) modificam, em geral, e reduzem, mais frequentemente, a tensão de superfície do líquido. Dependendo da natureza dos grupos hidrofílicos e lipofílicos em uma molécula tensoativa, os tensoativos podem ser úteis como agentes umectantes, dispersantes, emulsificantes ou agentes desespumantes.

[0557] Tensoativos podem ser classificados como não iônicos, aniônicos ou catiônicos. Tensoativos não iônicos úteis para as presentes

composições incluem, mas sem limitação, a: alcoxilados de álcool, como alcoxilados de álcool com base em álcoois naturais e sintéticos (que podem ser ramificados ou lineares) e preparados a partir dos álcoois e óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos; etoxilatos de amina, alcanoamidas e alcanolamidas etoxiladas; triglicerídeos alcoxilados, como feijão soja etoxilado, óleos de rícino e de colza; alcoxilados de alquilfenol, como etoxilados de octilfenol, etoxilados de nonifenol, etoxilados de dinonila fenol e etoxilados de e dodecil fenol (preparados a partir dos fenóis e óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); polímeros de bloco preparados a partir de óxido de etileno ou óxido de propileno e polímeros de bloco reverses em que blocos terminais o são preparados a partir de óxido de propileno; ácidos graxos etoxilados; ésteres graxos etoxilados e óleos; ésteres de metila etoxilados; tristirilfenol etoxilado (incluindo aqueles preparados a partir de óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); ésteres de ácido graxo, ésteres de glicerol, derivados à base de lanolina, ésteres de polietoxilado, como ésteres de ácido graxo de sorbitano polietoxilado, ésteres de ácido graxo de sorbitol polietoxilado e ésteres de ácido graxo de glicerol polietoxilado; outros derivados de sorbitano, como ésteres de sorbinato; tensoativos poliméricos, como copolímeros aleatórios, copolímeros de bloco, resinas de peg alquilado (polietileno glicol), enxerto ou polímeros em pente e polímeros em estrela; polietileno glicóis (pegs); ésteres de ácido graxo de polietileno glicol, tensoativos à base de silicone e derivados de açúcar, como ésteres de sacarose, poliglicosídeos de alquila e polissacarídeos de alquila.

[0558] Tensoativos aniônicos úteis incluem, mas sem limitação: ácidos sulfônicos de alquilarila e seus sais; álcool carboxilado ou etoxilados de alquilfenol/alquilfenol; derivados de sulfonato de difenila; lignina e derivados de lignina, como lignossulfonatos; ácido maleico ou succínico ou seus anidridos;

sulfonatos de olefina; ésteres de fosfato, como ésteres de fosfato de alcóxilados de álcool, ésteres de fosfato de alcóxilados de alquilfenol e ésteres de fosfato de etóxilados de fenol estirila; tensoativos à base de proteína; derivados de sarcosina; sulfato de éter de fenol estirila; sulfatos e sulfonatos de óleos e ácidos graxos; sulfatos e sulfonatos de alquilfenóis etóxilados; sulfatos de álcoois; sulfatos de álcoois etóxilados; sulfonatos de aminas e amidas, como *N,N*-alquilauros; sulfonatos de benzeno, cumeno, tolueno, xileno e dodecil e tridecilbenzenos; sulfonatos de naftalenos condensados; sulfonatos de naftaleno e naftaleno de alquila; sulfonatos de petróleo fracionado; sulfosuccinatos; e sulfosuccinatos e seus derivados, como sais de sulfocinato de dialquila.

[0559] Tensoativos catiônicos úteis incluem, mas sem limitação: amidas e amidas etoxiladas; aminas, como *N*-alquil propanodiaminas, tripropilenotriaminas e dipropilenotetraminas e aminas etoxiladas, diaminas etoxiladas e aminas propoxiladas (preparada a partir das aminas e óxido de etileno, óxido de propileno, óxido de butileno ou misturas dos mesmos); sais de amina, como acetatos de acetatos e sais de diamina; sais de amônio quaternário, como sais quaternários, sais quaternários etoxilados e sais diquaternários; e óxidos de amina, como óxidos de alquildimetilamina e óxidos de bis-(2-hidroxietil)-alquilamina.

[0560] Também são úteis para as presentes composições misturas de tensoativos não iônicos e aniônicos ou misturas de tensoativos não iônicos e catiônicos. Tensoativos não iônicos, aniônicos e catiônicos e seus usos recomendados são apresentados em uma variedade de referências publicadas, incluindo *McCutcheon's Emulsifiers and Detergents*, Edições anuais Americana e Internacional publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely e Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., Nova York, 1964; e A. S.

Davidson e B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Sétima Edição, John Wiley e Sons, Nova York, 1987.

[0561] Composições desta invenção também podem conter auxiliares e aditivos de Formulação, conhecidos para aqueles versados na técnica como auxílios de Formulação (alguns dos quais podem ser considerados como funcionando, também, como diluentes sólidos, diluentes líquidos ou tensoativos). Tais auxiliares e aditivos de Formulação podem controlar: pH (tampões), espuma durante o processamento (antiespumantes, como poliorganosiloxanos), sedimentação de ingredientes ativos (agentes de suspensão), viscosidade (espaçantes tixotrópicos), crescimento microbiano em recipiente (antimicrobiano), congelamento de produto (anticongelantes), cor (disperses de corantes/pigmento), lavagem (formadores de filme ou adesivos), evaporação (retardantes de evaporação) e outros atributos da Formulação. Formadores de filme incluem, por exemplo, acetatos de polivinila, copolímeros de acetato de polivinila, copolímero de acetato de polivinilpirrolidona-vinila, álcoois de polivinila, copolímeros de álcool de polivinila e ceras. Exemplos de auxiliares e aditivos de Formulação incluem aqueles listados em *McCutcheon's Volume 2: Functional Materials*, Edições anuais Internacional e Norte-americana publicadas por McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; e Publicação PCT WO 03/024222.

[0562] O composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** e quaisquer outros ingredientes ativos são tipicamente incorporados nas presentes composições ao dissolver o ingrediente ativo em um solvente ou ao moer em um diluente líquido ou seco. Soluções, incluindo concentrados emulsificáveis, podem ser preparadas ao simplesmente misturar os ingredientes. Se o solvente de uma composição líquida para uso como um concentrado emulsificável for imiscível em água, um emulsificante é tipicamente adicionado para emulsificar o solvente que contém ativo mediante a diluição com água.

Pastas aquosas de ingredientes ativos, com diâmetros de particular de até 2.000 μm , podem ser laminados a úmido com o uso de fresas de meio para que se obtenha partículas com diâmetros médios abaixo de 3 μm . As pastas aquosas podem ser transformadas em concentrados de suspensão terminados (consulte, por exemplo, o documento U.S. 3.060.084) ou processadas adicionalmente por secagem por aspersão para formar grânulos dispersíveis em água. Formulações secas exigem, normalmente, processos de laminação a seco, que produzem diâmetros de particular médios na faixa de 2 a 10 μm . Poeiras e pós podem ser preparados por mistura e, normalmente, trituração (como com uma fresa de martelo ou fresa de energia fluida). Grânulos e péletes podem ser preparados ao aspergir o material ativo mediante os carregadores granulares pré-formados ou por técnicas de aglomeração. Consulte Browning, “Agglomeration”, *Chemical Engineering*, 4 de dezembro de 1967, páginas 147 a 48, *Perry’s Chemical Engineer’s Handbook*, 4ª Edição, McGraw-Hill, Nova York, 1963, páginas 8 a 57 e a seguir, e o documento WO 91/13546. Os péletes podem ser preparados conforme descrito no documento U.S. 4.172.714. Grânulos dispersíveis em água e solúveis em água podem ser preparados conforme ensinado nos documentos U.S. 4.144.050, U.S. 3.920.442 e DE 3.246.493. Os tabletes podem ser preparados conforme o ensinado nos documentos U.S. 5.180.587, U.S. 5.232.701 e U.S. 5.208.030. Os filmes podem ser preparados conforme o ensinado nos documentos GB 2.095.558 e U.S. 3.299.566.

[0563] Para informações adicionais a respeito da técnica de Formulação, consulte T. S. Woods, “The Formulator’s Toolbox – Product Forms for Modern Agriculture” em *Pesticide Chemistry e Bioscience, The Food–Environment Challenge*, T. Brooks e T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, páginas 120 a 133. Consulte, também, o documento

U.S. 3.235.361, Col. 6, linha 16 a Col. 7, linha 19 e Exemplos 10 a 41; documento U.S. 3.309.192, Col. 5, linha 43 a Col. 7, linha 62 e Exemplos 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138 a 140, 162 a 164, 166, 167 e 169 a 182; documento U.S. 2.891.855, Col. 3, linha 66 a Col. 5, linha 17 e Exemplos 1 a 4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley e Sons, Inc., Nova York, 1961, páginas 81 a 96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8ª Edição, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; e *Developments in Formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

[0564] Nos Exemplos a seguir, todas as porcentagens são em peso e todas as Formulações são preparadas de formas convencionais. Os números de Composto se referem a compostos nas Tabelas de Índice A-C. Sem elaboração adicional, acredita-se que um indivíduo versado na técnica, com o uso da descrição anterior, pode utilizar a presente invenção em sua extensão mais completa. Os Exemplos a seguir devem ser, portanto, interpretados como meramente ilustrativos e não limitadores da descrição de qualquer forma. Os percentuais são em peso, exceto onde for indicado ao contrário.

EXEMPLO A

Concentrado de força alta

Composto 10	98,5%
Aerogel de sílica	0,5%
Sílica fina amorfa sintética	1,0%

EXEMPLO B

Pó umectável

Composto 3	65,0%
Éter glicólico de dodecilfenol polietileno	2,0%
Ligninossulfato de sódio	4,0%
Silicoaluminato de sódio	6,0%
Montmorilonita (calcinação)	23,0%

EXEMPLO C

Grânulo

Composto 10	10,0%
Grânulos de atapulgita (matéria de baixa volatilidade, 0,71/0,30 mm; peneiras nº U.S.S. 25 a 50)	90,0%

EXEMPLO D**Pélete Extrudado**

Composto 14	25,0%
Sulfato de sódio anidro	10,0%
Ligninossulfonato de cálcio cru	5,0%
Alquilnaftalenossulfonato de sódio	1,0%
Bentonita de cálcio/magnésio	59,0%

EXEMPLO E**Concentrado Emulsificável**

Composto 3	10,0%
Hexoleato sorbitol de polioxietileno	20,0%
Ester metílico de ácido graxo C ₆ -C ₁₀	70,0%

EXEMPLO F**Microemulsão**

Composto 10	50%
Copolímero policinilpirrolidona-acetato de vinila	30,0%
Alquilpoliglicosídeo	30,0%
Monooleato de glicerila	15,0%
Água	20,0%

EXEMPLO G**Tratamento de Semente**

Composto 14	20,00%
Copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinila	5,00%
Cera de ácido de montana	5,00%
Ligninossulfonato de cálcio	1,00%
Copolímeros de bloco de polioxietileno/polioxipropileno	1,00%
Álcool estearílico (POE 20)	2,00%
Poliorganosilano	0,20%
Corante de pigmento vermelho	0,05%
Água	65,75%

[0565] Formulações solúveis em água e dispersíveis em água são tipicamente diluídas com água para formar composições aquosas antes da aplicação. Composições aquosas para aplicações diretas à planta ou porção da mesma (por exemplo, composições de tanque de aspersão) de tipicamente pelo menos cerca de 1 ppm ou mais (por exemplo, de 1 ppm a 100 ppm) do(s) composto(s) desta invenção.

[0566] Os compostos desta invenção são úteis como agentes de controle de doença de planta. A presente invenção compreende, portanto, ainda, um método para controlar doenças de planta causadas por patógenos de planta fúngicos que compreende aplicar à planta ou porção da mesma a ser protegida, ou à semente da planta a ser protegida, uma quantidade eficaz de

um composto da invenção ou uma composição fungicida que contém o dito composto. Os compostos e/ou composições desta invenção fornecem o controle de doenças causadas por um espectro amplo de patógenos de planta fúngicos nas classes Basidiomiceto, Ascomiceto, Oomiceto e Deuteromiceto. São eficazes no controle de um espectro amplo de doenças de planta, particularmente patógenos foliares de culturas ornamentais, de turfa, vegetais, campo, cereal e fruta. Esses patógenos incluem: Oomicetos, incluindo doenças de *Phytophthora*, como *Phytophthora infestans*, *Phytophthora megasperma*, *Phytophthora parasitica*, *Phytophthora cinnamomi* e *Phytophthora capsici*, doenças de *Pythium*, como *Pythium aphanidermatum*, e doenças na família Peronosporaceae, como *Plasmopara viticola*, *Peronospora* spp (incluindo *Peronospora tabacina* e *Peronospora parasitica*), *Pseudoperonospora* spp (incluindo *Pseudoperonospora cubensis*) e *Bremia lactucae*; Ascomicetos, incluindo doenças *Alternaria*, como *Alternaria solani* e *Alternaria brassicae*, doenças de *Guignardia*, como *Guignardia bidwell*, doenças de *Venturia*, como *Venturia inaequalis*, doenças de *Septoria*, como *Septoria nodorum* e *Septoria tritici*, doenças de míldio de pó, como *Erysiphe* spp (incluindo *Erysiphe graminis* e *Erysiphe polygoni*), *Uncinula necator*, *Sphaerotheca fuliginea* e *Podosphaera leucotricha*, *Pseudocercospora herpotrichoides*, doenças de *Botrytis*, como *Botrytis cinerea*, *Monilinia fructicola*, doenças de *Sclerotinia*, como *Sclerotinia sclerotiorum*, *Magnaporthe grisea*, *Phomopsis viticola*, doenças de *Helminthosporium*, como *Helminthosporium tritici repens*, *Pyrenophora teres*, doenças de antracnose, como *Glomerella* ou *Colletotrichum* spp (como *Colletotrichum graminicola* e *Colletotrichum orbiculare*), e *Gaeumannomyces graminis*; Basidiomicetos, incluindo doenças de ferrugem causadas por *Puccinia* spp (como *Puccinia recondita*, *Puccinia striiformis*, *Puccinia hordei*, *Puccinia graminis* e *Puccinia arachidis*), *Hemileia vastatrix* e *Phakopsora pachyrhizi*; outros patógenos, incluindo *Rutstroemia floccosum* (também

conhecido como *Sclerotinia homoeocarpa*); *Rhizoctonia* spp (como *Rhizoctonia solani*); doenças de *Fusarium*, como *Fusarium roseum*, *Fusarium graminearum* e *Fusarium oxysporum*; *Verticillium dahliae*; *Sclerotium rolfsii*; *Rhynchosporium secalis*; *Cercosporidium personatum*, *Cercospora arachidicola* e *Cercospora beticola*; e outros gêneros e espécies relacionadas de modo próximo a esses patógenos. Ademais a sua atividade fungicida, as composições ou combinações também têm atividade contra bactérias como *Erwinia amylovora*, *Xanthomonas campestris*, *Pseudomonas syringae* e outras espécies relacionadas.

[0567] O controle de doença de planta é obtido ordinariamente ao aplicar uma quantidade eficaz de um composto desta invenção ou pré- ou pós-infecção à porção da planta a ser protegido como as raízes, caules, folhagens, frutos, sementes, túberos ou bulbos, ou ao meio (solo ou areia) no qual as plantas a serem protegidas estão crescendo. Os compostos também podem ser aplicados a sementes para proteger as sementes e mudas em desenvolvimento das sementes. Os compostos também podem ser aplicados através de água de irrigação para tratar plantas.

[0568] As taxas de aplicação para estes compostos (isto é, uma quantidade eficaz como fungicida) podem ser influenciadas por fatores como as doenças de planta a serem controladas, as espécies de planta a serem protegidas, umidade ambiente e temperatura e deveriam ser determinadas sob condições de uso reais. Um indivíduo versado na técnica pode determinar facilmente através de simples experimentação a quantidade eficaz como fungicida necessária para o nível desejado de controle de doença de planta. A folhagem pode normalmente ser protegida quando tratada a uma taxa de menos que cerca de 1 g/ha a cerca de 5.000 g/ha de ingrediente ativo. Sementes e mudas podem, normalmente, ser protegidas quando a semente é tratada a uma taxa de cerca de 0,1 a cerca de 10 g por quilograma de semente.

[0569] Os compostos desta invenção também podem ser misturados com um ou mais outros compostos biologicamente ativos ou agentes incluindo fungicidas, inseticidas, nematocidas, bactericidas, acaricidas, herbicidas, protetores contra herbicida, reguladores de crescimento como inibidores de muda de inseto e estimulante de crescimento de raiz, quimioesterilizantes, semioquímicos, repelentes, atraentes, feromônios, estimulantes de alimentação, nutrientes de planta, outros compostos biologicamente ativos ou bactérias entomopatogênicas, vírus ou fungos para formar um pesticida de componentes múltiplos, fornecendo um espectro ainda mais amplo de proteção agrícola. Portanto, a presente invenção também diz respeito a uma composição que compreende um composto de Fórmula 1 ou Fórmula 1A (em uma quantidade eficaz como fungicida) e pelo menos um composto ou agente biologicamente ativo adicional (em uma quantidade biologicamente eficaz) e pode, ainda, compreender pelo menos um dentre um tensoativo, um diluente sólido ou um diluente líquido. Os outros compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser formulados em composições que compreendem pelo menos um dentre um tensoativo, diluente sólido ou líquido. Para misturas da presente invenção, um ou mais compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser formulados juntos com um composto de Fórmula 1 ou Fórmula 1A, para formar uma pré-mistura, ou um ou mais outros compostos ou agentes biologicamente ativos podem ser formulados separadamente do composto de Fórmula 1 Fórmula 1A e as Formulações combinadas antes da aplicação (por exemplo, em um tanque de aspersão) ou, alternativamente, aplicadas em sucessão.

[0570] É digna de nota uma composição que, ademais ao composto de Fórmula 1 Fórmula 1A, inclui pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo que consiste nas classes (1) fungicidas de carbamato de metil benzimidazol (MBC); (2) fungicidas de dicarboximida; (3)

fungicidas inibidores de demetilação (DMI); (4) fungicidas de fenilamida; (5) fungicidas de amina/morfolina; (6) fungicidas de inibidor de biossíntese de fosfolípido; (7) fungicidas de carboxamida; (8) fungicidas de hidróxi(2-amino-)pirimidina; (9) fungicidas de anilino-pirimidina; (10) fungicidas de carbamato de *N*-fenila; (11) fungicidas de inibidor externo de quinona (Qol); (12) fungicidas de fenilpirrol; (13) fungicidas de quinolina; (14) fungicidas de inibidor de peroxidação de lipídio; (15) fungicidas de inibidores-redutase de biossíntese de melanina (MBI-R); (16) fungicidas de inibidores-desidratase de biossíntese de melanina (MBI-D); (17) fungicidas de hidroxianilida; (18) fungicidas de inibidor de esqualeno-epoxidase; (19) fungicidas de polioxina; (20) fungicidas de fenilureia; (21) fungicidas de inibidor interno de quinona (Qil); (22) fungicidas de benzamida; (23) fungicidas de antibiótico de ácido enopiranurônico; (24) fungicidas de antibiótico de hexopiranosila; (25) antibiótico de glucopiranosil: fungicidas de síntese de proteína; (26) antibiótico de glucopiranosil: fungicidas de biossíntese de trealase e inositol; (27) fungicidas de cianoacetamidaoxima; (28) fungicidas de carbamato; (29) fungicidas de desacoplamento de fosforilação oxidativa; (30) fungicidas de estanho de organo; (31) fungicidas de ácido carboxílico; (32) fungicidas heteroaromáticos; (33) fungicidas de fosfonato; (34) fungicidas de ácido ftalâmicos; (35) fungicidas de benzotriazina; (36) fungicidas de benzeno-sulfonamida; (37) fungicidas de piridazinona; (38) fungicidas de tiofeno-carboxamida; (39) fungicidas de pirimidinamida; (40) fungicidas de ácido carboxílico amida (CAA); (41) fungicidas de antibiótico de tetraciclina; (42) fungicidas de tiocarbamato; (43) fungicidas de benzamida; (44) fungicidas de indução de defesa de planta hospedeira; (45) fungicidas de atividade de contato de sítio múltiplo; (46) fungicidas diferentes das classes (1) a (45); e sais dos compostos de classes (1) a (46).

[0571] Descrições adicionais dessas classes de compostos fungicidas são fornecidas abaixo.

[0572] (1) “Fungicidas de carbamato de metil benzimidazol (MBC)” (código 1 do Comitê de Ação de Resistência a Fungicida (FRAC)) inibem a mitose ao ligar a β -tubulina durante a montagem de microtúbulo. A inibição de microtúbulo pode interromper a divisão celular, o transporte no interior da célula e a estrutura celular. Fungicidas de carbamato de metil benzimidazol incluem fungicidas de benzimidazol e tiofanato. Os benzimidazóis incluem benomila, carbendazim, fuberidazol e tiabendazol. Os tiofanatos incluem tiofanato e tiofanato-metila.

[0573] (2) “Fungicidas de dicarboximida” (código 2 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para inibirem uma peroxidação de lipídio em fungos através da interferência com redutase de citocromo c de NADH. Exemplos incluem clozolinato, iprodiona, procimidona e vinclozolina.

[0574] (3) “Fungicidas de inibidor de demetilação (DMI)” (código 3 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem C14-demetilase, que desempenha um papel na produção de esterol. Esteróis, como ergosterol, são necessários para estrutura e função de membrana, tornando-os essenciais para o desenvolvimento de paredes celulares funcionais. Portanto, a exposição a esses fungicidas resulta no crescimento anormal e, eventualmente, na morte de fungos sensíveis. Fungicidas de DMI são divididos entre diversas classes químicas: azóis (incluindo triazóis e imidazóis), pirimidinas, piperazinas e piridinas. Os triazóis incluem azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluindo diniconazol-M), epoxiconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanila, penconazol, propiconazol, protioconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triticonazol e uniconazol. Os imidazóis incluem clotrimazol, imazalila, oxpoconazol, procloraz, pefurazoato e triflumizol. As pirimidinas incluem

fenarimol e nuarimol. As piperazinas incluem triforina. As piridinas incluem pirifenox. Investigações bioquímicas mostraram que todos os fungicidas mencionados acima são fungicidas DMI, conforme descrito por K. H. Kuck et al., em *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications e Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nova York, 1995, 205 a 258.

[0575] (4) “Fungicidas de fenilamida” (código 4 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são inibidores específicos de RNA polimerase em fungos Oomiceto. Fungos sensíveis expostos a esses fungicidas mostram uma capacidade reduzida de incorporar uridina no rRNA. O crescimento e desenvolvimento em fungos sensíveis é prevenido pela exposição a essa classe de fungicida. Fungicidas de fenilamida incluem os fungicidas acilalanina, oxazolidinona e butirolactona. As acilalaninas incluem benalaxila, benalaxila-M, furalaxila, metalaxila e metalaxila-M/mefenoxam. As oxazolidinonas incluem oxadixila. As butirolactonas incluem ofuraca.

[0576] (5) “Fungicidas de amina/orfolina” (código 5 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem dois sítios alvo na trajetória biossintética de esterol, $\Delta^8 \rightarrow \Delta^7$ isomerase e Δ^{14} redutase. Esteróis, como ergosterol, são necessários para a estrutura e função de membrana, tornando-os essenciais para o desenvolvimento de paredes celulares funcionais. Portanto, a exposição a esses fungicidas resulta em crescimento anormal e, eventualmente, na morte de fungos sensíveis. Fungicidas de amina/morfolina (também conhecidos como inibidores de biossíntese de esterol de não DMI) incluem fungicidas de morfolina, piperidina e espirocetal-amina. As morfolinas incluem aldimorfo, dodemorfo, fenpropimorfo, tridemorfo e trimorfamida. As piperidinas incluem fenpropidina e piperalina. As espirocetal-aminas incluem espiroxamina.

[0577] (6) “Fungicidas inibidores de biossíntese de fosfolipídio” (código 6 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o

crescimento de fungos ao afetar a biossíntese de fosfolipídios. Os fungicidas de biossíntese de fosfolipídio incluem fungicidas de fosforotiolato e ditiolano. Os fosforotiolatos incluem edifenfós, iprobenfós e pirazofós. Os ditiolanos incluem isoprotiolano.

[0578] (7) “Fungicidas de carboxamida” (código 7 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a respiração fúngica de Complexo II (desidrogenase de succinato) ao interromper uma enzima chave no Ciclo de Krebs (ciclo TCA) chamada succinato desidrogenase. Inibir a respiração evita que o fungo realize ATP e, portanto, inibe o crescimento e a reprodução. Fungicidas de carboxamida incluem benzamidas, furano carboxamidas, oxatina carboxamidas, tiazol carboxamidas, pirazol carboxamidas e piridina carboxamidas. As benzamidas incluem benodanila, flutolanila e mepronila. As furano carboxamidas incluem fenfuram. As oxatina carboxamidas incluem carboxina e oxicarboxina. As tiazol carboxamidas incluem tifulzamida. As pirazol carboxamidas incluem furametpir, pentiopirad, bixafeno, isopirazam, *N*-[2-(1*S*,2*R*)-[1,1'-biciclopropil]-2-ilfenil]-3-(difluorometil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida e penflufeno (*N*-[2-(1,3-dimetilbutil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida). As piridina carboxamidas incluem boscalida.

[0579] (8) “Fungicidas hidróxi(2-amino-)pirimidina” (código 8 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a síntese de ácido nucleico ao interferirem com adenosina deaminase. Exemplos incluem bupirimato, dimetirimol e etirimol.

[0580] (9) “Fungicidas de anilino-pirimidina” (código 9 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para inibirem a biossíntese da metionina de aminoácido e para interromperem a secreção de enzimas hidrolíticas que lisam células de plantas durante infecção. Exemplos incluem ciprodinila, mepanipirim e pirimetanila.

[0581] (10) “Fungicidas de carbamato de *N*-fenila” (código 10 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a mitose ao ligarem a β -tubulina e interromperem o conjunto de microtúbulo. A inibição do conjunto de microtúbulo pode interromper a divisão celular, transporte no interior da célula e a estrutura celular. Exemplos incluem dietofencarbe.

[0582] (11) “Fungicidas de inibidor externo de quinona (Qol)” (código 11 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a respiração mitocondrial do Complexo III em fungos ao afetar a ubiquinol oxidase. A oxidação de ubiquinol é bloqueada no sítio de “quinona externa” (Q_O) do complexo de citocromo *bc*₁, que está localizado na membrana mitocondrial interna dos fungos. A inibição da respiração mitocondrial evita o crescimento e desenvolvimento fúngico normal. Os fungicidas de inibidor externo de quinona (também conhecidos como fungicidas estrobilurina) incluem fungicidas de metoxiacrilato, metoxicarbamato, oximinoacetato, oximinoacetamida, oxazolidinediona, dihidrodioxazina, imidazolinona e benzilcarbamato. Os metoxiacrilatos incluem azoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071), picoxistrobina e piraxistrobina (SYP-3343). Os metoxicarbamatos incluem piraclostrobina e pirametostrobina (SYP-4155). Os oximinoacetatos incluem cresoxim-metila e trifloxistrobina. As oximinoacetamidas incluem dimoxistrobina, metominostrobina, orisastrobina, α -[metoxiimino]-*N*-metil-2-[[[1-[3-(trifluorometil)fenil]etoxi]imino]metil]benzenoacetamida e 2-[[[3-(2,6-diclorofenil)-1-metil-2-propen-1-ilideno]amino]oxi]metil]- α -(metoxiimino)-*N*-metilbenzenoacetamida. As oxazolidinadionas incluem famoxadona. As dihidrodioxazinas incluem fluoxastrobina. As imidazolinonas incluem fenamidona. Os benzilcarbamatos incluem piribencarbe.

[0583] (12) “Fungicidas de fenilpirrol” (código 12 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem uma proteína quinase MAP

associada à transdução de sinal osmótico em fungos. A fenpiclonila e fludioxonila são exemplos dessa classe de fungicida.

[0584] (13) “Fungicidas de quinolina” (código 13 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para inibirem a transdução de sinal ao afetar as G-proteínas na sinalização celular precoce. Eles mostraram interferir com a germinação e/ou formação de apressório em fungos que causam doenças de míldio de pó. Quinoxifeno e tebufloquina são exemplos dessa classe de fungicida.

[0585] (14) “Fungicidas de inibidor de peroxidação de lipídio” (código 14 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para inibirem a peroxidação de lipídio que afeta a síntese de membrana em fungos. Os membros dessa classe, como etridiazol, também podem afetar outros processos biológicos, como respiração e a biossíntese de melanina. Fungicidas de peroxidação de lipídio incluem fungicidas de carbono aromático e 1,2,4-tiadiazol. Os fungicidas de carbono aromático incluem bifenila, cloroneb, dicloran, quintozeno, tecnazeno e tolclofos-metila. Os fungicidas de 1,2,4-tiadiazol incluem etridiazol.

[0586] (15) “Fungicidas de inibidores-redutase de biossíntese de melanina (MBI-R)” (código 16.1 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a etapa de redução de naftal na biossíntese de melanina. A melanina é necessária para a infecção de planta hospedeira por parte de algum fungo. Fungicidas de inibidores-redutase da biossíntese de melanina incluem fungicidas de isobenzofuranona, pirroloquinolinona e triazolobenzotiazol. As isobenzofuranonas incluem ftaletto. As pirroloquinolinonas incluem piroquilona. Os triazolobenzothiazóis incluem triciclazol.

[0587] (16) “Fungicidas de inibidores-desidratase de biossíntese de melanina (MBI-D)” (código 16.2 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a escitalona desidratase na biossíntese de melanina.

A melanina é necessária para a infecção da planta hospedeira por parte de algum fungo. Fungicidas de inibidores-desidratase de biossíntese de melanina incluem fungicidas de ciclopropanocarboxamida, carboxamida e propionamida. As ciclopropanocarboxamidas incluem carpropamida. As carboxamidas incluem diclocimet. As propionamidas incluem fenoxanila.

[0588] (17) “Fungicidas de hidroxianilida (código 17 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem C4-demetilase que desempenha um papel importante na produção de esterol. Exemplos incluem fenehexamida.

[0589] (18) “Fungicidas de inibidor de esqualeno-epoxidase” (código 18 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem esqualeno-epoxidase na trajetória de biossíntese de ergosterol. Esteróis como ergosterol são necessários para a estrutura e função de membrana, tornando-os essenciais para o desenvolvimento de paredes celulares funcionais. Portanto, a exposição desses fungicidas resulta no crescimento anormal e eventual morte de fungos sensíveis. Fungicidas de inibidor de esqualeno-epoxidase incluem fungicidas de tiocarbamato e alilamina. Os tiocarbamatos incluem piributicarbe. As alilaminas incluem naftifina e terbinafina.

[0590] (19) “Fungicidas de polioxina” (código 19 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a quitina sintase. Exemplos incluem polioxina.

[0591] (20) “Fungicidas de fenilureia” (código 20 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para afetar a divisão celular. Exemplos incluem pencicuron.

[0592] (21) “Fungicidas de inibidor de interno de quinona (QiI)” (código 21 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a respiração mitocondrial do Complexo III em fungos ao afetarem ubiquinol redutase. A redução de ubiquinol é bloqueada no sítio “interno de quinona” (Qi)

do complexo de citocromo *bc*₁, que está localizado na membrana mitocondrial interna dos fungos. A inibição da respiração mitocondrial evita o crescimento e desenvolvimento fúngico normais. Fungicidas de inibidor interno de quinona incluem fungicidas de cianoimidazol e sulfamoiltriazol. Os cianoimidazóis incluem ciazofamida. Os sulfamoiltriazóis incluem amisulbrom.

[0593] (22) “Fungicidas de benzamida” (código 22 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a mitose ao se ligarem a β -tubulina e interromperem o conjunto de microtúbulo. A inibição de conjunto de microtúbulo pode interromper a divisão celular, o transporte no interior da célula e a estrutura celular. Exemplos incluem zoxamida.

[0594] (23) “Fungicidas de antibiótico de ácido enopiranurônico” (código 23 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos ao afetar a biossíntese de proteína. Exemplos incluem blasticidina-S.

[0595] (24) “Fungicidas de antibiótico de hexopiranosila” (código 24 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos ao afetarem a biossíntese de proteína. Exemplos incluem casugamicina.

[0596] (25) “Antibiótico de Glucopiranosila: fungicidas de síntese de proteína” (código 25 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos ao afetarem a biossíntese de proteína. Exemplos incluem estreptomicina.

[0597] (26) “Antibiótico de glucopiranosila: fungicidas de biossíntese de trealase e inositol” (código 26 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a trealase na trajetória de biossíntese de inositol. Exemplos incluem validamicina.

[0598] (27) “Fungicidas de cianoacetamidaoxima (código 27 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem cimoxanila.

[0599] (28) “Fungicidas de carbamato” (código 28 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são considerados como inibidores de sítio múltiplo do crescimento fúngico. São propostos para interferirem na síntese de ácidos graxos nas membranas celulares, o que, então, interrompe a permeabilidade da membrana celular. Propamacarbe, propamacarbe-cloridrato, iodocarbe, e protiocarbe são exemplos dessa classe de fungicida.

[0600] (29) “Fungicidas de desacoplamento de fosforilação oxidativa” (código 29 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem a respiração fúngica ao desacoplar a fosforilação oxidativa. A inibição da respiração evita o crescimento e o desenvolvimento fúngico normais. Essa classe inclui 2,6-dinitroanilinas, como fluazinam, pirimidonehidrazonas, como ferimzona, e crotonatos de dinitrofenila, como dinocap, meptildinocap e binapacril.

[0601] (30) “Fungicidas de organo estanho” (código 30 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem trifosfato de adenosina (ATP) sintase na trajetória de fosforilação oxidativa. Exemplos incluem acetato de fentina, cloreto de fentina e hidróxido de fentina.

[0602] (31) “Fungicidas de ácido carboxílico” (código 31 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos ao afetar a ácido desoxiribonucleico (DNA) topoisomerase tipo II (girase). Exemplos incluem ácido oxolínico.

[0603] (32) “Fungicidas heteroaromáticos” (código 32 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para afetarem a síntese de DNA/ácido ribonucleico (RNA). Fungicidas heteroaromáticos incluem fungicidas de isoxazol e isotiazolona. Os isoxazóis incluem himexazol e as isotiazolonas incluem octilinona.

[0604] (33) “Fungicidas de fosfonato” (código 33 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem ácido fosforoso e seus vários sais, incluindo fosetil-alumínio.

[0605] (34) “Fungicidas de ácido ftalâmico” (código 34 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem tecloftalam.

[0606] (35) “Fungicidas de benzotriazina” (código 35 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem triazóxido.

[0607] (36) “Fungicidas de benzeno-sulfonamida” (código 36 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem flusulfamida.

[0608] (37) “Fungicidas de piridazinona” (código 37 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem diclomezina.

[0609] (38) “Fungicidas de tiofeno-carboxamida” (código 38 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para afetarem a produção de ATP. Exemplos incluem siltiofam.

[0610] (39) “Fungicidas de pirimidinamida” (código 39 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos ao afetar a biossíntese de fosfolipídio e incluem diflumetorim.

[0611] (40) “Fungicidas de amida de ácido carboxílico (CAA)” (código 40 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) são propostos para inibirem a biossíntese de fosfolipídio e deposição de parede celular. A inibição desses processos evita o crescimento e leva à morte do fungo alvo. Fungicidas de ácido carboxílico incluem fungicidas de amida de ácido cinâmico, carbamato de valinamida e amida de ácido mandélico. As amidas de ácido cinâmico incluem dimetomorf e flumorf. Os carbamatos de valinamida incluem bentiavalicarbe, bentiavalicarb-isopropila, iprovalicarbe, valifenalato e valifenal. As amidas de ácido mandélico incluem mandipropamida, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-

metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida e *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida.

[0612] (41) “Fungicidas de antibiótico de tetraciclina” (código 41 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento fúngico ao afetarem a oxidoreductase de nicotinamida adenina (NADH) de complexo 1. Exemplos incluem oxitetraciclina.

[0613] (42) “Fungicidas de tiocarbamato” (código 42 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) incluem metassulfocarbe.

[0614] (43) “Fungicidas de benzamida” (código 43 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) inibem o crescimento de fungos pelo deslocamento de proteínas similares a espectrina. Exemplos incluem fungicidas de acilpicolida, como fluopicolida e fluopiram.

[0615] (44) “Fungicidas de indução de defesa de planta hospedeira” (código P do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) induzem mecanismos de defesa da planta hospedeira. Fungicidas de indução de defesa de planta hospedeira incluem fungicidas de benzo-tiadiazol, benzisotiazol e tiadiazol-carboxamida. Os benzo-tiadiazóis incluem acibenzolar-S-metila. Os benzisotiazóis incluem probenazol. As tiadiazol-carboxamidas incluem tiadinila e isotianila.

[0616] (45) “Fungicidas de contato de sítios múltiplos” inibem o crescimento fúngico através de múltiplos sítios de ação e têm atividade de contato/preventiva. Essa classe de fungicidas inclui: (45.1) “fungicidas de cobre” (código M1 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.2) “fungicidas de enxofre” (código M2 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.3) “fungicidas de ditiocarbamato” (código M3 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.4) “fungicidas de ftalimida” (código M4 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.5) “fungicidas de cloronitrila” (código M5 do Comitê de Ação de Resistência

Fungicida (FRAC)), (45.6) “fungicidas de sulfamida” (código M6 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.7) “fungicidas de guanidina” (código M7 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (45.8) “fungicidas de triazina” (código M8 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) e (45.9) “fungicidas de quinona” (código M9 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)). “Fungicidas de cobre” são compostos inorgânicos que contêm cobre, tipicamente no estado de oxidação de cobre (II); exemplos incluem oxicloreto de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluindo composições como mistura de Bordeaux (sulfato de cobre tribásico). “Fungicidas de enxofre” são substâncias químicas inorgânicas que contêm anéis ou cadeias de átomos de enxofre; exemplos incluem enxofre elementar. “Fungicidas de ditiocarbamato” contêm uma porção química molecular de ditiocarbamato; exemplos incluem mancozeb, metiram, propineb, ferbam, maneb, tiram, zineb e ziram. “Fungicidas de ftalimida” contêm uma porção química de ftalimida; exemplos incluem folpet, captan e captafol. “Fungicidas de cloronitrila” contêm um aromático substituído com cloro e ciano; exemplos incluem clorotalonila. “Fungicidas de sulfamida” incluem diclofluanida e tolifluanida. “Fungicidas de guanidina” incluem dodina, guazatina, albesilato de iminoctadina e triacetato de iminoctadina. “Fungicidas de triazina” incluem anilazina. “Fungicidas de quinona” incluem ditianona.

[0617] (46) “Fungicidas diferentes de fungicidas das classes (1) a (45)” incluem certos fungicidas cujo modo de ação pode ser desconhecido. Estes incluem: (46.1) “fungicidas de tiazol carboxamida” (código U5 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (46.2) “fungicidas de fenil-acetamida” (código U6 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (46.3) “fungicidas de quinazolinona” (código U7 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)), (46.4) “fungicidas de benzofenona” (código U8 do Comitê de Ação de Resistência Fungicida (FRAC)) e (46.5) “fungicidas de

triazolopirimidina”. As carboxamidas de tiazol incluem etaboxam. As fenilacetamidas incluem ciflufenamida e *N*-[[[(ciclopropilmetóxi)amino][6-(difluorometóxi)-2,3-difluorofenil]-metileno]benzenoacetamida. As quinazolinonas incluem proquinazid. As benzofenonas incluem metrafenona. As triazolopirimidinas incluem ametoctradina. A classe (46) (isto é, “Fungicidas diferentes das classes (1) a (45)”) também inclui betoxazina, fluxapirroxad, neosozina (metanoarzonato férrico), piriofenona, pirrolnitrina, quinometionato, tebufloquina, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(metilsulfonil)amino]butanamida, *N*-[2-[4-[[3-(4-clorofenil)-2-propin-1-il]oxi]-3-metoxifenil]etil]-3-metil-2-[(etilsulfonil)amino]butanamida, 2-[[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-2-[3-(2-metoxifenil)-2-thiazolidinilideno]acetonitrila, 3-[5-(4-clorofenil)-2,3-dimetil-3-isoxazolidinil]piridina, 4-fluorofenila *N*-[1-[[[1-(4-cianofenil)etil]sulfonil]metil]propil]carbamato, 5-cloro-6-(2,4,6-trifluorofenil)-7-(4-metilpiperidin-1-il)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidina, *N*-(4-cloro-2-nitrofenil)-*N*-etil-4-metilbenzenossulfonamida, *N*-[[[(ciclopropilmetóxi)amino][6-(difluorometóxi)-2,3-difluorofenil]-metileno]benzenoacetamida, *N*-[4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimidamida, 1-[(2-propeniltio)carbonil]-2-(1-metiletil)-4-(2-metilfenil)-5-amino-1 *H*-pirazol-3-ona, *N*-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, 3-(difluorometil)-*N*-[9-(difluorometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(dibromometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-3-(difluorometil)-1-metil-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(dibromometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(difluorometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida, *N*-[9-(diclorometileno)-1,2,3,4-tetraidro-1,4-metanonaftalen-5-il]-1-metil-3-(trifluorometil)-1 *H*-pirazol-4-carboxamida e *N*-[4-[[3-[(4-clorofenil)metil]-1,2,4-tidiazol-5-il]oxi]-2,5-dimetilfenil]-*N*-etil-*N*-metilmetanimidamida.

[0618] Portanto, é digna de nota uma mistura (isto é, composição) que compreende um composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** e pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo que consiste nas classes (1) a (46) descritas acima. Também é digna de nota uma composição que compreende a dita mistura (em quantidade eficaz como fungicida) e que compreende, ainda, e pelo menos, um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos. De atenção particular é uma mistura (isto é, composição) que compreende um composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** e pelo menos um composto fungicida selecionado a partir do grupo de compostos específicos listados acima em conexão com as classes (1) a (46). Além disso, de atenção particular é uma composição que compreende a dita mistura (em quantidade eficaz como fungicida) e, ademais, que compreende pelo menos um tensoativo adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos.

[0619] Exemplos de outros compostos ou agentes biologicamente ativos com os quais os compostos desta invenção podem ser formulados são: inseticidas, como abamectina, acefato, acetamiprida, acrinatrina, amidoflomet (S-1955), avermectina, azadiractina, azinfos-metila, bifentrina, bifenazato, buprofezina, carbofurano, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazurona, clorpirifós, clorpirifos-metila, cromafenozida, clotianidina, ciantraniliprol (3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinila)-*N*-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1*H*-pirazol-5-carboxamida), ciflumetofeno, ciflutrina, beta-ciflutrina, cihalotrina, lambda-cihalotrina, cipermetrina, ciromazine, deltametrina, diafentiurona, diazinona, dieldrina, diflubenzurona, dimeflutrina, dimetoato, dinotefurano, diofenolano, emamectina, endossulfano, esfenvalerato, etiprol, fenotiocarbe, fenoxicarbe, fenpropatrina, fenvalerato, fipronila, flonicamid, flubendiamida, flucitrinaato, tau-fluvalinato, flufenerim (UR-50701), flufenoxurona, fonofós,

halofenozida, hexaflumurona, hidrametilnona, imidacloprida, indoxacarbe, isofenfós, lufenurona, malationa, meperflutrina, metaflumizona, metaldeído, metamidofós, metidationa, metomil, metopreno, metoxiclor, metoxifenoazida, metoflutrina, oxima de milbemicina, monocrotofós, nicotina, nitenpiram, nitiazina, novaluron, noviflumuron (XDE-007), oxamila, parationa, parationa-metila, permetrina, forato, fosadona, fosmet, fosfamidona, pirimicarbe, profenofós, proflutrina, pimeprozina, pirafuprol, piretrina, piridilila, pirifluquinazona, piriprol, piriproxifeno, rotenona, rianodina, espinetoram, espinosad, espirodiclofeno, espiromesifeno (BSN 2060), espirotetramat, sulfoxaflor, sulprofós, tebufenozida, teflubenzurona, teflutrina, terbufós, tetraclorvinfós, tetrametilflutrina, tiacloprida, tiametoxam, tiodicarbe, tiosultap-sódio, tolfenpirad, tralometrina, triazamato, triclorfon e triflumuron; e agentes biológicos, incluindo bactérias entomopatogênicas, como *Bacillus thuringiensis* subsp. *aizawai*, *Bacillus thuringiensis* subsp. *kurstaki*, e as delta-endotoxinas encapsuladas de *Bacillus thuringiensis* (por exemplo, Cellcap, MPV, MPVII); fungos entomopatogênicos, como fungo de muscardina verde; e vírus entomopatogênico, incluindo baculovírus, núcleo poliedro vírus (NPV), como HzNPV, AfNPV; e vírus granulose (GV) como CpGV.

[0620] Compostos desta invenção e composições dos mesmos podem ser aplicados a plantas geneticamente transformadas para expressar proteínas tóxicas a pragas invertebradas (como delta-endotoxinas de *Bacillus thuringiensis*). O efeito dos compostos fungicidas aplicados exogenamente desta invenção pode ser sinérgico com as proteínas de toxina expressadas.

[0621] Referências gerais para protetores agrícolas (isto é, inseticidas, fungicidas, nematocidas, acaricidas, herbicidas e agentes biológicos) incluem *The Pesticide Manual*, 13ª Edição, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2003 e *The*

BioPesticide Manual, 2ª Edição, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Reino Unido, 2001.

[0622] Para realizações em que um ou mais desses vários parceiros de mistura são usados, a razão de peso desses vários parceiros de mistura (no total) para o composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** está, tipicamente, entre cerca de 1:3.000 e cerca de 3.000:1. São de nota as razões de peso entre cerca de 1:300 e cerca de 300:1 (por exemplo, razões entre cerca de 1:30 e cerca de 30:1). Um indivíduo versado na técnica pode determinar facilmente através de experimentação simples as quantidades biologicamente eficazes de ingredientes ativos necessários para o espectro desejado de atividade biológica. Ficará evidente que incluir esses componentes adicionais pode expandir o espectro de doenças controladas além do espectro controlado pelo composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** sozinho.

[0623] Em certas instâncias, combinações de um composto desta invenção com outros compostos ou agentes biologicamente ativos (particularmente fungicidas) (isto é, ingredientes ativos) podem resultar em um efeito maior que aditivo (isto é, sinérgico). A redução da quantidade de ingredientes ativos liberados no ambiente enquanto se garante o controle de praga é sempre desejável. Quando o sinérgismo de ingredientes ativos fungicidas ocorre em taxas de aplicação que rendem níveis agronomicamente satisfatórios de controle fúngico, tais combinações podem ser vantajosas para reduzir o custo de produção de cultura e diminuir a carga ambiental.

[0624] É digna de nota uma combinação de um composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** com pelo menos um outro ingrediente ativo fungicida. De atenção particular é tal combinação em que o outro ingrediente fungicida ativo tem um sítio de ação diferente do composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A**. Em certas instâncias, uma combinação com pelo menos um outro ingrediente ativo fungicida que tem um espectro similar de controle, mas um sítio de ação

diferente, será particularmente vantajosa para o gerenciamento de resistência. Portanto, uma composição da presente invenção pode compreender, ainda, uma quantidade biologicamente eficaz do pelo menos um ingrediente ativo fungicida adicional que tem um espectro similar de controle, mas um sítio de ação diferente.

[0625] De nota particular são as composições que, além do composto de Fórmula **1** ou Fórmula **1A**, incluem pelo menos um composto selecionado a partir do grupo que consiste em (1) fungicidas de alquilenobis(ditiocarbamato); (2) cimoxanila; (3) fungicidas de fenilamida; (4) proquinazid (6-iodo-3-propil-2-propilóxi-4(3*H*)-quinazolinona); (5) clorotalonila; (6) carboxamidas que atuam no complexo II do sítio de transferência de elétron respiratório mitocondrial fúngico; (7) quinoxifeno; (8) metrafenona; (9) ciflufenamid; (10) ciprodinila; (11) compostos de cobre; (12) fungicidas de ftalimida; (13) fosetil-alumínio; (14) fungicidas de benzimidazol; (15) ciazofamid; (16) fluazinam; (17) iprovalicarb; (18) propamocarb; (19) validomicina; (20) fungicidas de diclorofenila dicarboximida; (21) zoxamida; (22) fluopicolida; (23) mandipropamid; (24) amidas de ácido carboxílico que atuam na biossíntese de fosfolipídio e deposição e parede celular; (25) dimetomorfo; (26) inibidores de biossíntese de esterol de não DMI; (27) inibidores de demetilase na biossíntese de esterol; (28) fungicidas de complexo *bc₁*; e sais dos compostos de (1) a (28).

[0626] Descrições adicionais das classes de compostos fungicidas são fornecidas abaixo.

[0627] Inibidores da biossíntese de esterol (grupo (27)) controlam fungos ao inibir enzimas na trajetória de biossíntese de esterol. Fungicidas que inibem demetilase têm um sítio comum de ação na trajetória de biossíntese de esterol fúngica, que envolve a inibição de demetilação na posição 14 do lanosterol ou 24-metileno diidrolanosterol, que são precursores dos esteróis em

fungos. Os compostos que atuam nesse sítio são frequentemente chamados de inibidores de demetilase, fungicidas de DMI ou DMIs. A enzima de demetilase é, algumas vezes, chamada de outros nomes na literatura de bioquímica, incluindo citocromo P-450 (14DM). A enzima demetilase é descrita, por exemplo, em *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 13.175 a 79 e referências citadas no mesmo. Fungicidas de DMI são divididos entre diversas classes químicas: azóis (incluindo triazóis e imidazóis), pirimidinas, piperazinas e piridinas. Os triazóis incluem azaconazol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol (incluindo diniconazol-M), epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, metconazol, miclobutanila, penconazol, propiconazol, protioconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefona, triadimenol, triticonazol e uniconazol. Os imidazóis incluem clotrimazol, econazol, imazalila, isoconazol, miconazol, oxpoconazol, procloraz e triflumizol. As pirimidinas incluem fenarimol, nuarimol e triarimol. As piperazinas incluem triforina. As piridinas incluem butiobato e pirifenox. Investigações bioquímicas mostraram que todos os fungicidas supracitados são fungicidas de DMI, conforme descrito por K. H. Kuck et al. Em *Modern Selective Fungicides - Properties, Applications and Mechanisms of Action*, H. Lyr (Ed.), Gustav Fischer Verlag: Nova York, 1995, 205 a 258.

[0628] Fungicidas de Complexo bc_1 (grupo 28) têm um modo fungicida de ação que inibe o complexo bc_1 na cadeia de respiração mitocondrial. O complexo bc_1 é, às vezes, chamado de outros nomes na literatura bioquímica, incluindo complexo III da cadeia de transferência de elétron e ubihidroquinona:citocromo *c* oxidoredutase. Esse complexo é identificado unicamente pelo número de Comissão de Enzima EC1.10.2.2. O complexo bc_1 é descrito em, por exemplo, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 14.543 a 48; *Methods Enzymol.* **1986**, 126, 253 a 71; e referências citadas no mesmo.

Os fungicidas de estrobilurina, como azoxistrobina, dimoxistrobina, enestroburina (SYP-Z071), fluoxastrobina, cresoxim-metila, metominostrobin, orisastrobina, picoxistrobina, piraclostrobina, pirametostrobin, piraxistrobina e trifloxistrobina são conhecidos por terem esse modo de ação (H. Sauter et al., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1.328 a 1.349). Outros compostos fungicidas que inibem o complexo *bc₁* na cadeia de respiração mitocondrial incluem famoxadona e fenamidona.

[0629] Alquilenobis(ditiocarbamato)s (grupo (1)) inclui compostos como mancozeb, maneb, propineb e zineb. Fenilamidas (grupo (3)) incluem compostos como metalaxil, benalaxil, furalaxil e oxadixil. Carboxamidas (grupo (6)) incluem compostos como boscalida, carboxina, fenfuram, flutolanila, furametpir, mepronila, oxicarboxina, tifluzamida, pentiopirad e *N*-[2-(1,3-dimetil-butil)fenil]-5-fluoro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Publicação de Patente PCT WO 2003/010149), e são conhecidos por inibirem a função mitocondrial ao interromper o complexo II (succinato desidrogenase) na cadeia de transporte de elétron respiratória. Os compostos de cobre (grupo (11)) incluem compostos como oxicloreto de cobre, sulfato de cobre e hidróxido de cobre, incluindo composições como mistura de Bordeaux (sulfato de cobre tribásico). Ftalimidas (grupo (12)) incluem compostos como folpet e captano. Fungicidas de benzimidazol (grupo (14)) incluem benomila e carbendazim. Fungicidas de diclorofenila dicarboximida (grupo (20)) incluem clozolinato, diclozolina, iprodiona, isovalediona, miclozolina, procimidona e vinclozolina.

[0630] Inibidores de biossíntese de esterol de não DMI (grupo (26)) incluem fungicidas de morfolina e piperidina. As morfolidinas e piperidinas são inibidores de biossíntese de esterol que mostraram inibir etapas na trajetória de biossíntese de esterol em um ponto posterior às inibições alcançadas pela biossíntese de esterol de DMI (grupo (27)). As morfolidinas

incluem aldimorf, dodemorf, fenpropimorf, tridemorf e trimorfamida. As piperidinas incluem fenpropidina.

[0631] São dignas de nota, ainda, combinações de compostos de Fórmula **1** ou Fórmula **1A** com azoxistrobina, cresoxim-metila, trifloxistrobina, piraclostrobina, picoxistrobina, dimoxistrobina, metominostrobin/fenominostrobin, carbendazim, clorotalonila, quinoxifeno, metrafenona, ciflufenamida, fenpropidina, fenpropimorfo, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, epoxiconazol, fenbuconazol, flusilazol, hexaconazol, ipconazol, metconazol, penconazol, propiconazol, proquinazida, protioconazol, tebuconazol, triticonazol, famoxadona, procloraz, pentiopirad e boscalida (nicobifeno).

[0632] Misturas especificamente preferidas (os números de composto referem-se aos compostos nas Tabelas de Índice A-C abaixo) são selecionadas a partir do grupo: combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com azoxistrobina, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com cresoxim-metila, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12,

Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com trifloxiestrobina, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com picoxiestrobina, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com metominostrobina/fenominostrobina, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com quinoxifeno, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto

12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com metrafenona, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com fenpropidina, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com fenpropimorfo, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com ciproconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12,

Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com epoxiconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com flusilazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com metconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com propiconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14,

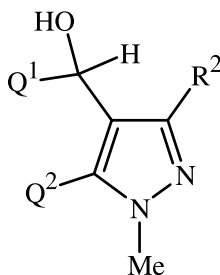
Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com proquinazid, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com protioconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com tebuconazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com triticonazol, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17,

Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com famoxadona, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com pentiopirad, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com 3-(difluorometil)-1-metil-*N*-(3',4',5'-trifluoro[1,1'-bifenil]-2-il)-1*H*-pirazol-4-carboxamida, combinações de Composto 3, Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com 5-etil-6-octil-[1,2,4]triazol[1,5-*a*]pirimidin-7-amina e combinações de Composto 3,

Composto 10, Composto 12, Composto 14, Composto 17, Composto 18, Composto 19, Composto 21, Composto 30, Composto 31, Composto 33, Composto 36, Composto 37, Composto 40, Composto 42, Composto 45, Composto 61, Composto 69, Composto 80, Composto 82, Composto 85, Composto 90, Composto 97, Composto 112, Composto 119, Composto 120, Composto 126, Composto 137, Composto 142, Composto 157, Composto 160 ou Composto 179 com Initium®.

[0633] A eficácia do controle dos compostos desta invenção em patógenos específicos é demonstrada abaixo na TABELA A. A proteção de controle de patógeno fornecida pelos compostos não é limitada, entretanto, a essas espécies (isto é, espécies descritas nos Testes A a F abaixo). As descrições dos compostos são fornecidas nas Tabelas de Índice A a C abaixo. As abreviações a seguir são usadas nas tabelas de índice: Me é metila, MeO é metóxi, EtO é etóxi, CN é ciano, NO₂ é nitro e Ph é fenila. A abreviação “Nº de Comp.” Significa número do composto, e “Ex.” significa “Exemplo” e é seguido por um número que indica em que Exemplo o composto é preparado. Espectros de massa (MS) são relatados como o peso molecular do íon parente de abundância isotópica mais alta (M+1) formado pela adição de H⁺ (peso molecular de 1) à molécula, observado por espectrometria de massa, com o uso de ionização química de pressão atmosférica (AP⁺).

TABELA DE ÍNDICE A



Nº de Composto	R ²	Q ¹	Q ²	m.p. (°C)	AP ⁺ (M+1)
3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		383

Nº de Composto	R ²	Q ¹	Q ²	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
9	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	104 a 107	
10	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	142 a 144	
14 (Ex. 4)	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph	**	**
15	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2,6-di-F-Ph		369
16	Me	2,6-di-F, 4-MeO-Ph	2,6-di-F-Ph		381
17	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		367
18	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		383
19	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		385
20	Me	2,6-di-F, 4-MeO-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		397
21	Me	2-Br, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		411
22	Me	2-F, 4-CN-Ph	2,6-diF-Ph	*	*
23	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		429
25	Me	2-F, 4-CN-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		374
30 (Ex. 9)	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	**	**
33	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		367
34	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		385
37	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		427
38	Me	4-CN, 2-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		374
39	Me	2,6-di-F, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		397
53 (Ex. 11)	CN	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	**	**
55	Me	2,4,6-tri-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		435
61	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph		385
66	Me	2,4-di-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph		369
69	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-Cl-Ph	160 a 162	
70	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2,6-di-Cl-Ph	137 a 139	
71	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-di-F-Ph	*	*
72 (Ex. 8)	Me	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	**	**
74	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-Cl-Ph	125 a 128	
76	Me	2,4-di-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph		411
77	Me	4-Cl-Ph	2,6-di-Cl-Ph		383
79 Note 1	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br		411
80 Note 2	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br		411
82	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	*	*
85	Me	2,6-di-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		399
86 Note 3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	61 a 71	

Nº de Composto	R ²	Q ¹	Q ²	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
87 Note 4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		367
88	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-I		503
90	Me	2,4-di-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		401
94	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 6-F-Ph		429
95	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	*	*
97	Me	2,4-di-F-Ph	2,4-di-Cl-Ph	123 a 127	
98	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-Cl-4-piridinila		400
99	Me	2-I, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		475
100	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-di-ClPh		401
101	Me	4-Cl, 2-F-Ph	2,4-di-Cl-Ph	150 a 152	
103 Nota 3	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F, 2-I-Ph	148 a 151	
104 Nota 4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F, 2-I-Ph		475
105	Me	2-Cl, 4-F-Ph	4-F-Ph		349
106	Me	2,4-di-F-Ph	4-Br-2,6-di-4-F-Ph		431
112	Me	2,4-di-F-Ph	4-CN-2,6-di-4-F-Ph	170 a 173	
113	Br	2-Br, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	118 a 120	
114	Br	2,4,6-tri-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	168 a 170	
117	Cl	2,4-di-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	97 a 99	
118	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		399
119	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	83 a 86	
120	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		399
124	Br	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph	80 a 82	
125	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	142 a 144	
126	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		383
127	EtO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		397
128	F ₂ CHO	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		419
129	Me	2-Me, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph		347
130	H	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	136 a 138	
131	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	143 a 146	
132	Br	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	122 a 125	
133	Cl	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	157 a 160	
134	Cl	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	117 a 120	

Nº de Composto	R ²	Q ¹	Q ²	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
135	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	131 a 134	
136	Cl	2-Br, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	100 a 102	
137	Cl	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	113 a 115	
138	MeO	2,3,6-tri-F-Ph	2,6-di-F-Ph		385
139	MeO	2-Cl, 3,6-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph		400
140	MeO	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		379
141	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4,6-di-F-Ph		417
142	MeO	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		411
143	MeO	2-F, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		395
144	MeO	2-Cl, 3,6-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		417
145	MeO	2,3,6-tri-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		401
146	Me	2,4-di-F-Ph	2-Me-1 <i>H</i> -imidazol-1-ila	180 a 183	
147	Me	2-Me, 4-F-Ph	2-Me-1 <i>H</i> -imidazol-1-ila		315
148	Br	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	131 a 134	
149	Br	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	133 a 136	
150	Me	2-Me, 4-F-Ph	2-Cl-1 <i>H</i> -imidazol-1-ila	165 a 168	
151	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl-1 <i>H</i> -imidazol-1-ila	183 a 186	
152	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-F-Ph		401
153	MeO	2,4-di-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph		385
154	MeO	2-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph		365
155	MeO	2-Cl, 6-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph		401
156	MeO	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph		367
157 (Ex. 12)	MeO	2-Me, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	**	**
158	Me	2-Me 4-F-Ph	3,5-di-Me-1 <i>H</i> -pirazol-1-ila	97 a 99	
159	Me	2,4-di-F-Ph	3,5-di-Me-1 <i>H</i> -pirazol-1-ila	136 a 138	
160	MeO	2-Cl, 4-MeO-Ph	2,6-di-F-Ph		365
161	MeO	2-F, 4-MeO-Ph	2,6-di-F-Ph		379
162	MeO	2-Cl, 4-F-Ph	4-Cl, 2,6-di-F-Ph		417
163	Br	2,4-di-Cl-Ph	2,6-di-F-Ph	174 a 176	
164	Br	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	148 a 150	

Nº de Composto	R ²	Q ¹	Q ²	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
165	Br	2-Me, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	85 a 87	
166	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-F-4-piridinila	*	*
167	Me	2,4-di-F-Ph	3,5-di-Cl-4-piridinila	*	*
168	Me	2,4-di-F-Ph	3,5-di-F-4-piridinila		352
169	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 4-F-Ph		395
170	Me	2-Cl, 4-MeO-Ph	2-Cl, 6-F-Ph		395
171	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F, 4-MeO-Ph		397
172	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F, 4-MeO-Ph		381
173	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2,6-di-F, 4-MeO-Ph		399

* Consulte a Tabela de Índice D para dados de RMN ¹H.

** Consulte o Exemplo de síntese para RMN ¹H.

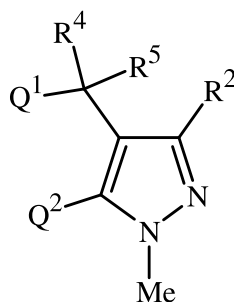
Nota 1: 99% de enantiômero A.

Nota 2: 13% de enantiômero A, 87% de enantiômero B.

Nota 3: enantiômero A.

Nota 4: enantiômero B.

TABELA DE ÍNDICE B

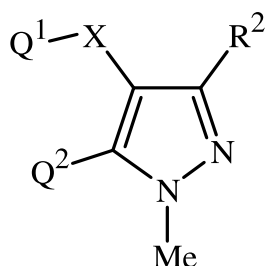


Nº de Comp.	R ²	Q ¹	Q ²	R ⁴	R ⁵	AP+ (M+1)
29	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	OH	Me	381
54	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	F	H	369
67	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	MeO	H	397
68 (Ex. 5)	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph	F	H	**
75	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	F	H	387
84	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	Cl	H	383
92	Me	2,4-di-Cl-Ph	2,6-di-F-Ph	F	H	384
107	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	N≡CCH ₂ O	H	406
108	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	CH ₃ C(=O)O	H	409

Nº de Comp.	R ²	Q ¹	Q ²	R ⁴	R ⁵	AP ₊ (M+1)
109	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	CH ₂ =CHCH ₂ O	H	407
110	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	CH ₃ OCH ₂ O	H	411
111	Me	2-Cl, 4-F	2,6-di-4-F-Ph	N≡CS	H	408
115	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	N≡CS	H	392
116	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2,6-di-4-F-Ph	N≡CS	H	410
121	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	424
122	Me	2,4-di-4-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	408
123	Me	2,4,6-tri-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	N≡CS	H	426

** Consulte o Exemplo de síntese para RMN ¹H.

TABELA DE ÍNDICE C



Nº de Comp.	R ²	Q ¹	Q ²	X	m.p. (°C)	AP ₊ (M+1)
1	Me	4-F-Ph	2,4-di-F-Ph	O	39 a 40	
2	Me	4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	71 a 73	
4	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O		369
5 (Ex. 3)	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-di-F-Ph	O	**	**
6	Me	4-CN, 2-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	126 a 128	
7	Me	4-CN, 2-F-Ph	2,4-di-F-Ph	O	131 a 133	
8	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-F, 4-CN-Ph	O	139 a 141	
11	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O		353
12	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-MeO-Ph	O		356
13	Me	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	O	62 a 64	

Nº de Comp.	R ²	Q ¹	Q ²	X	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
24	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph	C(=O))		349
26	Me	2,4-di-F-Ph	2-F, 4-CN-Ph	O	125 a 127	
27	Me	2,4-di-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O))		399
28	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O))		365
31	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-MeO-Ph	O		381
32 (Ex. 7)	Me	2,4-di-F-Ph	2,4-di-F-Ph	C(=O))	**	**
35	Me	2-Cl, 4-CN-Ph	2,4-di-F-Ph	O	132 a 134	
36	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-CN-Ph	O	123 a 125	
40 (Ex. 1)	Me	4-CN, 2,6-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH	**	**
41	Me	4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		334
42	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		369
43	Me	2-Cl, 4-CN-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	O	133 a 135	
44	Me	2,4-di-Cl-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		384
45 (Ex. 2)	Me	4-Cl, 2-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH	**	**
46	Me	2,6-di-Cl-Ph	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O))		397
47	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	C(=O))		365
48	Br	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	C(=O))	154 a 156	
49	Me	2,4-di-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		352
50	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	NH		352
51	Me	2,4,6-tri-Cl	2-Cl, 6-F-Ph	C(=O))		433
52 (Ex. 10)	CN	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-F-Ph	C(=O))	**	**
56 (Ex. 6)	Me	4-Cl-Ph	2,6-di-F-Ph	S	**	**
57	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4-di-F-Ph	NH		352
58	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-Cl, 4-F-Ph	NH		412
59	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph	C(=O))		383

Nº de Comp.	R ²	Q ¹	Q ²	X	m.p. (°C)	AP+ (M+1)
60	Me	2,4-di-F-Ph	2,4,6-tri-F-Ph	C(=O))	*	*
62	Me	4-Cl-Ph	2,6-di-F-Ph	S(=O) 2		383
63	Me	4-Cl-Ph	2,6-di-F-Ph	S(=O)		367
64	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F-Ph	NH		336
65	Me	2,4-di-Cl	2,4-di-F-Ph	NH		368
73	Me	2,4-di-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	C(=O))		409
78	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br-Ph	C(=O))		409
81	Me	2-Br, 4-F-Ph	2-I-Ph	C(=O))		501
83	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 4-F-Ph	C(=O))	*	*
89	Me	2,4-di-F-Ph	2,4-di-Cl-Ph	C(=O))		381
91	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2,6-di-Cl-Ph	N(OH))		384
93	Me	2-Cl, 4-F-Ph	2-Br, 6-F-Ph	C(=O))		427
96	Me	2-Cl, 4-F-Ph	3,5-di-Cl-4-piridinila	C(=O))		398
102	Me	2,4-di-F-Ph	2,6-di-F, 4-Br-Ph	C(=O))		429

*Consulte a Tabela de Índice D para dados de RMN ¹H

** Consulte o exemplo de síntese para RMN ¹H

TABELA DE ÍNDICE D

Nº de Comp.	Dados de RMN ¹ H (solução de CDCl ₃) ^a
22	δ 7,57 (t, 1H), 7,45 a 7,36 (m, 1H), 7,28 a 7,24 (m, 1H), 7,16 a 7,11 (m, 1H), 7,02 a 6,98 (m, 1H), 6,86 a 6,82 (m, 1H), 5,88 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,2 (br s, 1H).
60	δ 7,42 e 7,36 (m, 1H), 6,82 e 6,76 (m, 1H), 6,62 e 6,50 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,46 (s, 3H),
71	δ 7,55 e 7,35 (m, 1H), 7,28 e 6,69 (m, 5H), 5,78 (d, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,2 (br s, 1H),
82	δ 7,26 e 7,15 (m, 2H), 7,0 e 7,12 (m, 1H), 6,40 (m, 2H), 6,0 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (br s, 1H),
83	δ 7,26 e 7,12 (m, 3H), 6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,78 e 6,70 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,2 (br s, 1H),

Nº de Comp.	Dados de RMN ^1H (solução de CDCl_3) ^a
95	δ 7,38 e 7,27 (m, 2H), 6,97 e 6,92 (m, 1H), 6,82 e 6,78 (m, 1H), 6,68 e 6,61 (m, 2H), 5,88 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,2 (br s, 1H),
166	δ 8,37 e 8,28 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 5,84 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (s, 3H),
167	δ 8,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,08 (m, 1H),

[0634] ^a dados de RMN ^1H estão em ppm a partir de tetrametilsilano. Os acoplamentos são designados por (s)-singleto, (d)-dupleto, (t)-triplete, (m)-multiplete, (dd)-dupleto de dupletos e (br s)-singleto amplo.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS DA INVENÇÃO

[0635] Protocolo geral para o preparo de suspensões de teste para os Testes A a F: os compostos de teste foram primeiramente dissolvidos em acetona em uma quantidade igual a 3% do volume final e, então, suspensos na concentração desejada (em ppm) em acetona e água purificada (mistura de 50/50 em volume) que contém 250 ppm do tensoativo Trem[®] 014 (ésteres de álcool poliídrico). As suspensões de teste resultantes foram, então, usadas nos Testes A a F. A aspersão de uma suspensão de teste de 200 ppm ao ponto de escoamento nas plantas de teste ser equivalente a uma taxa de 800 g/ha. A não ser que seja indicado de outra forma, os valores de avaliação indicam que uma suspensão de teste de 200 ppm foi usada. (Um asterisco “*” ao lado do valor de avaliação indica que uma suspensão de teste de 40 ppm foi usada).

TESTE A

[0636] A suspensão de teste foi aspergida ao ponto de escoamento em mudas de tomate. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporos de *Botrytis cinerea* (o agente causal de podridão do tomate) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 48 horas e, então, movidas para uma câmara de crescimento a 24°C por 3 dias, após cujo tempo, as avaliações visuais de doença foram realizadas.

TESTE B

[0637] A suspensão de teste foi aspergida ao ponto de escorrimento em mudas de tomate. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de *Aternaria solani* (o agente causal de míldio precoce do tomate) e incubadas em uma atmosfera saturada a 27°C por 48 horas, então movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 5 dias, após cujo tempo as avaliações visuais de doença foram realizadas.

TESTE C

[0638] A suspensão de teste foi aspergida ao ponto de escorrimento sobre mudas de trigo. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporos de *Septoria nodorum* (o agente causal de manchamento de glumas de *Septoria*) e incubadas em uma atmosfera saturada a 24°C por 48 horas e, então, movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 6 dias, após cujo tempo as avaliações de doença visuais foram realizadas.

TESTE D

[0639] A suspensão de teste foi aspergida ao ponto de escorrimento em mudas de trigo. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporos de *Septoria tritici* (o agente causal de manchamento foliar de trigo) e incubadas em atmosfera saturada a 24°C por 48 horas e, então, movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 19 dias, após cujo tempo as avaliações de doença visuais foram realizadas.

TESTE E1

[0640] Mudas de trigo foram inoculadas com uma suspensão de esporos de *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* (o agente causal de ferrugem foliar de trigo) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20°C por 24 horas e, então, movidas para uma câmara de crescimento a 20°C por 2 dias. Após 2 dias, a suspensão de teste foi aspergida até o ponto de escorrimento nas mudas de

trigo e, então, as mudas foram movidas de volta para a câmara de crescimento a 20 °C por 6 dias. Mediante a remoção, as avaliações de doença visuais foram realizadas.

TESTE E2

[0641] A suspensão de teste foi aspergida até o ponto de escorrimento em mudas de trigo. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma suspensão de esporos de *Puccinia recondita* f. sp. *tritici* (o agente causal de ferrugem de folha de trigo) e incubadas em uma atmosfera saturada a 20 °C por 24 horas e, então, movidas para uma câmara de crescimento a 20 °C por 7 dias, após cujo tempo as avaliações de doença visuais foram realizadas.

TESTE F

[0642] A suspensão de teste foi aspergida até o ponto de escorrimento em mudas de trigo. No dia seguinte, as mudas foram inoculadas com uma poeira de esporos de *Blumeria graminis* f. sp. *tritici*, (também conhecida como *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*, o agente causal de míldio de pó do trigo) e incubadas em uma câmara de crescimento a 20 °C por 8 dias, após cujo tempo as avaliações de doença visuais foram realizadas.

[0643] Os Resultados para os Testes A a F são dados na Tabela A. Na Tabela, uma avaliação de 100 indica 100% de controle de doença e uma avaliação de 0 indica nenhum controle de doença (em relação aos controles). Um hífen (–) indica que não há resultados de testes. Um asterisco “*” ao lado do valor de avaliação indica que uma suspensão de teste de 40 ppm foi usada.

TABELA A

Nº de Comp.	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D	Teste E1	Teste E2	Teste F
1	100	0	0	0	38	68	91
2	100	0	0	100	77	97	99
3	100	100	100	100	99	100	100
4	98	0	0	100	75	98	97
5	87	0	0	97	23	92	66

Nº de Comp.	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D	Teste E1	Teste E2	Teste F
6	100	59	0	100	0	99	100
7	0	96	0	100	0	9	0
8	100	0	0	99	0	40	99
9	100	0	0	100	100	100	99
10	100	100	99	100	98	100	100
11	100	0	0	95	91	97	96
12	100	93	0	100	65	89	98
13	100	0	0	0	66	0	72
14	100	100	99	100	96	100	100
15	100	100	86	100	68	100	100
16	100	99	0	100	54	100	93
17	100	94	60	100	83	100	100
18	100	83	0	100	100	100	100
19	99	100	100	100	100	100	100
20	97*	97*	0*	100*	99*	99*	92*
21	99	100	100	100	100	100	98
22	88	84	0	100	17	88	0
23	100	67	87	100	98	100	84
24	9	0	0	0	9	79	96
25	100	99	89	100	9	100	96
26	100	0	0	-	0	79	64
27	0	0	0	0	0	0	81
28	56	0	0	0	0	8	79
29	100	64	0	-	0	100	96
30	100	9	0	100	100	99	99
31	100	0	0	100	0	92	96
32	26	0	0	-	0	0	0
33	100	100	100	100	99	100	100
34	100	99	100	100	84	99	100
35	98	0	0	100	9	73	0
36	96	0	0	100	18	100	100
37	100	99	100	100		100	100
38	85	99	100	100	0	100	98
39	95	58	60	100	97	100	99
40	100	99	99	100	91	100	100
41	100	64	0	98	0	41	0
42	99	99	0	100	32	99	100
43	98	0	0	100	0	98	97
44	99*	0*	0*	99*	0*	99*	100*
45	98*	33*	0*	100*	0*	95*	100*
46	-	-	-	-	-	-	-
47	-	-	-	-	-	-	-
48	26	0	0	99	-	0	0
49	100*	0*	0*	96*	-	74*	87*
50	99	93	0	100	0	79	98
51	-	-	-	-	-	-	-

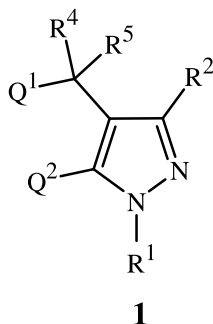
Nº de Comp.	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D	Teste E1	Teste E2	Teste F
52	-	-	-	-	-	-	-
53	93*	99*	0*	100*	0*	93*	43*
54	100	100	99	100	100	99	99
55	99	97	78	100	99	100	95
56	0	0	0	0	60	27	97
57	99*	0*	0*	81*	0*	18*	97*
58	100*	8*	0*	100*	0*	98*	97*
59	66	0	0	58	0	80	100
60	75	0	0	0	0	55	99
61	100	100	99	100	99	100	100
62	0	0	0	0	0	28	94
63	0	0	0	0	0	28	76
64	99	0	0	48	0	55	97
65	100	0	0	100	9	89	100
66	100	100	95	100	55	100	99
67	57	9	0	100	28	90	100
68	100	88	99	100	100	100	100
69	99	100	96	100	0	99	97
70	-	99	60	100	94	100	99
71	-	78*	73*	100*	88*	99*	99*
72	-	53*	0*	100*	18*	96*	98*
73	-	60*	0*	14*	0*	0*	34*
74	-	100	92	99	0	99	98
75	-	100*	87*	100*	74*	100*	99*
76	-	99	60	100	99	100	100
77	-	93	0	99	0	79	89
78	0	31	40	0	0	79	99
79	98	0	0	100	53	100	99
80	99	97	69	100	99	99	99
81	54	46	0	0	-	0	99
82	99	100	92	99	27	100	100
83	55*	0*	0*	25*	0*	74*	99*
84	96*	100*	99*	100*	41*	100*	100*
85	97	84	0	100	9	100	50
86	99	100*	99*	100	99*	100	100
87	100	0*	100	99*	0*	99	99
88	-	0	0	99	0	68	89
89	-	0	0	93	0	89	100
90	-	100*	99*	100*	74*	100*	100
91	-	0	0	100	0	68	99
92	-	99*	94*	100*	74*	99*	100*
93	90	-	-	7	-	91	100
94	99	-	-	100	-	100	100
95	94*	-	-	99*	-	98*	95*
96	60*	0*	0*	0*	-	0*	26*
97	99	-	-	100	-	100	99

Nº de Comp.	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D	Teste E1	Teste E2	Teste F
98	94*	-	-	100*	-	100*	100*
99	97	-	-	100	-	100	99
100	-	-	-	100	-	100	99
101	-	-	-	100	-	99	72
102	0	-	-	0	-	55	97
103	99	-	-	98	-	96	95
104	0*	-	-	98*	-	97*	72*
105	0*	-	-	100*	-	98*	81*
106	98	-	-	100	-	97	0
107	9*	-	-	99*	-	99*	99*
108	99*	-	-	100*	-	100*	100*
109	0*	-	-	100*	-	98*	97*
110	0*	-	-	100*	-	98*	99*
111	100	-	-	100	-	100	100
112	80	-	-	100	-	100	97
113	99	-	-	100	-	100	100
114	21	-	-	100	-	98	98
115	88*	-	-	100*	-	94*	99*
116	0*	-	-	78*	-	9*	0*
117	100	-	-	100	-	100	100
118	100	-	-	100	-	99	100
119	100	-	-	100	-	100	100
120	100	-	-	100	-	100	100
121	97*	-	-	100*	-	100*	100*
122	98*	-	-	100*	-	100*	99*
123	87*	-	-	100*	-	99*	90*
124	99	-	-	100	-	100	100
125	82	-	-	100	-	100	87
126	100	-	-	100	-	100	100
127	76	-	-	100	-	91	99
128	43*	-	0*	100*	-	85*	56*
129	100	-	-	100	-	99	100
130	100	-	-	100	-	100	100
131	98	-	-	100	-	100	98
132	0	-	-	100*	-	99*	100
133	100	-	-	100	-	100	99
134	100	-	-	100	-	100	99
135	100	-	-	100	-	100	99
136	100	-	-	100	-	100	100
137	100	-	-	100	-	100	100
138	66*	-	-	16*	-	55*	93*
139	83*	-	-	100*	-	80*	96*
140	100*	-	99*	100*	-	99*	100*
141	100*	-	97*	100*	-	99*	99*
142	100*	-	60*	100*	-	100*	100*
143	100*	-	0*	100*	-	99*	98*

Nº de Comp.	Teste A	Teste B	Teste C	Teste D	Teste E1	Teste E2	Teste F
144	78*	-	0*	100*	-	100*	98*
145	26*	-	0*	35*	-	82*	73*
146	0	-	-	18	-	17	0
147	0*	-	-	0*	-	17*	0*
148	100	-	-	100	-	100	99
149	100	-	-	100	-	100	100
150	8	-	-	0	-	9	0
151	16	-	-	0	-	99	43
152	100*	-	-	100*	-	100*	100*
153	100*	-	-	100*	-	100*	100*
154	100	-	-	100	-	100	100
155	99*	-	-	100*	-	100*	99*
156	100*	-	-	100*	-	99*	99*
157	100*	-	-	100*	-	100*	100*
158	0	-	-	8	-	0	13
159	0	-	-	0	-	0	0
160	95*	-	-	100*	-	100*	98*
161	94*	-	-	100*	-	92*	90*
162	99*	-	-	100*	-	86*	64*
163	100	-	-	100	-	100	98
164	100	-	-	100	-	100	0
165	100	-	-	100	-	100	100
166	99*	-	-	100*	-	99*	93*
167	0*	-	-	58*	-	0*	0*
168	21*	-	-	100*	-	88*	100*
169	0*	-	-	68*	-	88*	0*
170	100*	-	-	100*	-	100*	98*
171	100*	-	-	100*	-	100*	89*
172	99*	-	-	100*	-	100*	100*
173	87*	-	-	100*	-	100*	95*

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir de Fórmula 1, *N*-óxidos e sais dos mesmos,



em que

Q¹ é um anel fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R³ᵃ;

Q² é um anel fenila substituído com 2 a 3 substituintes independentemente selecionados a partir de R³ᵃ;

R¹ é metila;

R² é metila;

cada R³ᵃ é independentemente halogênio, ciano, metila, halometila ou metóxi;

R⁴ é halogênio, -OR⁷ ou -SC≡N;

R⁵ é H ou alquila-C₁-C₄;

R⁷ é H, alquila-C₁-C₆, haloalquila-C₁-C₆, alquenila-C₂-C₆, alquinila-C₃-C₆, cicloalquila-C₃-C₆, cianoalquila-C₂-C₆, alcoxialquila-C₂-C₆, -CH(=O), -S(=O)₂OM¹ ou -C(=W)R⁹;

R⁹ é alquila-C₁-C₆, alcoxialquila-C₂-C₆, alquilaminoalquila-C₂-C₆, dialquilaminoalquila-C₃-C₆, alquiltioalquila-C₂-C₆, alcóxi-C₁-C₆ ou alquiltio-C₁-C₆;

W é O ou S; e

M¹ é K, Na ou Li;

contanto que quando Q^2 é um anel fenila que não é substituído com R^{3a} em qualquer posição orto, então Q^1 é substituído por pelo menos um R^{3a} em uma posição orto.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é Br, Cl, F, $-OR^7$ ou $-SC\equiv N$;

R^5 é H ou metila;

R^7 é H, alquila- C_1-C_3 , alquenila- C_2-C_6 , haloalquila- C_1-C_3 , ciclopropila, cianoalquila- C_2-C_3 , alcoxialquila- C_2-C_6 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$;

R^9 é metila ou metóxi;

W é O; e

M^1 é Na ou K.

3. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é Br, Cl, F ou $-OR^7$; e

R^7 é H, alquila- C_1-C_3 , haloalquila- C_1-C_3 , $-S(=O)_2OM^1$ ou $-C(=W)R^9$.

4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que:

R^4 é $-OR^7$;

R^5 é H;

R^7 é H, metila ou $-C(=W)R^9$; e

R^9 é metila.

5. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{3a} é independentemente halogênio, ciano ou metóxi; e

R⁷ é H.

6. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que:

cada R^{3a} é independentemente Br, Cl, F, ciano ou metóxi; e

um dentre Q¹ e Q² é substituído com 2 a 3 substituintes e o outro dentre Q¹ e Q² é substituído com 2 substituintes.

7. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo:

α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

(α S)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

(α R)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

(α S)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

(α R)- α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

α ,5-bis(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

α -(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;

α -(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol;

α -(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
 α -(2-bromo-4-fluorofenil)-5-(2-cloro-fluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2-cloro-4-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2,4-diclorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
 α -(2,4-difluorofenil)-5-(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
4-[4-[(2,4-difluorofenil)hidroximetil]-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-5-il]-3,5-difluorobenzonitrila;
5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,4-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2,6-diclorofenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil- α -(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol;
5-(2-bromo-4-fluorofenil)-1,3-dimetil- α -(2,4,6-trifluorofenil)-1 *H*-pirazol-4-metanol; e
5-(2-cloro-6-fluorofenil)- α -(2-cloro-4-metoxifenil)-1,3-dimetil-1 *H*-pirazol-4-metanol.

8. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, caracterizada pelo fato de que compreende (a) um composto, conforme definido na reivindicação 1; e (b) pelo menos um outro fungicida.

9. COMPOSIÇÃO FUNGICIDA, caracterizada pelo fato de que compreende (a) um composto, conforme definido na reivindicação 1; e (b) pelo menos um componente adicional selecionado a partir do grupo que consiste em tensoativos, diluentes sólidos e diluentes líquidos.

10. MÉTODO PARA CONTROLAR DOENÇAS DE PLANTA causadas por patógenos de planta fúngicos, caracterizado pelo fato de que compreende aplicar à planta ou porção da mesma, ou à semente da planta, uma quantidade eficaz como fungicida de um composto, conforme definido na reivindicação 1.