



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

(11) PI 0914217-7 B1

(22) Data do Depósito: 03/07/2009

(45) Data de Concessão: 12/12/2017



(54) Título: COMPOSTOS DE AMIDA PIRIDIL-PIRAZOLIL 1-SUBSTITUÍDA E USOS DOS MESMOS

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; A01N 43/56; A61P 7/00; A61P 3/00

(30) Prioridade Unionista: 07/07/2008 CN 200810116198.4

(73) Titular(es): SHENYANG RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD..
SINOCEM CORPORATION

(72) Inventor(es): BIN LI; HUIBIN YANG; JUNFENG WANG; HAIBO YU; ZHINIAN LI; YUQUAN SONG;
HONG ZHANG

**COMPOSTOS DE AMIDA PIRIDIL-PIRAZOLIL 1-SUBSTITUÍDA E USOS
DOS MESMOS**

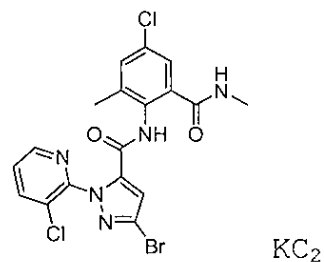
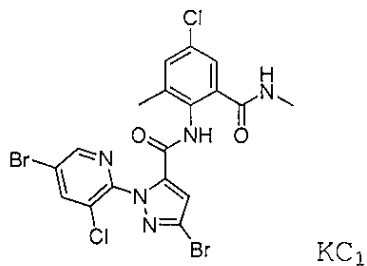
CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção pertence ao campo de inseticida ou fungicida, refere-se a uma espécie de compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída e usos dos mesmos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

A busca por novos e melhorados compostos ou composições inseticidas ou fungicidas é sempre necessária devido ao surgimento e desenvolvimento da resistência dos insetos ou fungos aos inseticidas ou fungicidas existentes após um período de aplicações. Simultaneamente, com a crescente demanda por produtos agrícolas e animais, bem como a sensibilização sobre a proteção do ambiente, os inseticidas ou fungicidas novos eficientes em termos de custo ou bom para o ambiente são sempre necessários.

A preparação e atividade inseticida do composto 1-(3-cloro-5-bromopiridin-2-il)-pirazol-carboxamida (KC₁) foi divulgado em US 2005/0075372 A1, que é altamente eficaz contra a lagarta do trigo (*Mythimna seperata*) a 50 ppm. US 2005/0075372 A1 também divulgou o composto KC₂ que é muito eficaz contra a lagarta do cartucho (*Spodoptera frugiperda*) a 10 ppm. KC₂ foi comercializado como um inseticida, e seu nome comum é chlorantraniliprole



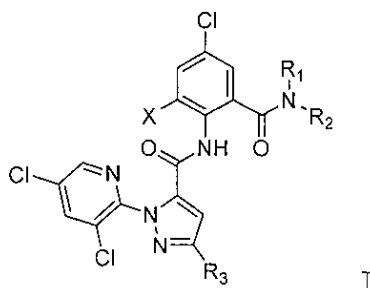
Nem a preparação de compostos de 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-pirazolil carboxamida, nem a sua atividade inseticida ou fungicida de acordo com a presente invenção são descritas nestes documentos. A WO 2008/010897 descreve sínteses de muitos compostos relacionados, incluindo alguns 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-pirazolil carboxamidas.

RESUMO DA INVENÇÃO

O objetivo da presente invenção é fornecer um tipo de novos compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída, e suas aplicações para o controle de insetos na agricultura, silvicultura ou saúde pública.

As modalidades técnicas desta invenção são as seguintes:

Um tipo de compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída como representados pela fórmula geral I:



em que:

R₁ é H;

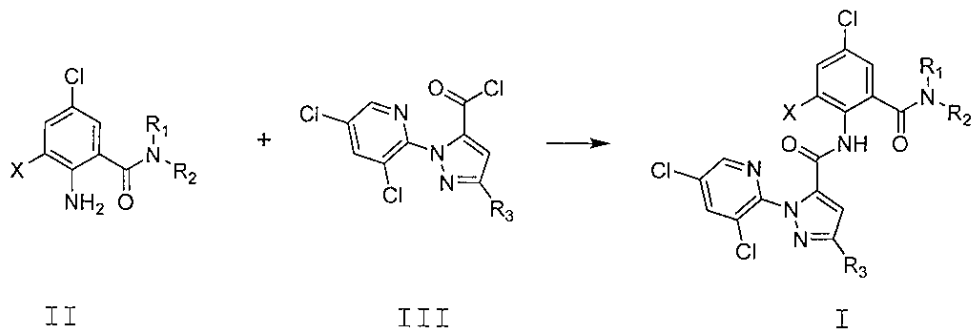
R₂ é H ou CH₃;

R₃ é Cl ou Br;

X é Cl ou CH₃.

Os compostos de fórmula geral I, na presente invenção podem ser preparados por dois métodos a seguir, e os substituintes nos esquemas de reação são os mesmos conforme as definições acima:

Método I:



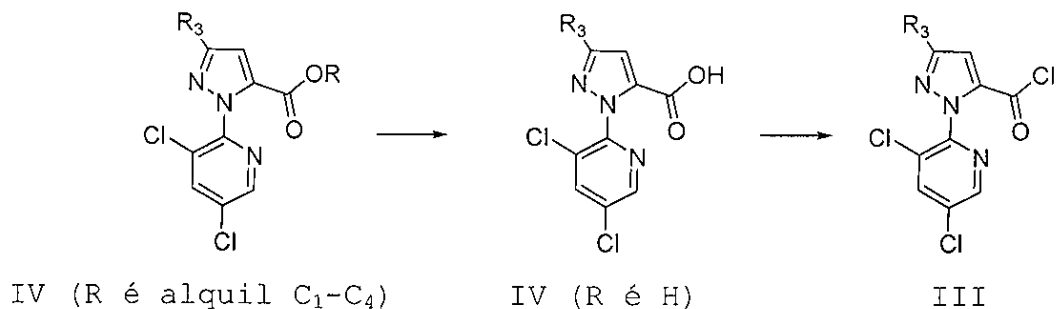
Os compostos de fórmula geral II e III são reagidos em um solvente adequado para produzir os compostos da fórmula geral I em uma determinada temperatura de -10 °C
 5 ao ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas.

O solvente apropriado é selecionado a partir diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, hexano, benzeno, tolueno, acetato de etila, acetonitrila, tetrahidrofurano, dioxano, N,N-dimetilformamida ou
 10 dimetilsulfóxido, etc.

A base apropriada é vantajosa para a reação. A base apropriada é selecionada a partir de base orgânica, tal como trietilamina, N,N-dimetilanilina ou piridina, etc., ou base inorgânica, tal como hidróxido de sódio,
 15 hidróxido de potássio, metóxido de sódio, terc-butóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio, etc.

Os compostos de fórmula geral II podem ser preparados de acordo com os procedimentos divulgados em US 2006/079561 A1.

20 Os compostos de fórmula geral III podem ser preparados pelos seguintes processos:

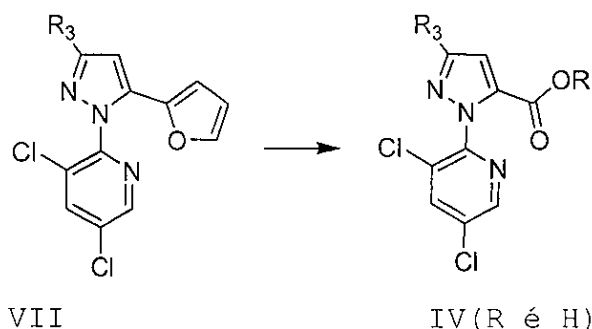


produzir compostos de fórmula geral IV em uma determinada temperatura de 0°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. O solvente apropriado é selecionado a partir de metanol, etanol, benzeno, tolueno, acetonitrila, dioxano, tetrahydrofurano ou ácido acético.

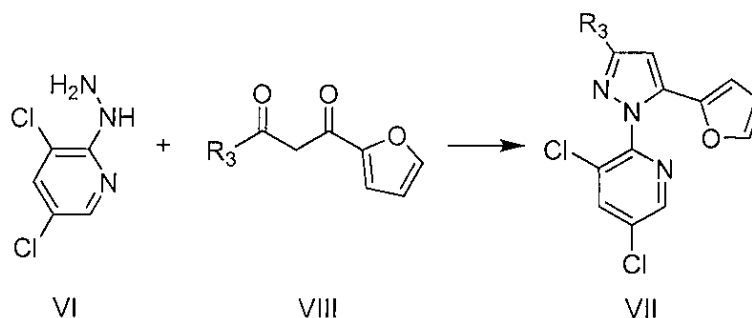
Os compostos de fórmula geral V podem ser preparados pela reação de cetonas com éster de oxalato em um solvente adequado sob condições básicas a uma determinada temperatura de -10°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. A base apropriada é selecionada a partir de alcóxido de metal alcalino como metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, terc-butóxido de sódio ou terc-butóxido de potássio, etc.. O solvente apropriado é selecionado a partir de metanol, etanol, benzeno, tolueno, dioxano, acetonitrila ou tetrahydrofurano. Cetonas e ésteres de oxalato correspondentes estão disponíveis comercialmente.

Os compostos de fórmula geral VI podem ser preparados por reação de piridina halogenada correspondente com hidrazina em um solvente adequado. O solvente apropriado é selecionado a partir de metanol, etanol, benzeno, tolueno, dioxano, acetona ou tetrahydrofurano. A piridina halogenada correspondente está comercialmente disponível.

(2) Método dicetona

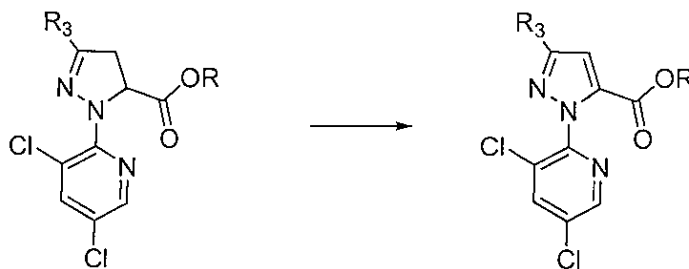


Os compostos de fórmula geral VII no solvente com oxidante adequado são oxidados para formar os compostos de ácido carboxílico de fórmula geral IV (R é H). O oxidante apropriado é selecionado a partir de peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, monopersulfato de potássio ou permanganato de potássio. O solvente apropriado é selecionado a partir de água, acetona, tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etila, N,N-dimetilformamida ou acetonitrila, etc..



Os compostos de fórmula geral VI e os compostos de fórmula geral VIII são reagidos no solvente para produzir compostos de fórmula geral VII a uma determinada temperatura de 0°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. O solvente apropriado é selecionado a partir de metanol, etanol, benzeno, tolueno, acetonitrila, dioxano, tetrahydrofurano ou ácido acético. Os acil alquil furanos correspondentes são disponíveis comercialmente.

(3) Método de éster alquenilcarboxílico

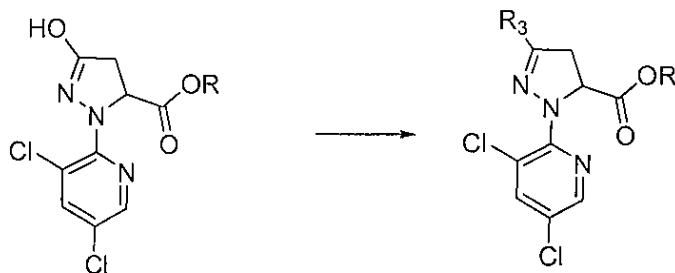


20 IX (R é alquila C₁-C₄)

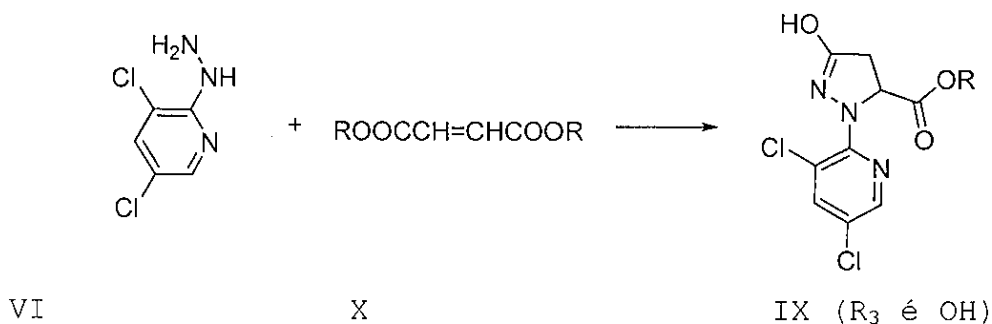
IV (R é alquila C₁-C₄)

Os compostos de fórmula geral IX em um solvente adequado com oxidante são oxidados para produzir os compostos de fórmula geral IV sob condições ácidas a uma determinada temperatura de 0°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. O oxidante apropriado é selecionado a partir de peróxido de hidrogênio, peróxidos orgânicos, persulfato de potássio, persulfato de sódio, persulfato de amônio, monopersulfato de potássio ou permanganato de potássio. O solvente apropriado é selecionado a partir tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etila, N,N-dimetilformamida, acetonitrila etc. O ácido apropriado utilizado na etapa de oxidação é selecionado a partir do ácido sulfúrico, ácido fosfórico ou ácido acético, etc.

Os compostos de fórmula geral IV, quando R₃ é substituído por um grupo de oxigênio pode ser obtido em um solvente adequado pela reação dos compostos de fórmula geral IV (R₃ é hidroxila) com haletos em uma determinada temperatura de -10°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos às 48 horas. O solvente apropriado é selecionado a partir diclorometano, clorofórmio, tetracloreto de carbono, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrila dioxano ou DMSO, etc. Os haletos adequados, tais como iodometano, brometo de alila ou brometo propargílico etc. estão disponíveis comercialmente.

IX (R₃ é OH)IX (R₃ é halogênio)

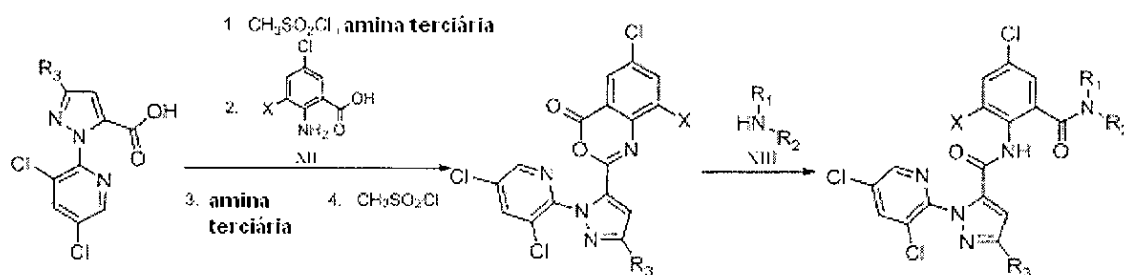
Os compostos de fórmula geral IX (R_3 é OH) em um solvente adequado reagem com agente halogenante em uma determinada temperatura de -10°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas, e a mistura de reação é neutralizada com base para obter os compostos correspondentes da fórmula geral IX (R_3 é halogênio). O agente halogenante adequado é selecionado a partir de oxihaletos, trihaletos de fósforo, pentahaletos de fósforo, cloreto de tionila, dihalotrialquilfosforanos, dihalodifenilfosforanos, cloreto de oxalila ou cloreto de carbonila. O solvente adequado é selecionado a partir diclorometano, clorofórmio, clorobutano, benzeno, xileno, clorobenzeno, tetrahidrofurano, dioxano, éter etílico, acetonitrila, N,N-dimetilformamida, etc.. A base apropriada é selecionada a partir da base inorgânica, como bicarbonato de sódio, hidróxido de sódio, etc, ou base orgânica, tal como acetato de sódio.



Os compostos de fórmula geral VI reagem com os compostos de fórmula geral X (como fumarato ou maleato, ou sua mistura), então acidificados com ácido apropriado para produzir compostos de fórmula geral IX na presença de solvente e base adequados em uma determinada temperatura de -10°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. A base apropriada é selecionada a partir de alcóxidos de metais alcalinos como metóxido de sódio, metóxido de potássio, etóxido de sódio, etóxido de potássio, terc-butóxido de sódio ou terc-butóxido de

potássio, etc.. O solvente apropriado é selecionado a partir de álcoois, como etanol ou metanol. O ácido apropriado é selecionado a partir de ácidos orgânicos como o ácido acético, etc, ou de ácidos inorgânicos, como ácido clorídrico, ou ácido sulfúrico, etc.. Os compostos de fórmula geral X, como maleato, etc, estão disponíveis comercialmente.

Método II:



IV (R é H)

XI

I

10 Benzoxazinona XI pode ser preparada pelos seguintes processos:

Para adicionar uma solução de cloreto de methanesulfonila em um solvente adequado e então adicionar sequencialmente a mistura dos compostos de fórmula geral IV (R é H) e amina terciária, e ácido antránílico XII. Então amina terciária e cloreto methanesulfonila são adicionados à mistura para conseguir os compostos de fórmula geral XI. O solvente apropriado é selecionado a partir de clorobenzeno, tolueno, acetato de etila, acetato de butila, 15 acetona, 2-butanona, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrila, diclorometano, acetona ou clorofórmio. Os ácidos antránílicos de fórmula geral XII podem ser preparados de acordo com o método divulgado em US 2005075372. A amina terciária é selecionada a partir de 25 trietilamina ou tributilamina, etc..

As aminas XIII reagem com a benzoxazinona XI em um solvente adequado para produzir os compostos título de fórmula geral I em uma determinada temperatura de 0°C até o ponto de ebulição durante 30 minutos a 48 horas. O solvente adequado é selecionado a partir tetrahidrofurano, éter dietílico, piridina, diclorometano ou clorofórmio, etc. As reações da benzoxazinona XI com as aminas XIII para obter as antranilamidas foram totalmente reveladas na literatura química. (Ver *Biorganic Medicinal Chemistry* 2000, 8, 2095-2103; e J. *Heterocyclic Chemistry*, 1999, 36, 563-588) As aminas correspondentes são disponíveis comercialmente.

A tabela 1 mostra as estruturas e suas propriedades físicas dos compostos da fórmula geral I:

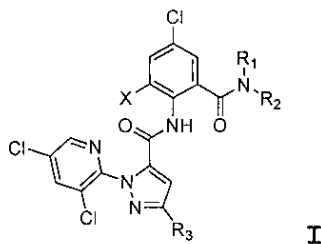


Tabela 1

Composto	R ₁	R ₂	R ₃	X	Aparência (p.f. (°C))
1	H	CH ₃	Cl	CH ₃	Sólido branco (206-209)
2	H	CH ₃	Cl	Cl	Sólido branco (155-157)
3	H	H	Br	Cl	Sólido branco (240-243)
4	H	H	Br	CH ₃	Sólido branco (253-255)
5	H	H	Cl	Cl	Sólido branco (237-240)
6	H	H	Cl	CH ₃	Sólido branco

					(245-248)
7	H	CH ₃	Br	CH ₃	Sólido branco (135-138)
8	H	CH ₃	Br	Cl	Sólido branco (175-178)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) dados para alguns dos compostos são como segue:

Composto 1: 10,194 (br s, 1H), 8,375 (d, 1H), 7,845 (d, 1H),
7,159 (s, 1H), 7,121-7,102 (m, 2H), 6,238 (br s, 1H), 2,896 (s,
5 3H), 2,044 (s, 3H).

Composto 2: 9,933 (br s, 1H), 8,388 (d, 1H), 7,849 (d, 1H),
7,319 (s, 1H), 7,263-7,197 (m, 2H), 6,355 (br s, 1H), 3,006 (d,
3H).

Composto 3: (DMSO-d₆) 10,456 (br s, 1H), 8,557 (d, 1H), 8,405
10 (d, 1H), 7,769-7,502 (m, 4H), 7,408 (s, 1H).

Composto 4: (DMSO-d₆) 10,366 (br s, 1H), 8,549 (d, 1H), 8,393
(d, 1H), 7,718 (br s, 1H), 7,448-7,365 (m, 4H), 2,163 (s, 3H).

Composto 7: 10,208 (br s, 1H), 8,383 (d, 1H), 7,853 (d, 1H),
7,252 (s, 1H), 7,106-7,084 (m, 2H), 6,411 (br s, 1H), 2,903 (d,
15 3H), 2,085 (s, 3H).

Composto 8: 10,000 (br s, 1H), 8,395 (d, 1H), 7,856 (d, 1H),
7,311 (s, 1H), 7,223-7,142 (m, 2H), 6,434 (br s, 1H), 2,885 (d,
3H).

Embora os mesmos átomos do Grupo da Tabela
20 Periódica possuam propriedades químicas semelhantes, no
entanto, existem diferenças significativas na sua
eletronegatividade e volume, o que faz com que moléculas
diferentes mostrem diferentes lipossolubilidade ou
mobilidade nos organismos biológicos, como insetos ou
25 plantas. As propriedades de transporte adequadas de
moléculas bioativas desempenham um papel importante na
eficácia biológica. A adequação do transporte de moléculas
é imprevisível, por isso só pode ser descoberto através de
investigação amplamente criativa.

Em comparação com o composto conhecido como 1-(3-cloro-5-bromopiridin-2-il)-pirazol carboxamida ou 1-(3-cloro-2-il)-pirazol carboxamida, os compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída na presente invenção

5 possuem surpreendentemente alta atividade inseticida contra o seguinte inseto: a ordem Lepidoptera, como larvas (*Chilo suppressalis* Walker), lagarta amarela do colmo (*Scirpophaga incertulas* (Walker)), inseto da cultura de arroz (*Cniaphalocrosis medinalis* Guenee), Mariposa (*Pyrausta nubilalis* (Hubern)), lagarta das maçãs (*Heliothis virescens* Fabricius), mariposa oriental (*Grapholitha molesta* (Busck)), traça das crucíferas (*Plutella xylostella* Linnaeus), lagarta de beterraba (*Spodoptera exigua* Huibner), lagarta cluster (*Spodoptera litura* Fabricius),

10 lagarta da espiga (*Helicoverpa zea* Boddie), lagarta do cartucho (*Mythimna separata* Walker *Spodoptera frugiperda* JE Smith), lagarta mede palmo (*Trichoplusiani* Huibner), etc; da ordem Homoptera, como pulgão da ervilha (*Acyrtosiphon pisum* Harris), pulgão de feijão-caupi (*Aphis craccivora* Koch), pulgão do feijão preto (*Aphis fabae* Scopoli), pulgão do algodoeiro (*Aphis gossypii* Glover), pulgão da maçã (*Aphis pomi* De Geer), pulgão-verde (*Myzus persicae* Sulzer), pulgão do milho (*Rhopalosiphum maidis* Fitch), mosca branca, cigarrinha verde, lugens, delphacid arroz (*Sogatodes*

20 *orizicola* Mait), escala em pó, etc.; da ordem Hemiptera, como percevejo das gamíneas (*Blissus leucopterus leucopterus* Say), inseto do laço do algodão (*Corythuca gossypii* Fabricius), inseto do tomate (*Cyropeltis modesta* Distant), percevejo verde da soja (*Nezara viridula* Linnacus), percevejo (*Oebalus pugnax* Fabricius), etc.; da

30 ordem Thysanoptera, como tripes da cebola (*Thrips tabaci* Lindeman), tripes (*Frankliniella occidentalis* Pergande), tripes soja (*Scirtothrips variabilis* Beach), etc.; da ordem

Coleoptera, como o besouro da batata (*Leptinotarsa decemlineata* Say), Athous, etc.; da ordem Diptera, como a mosca, mosquito, etc.; da ordem Hymenoptera, como abelhas, etc.. Assim, a presente invenção também fornece a aplicação
5 de compostos da fórmula geral I para controle de insetos.

Os compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída na presente invenção possuem surpreendentemente alta atividade fungicida, que pode controlar a doença, tais como brusone do arroz, *Phytophthora infestans*, bolor, mofo
10 em pó, míldio, antracnose, etc. Assim, a presente invenção também fornece a aplicação dos compostos da fórmula geral I para combater doenças.

A preparação de compostos de amida piridil-pirazolil 1-substituída na presente invenção é mais
15 conveniente, mais ecológica. O custo de preparação é menor. Assim, pode ser realizada para controlar insetos significativos ou doenças na agricultura, silvicultura ou de saúde pública com o menor custo.

Outra modalidade da presente invenção inclui
20 composições inseticidas ou fungicidas, em que os compostos da fórmula geral I são ingredientes ativos. A porcentagem em peso do ingrediente ativo nas composições é de 1% a 99%. Há também veículos aceitáveis em agricultura, silvicultura ou de saúde pública nessas composições.

25 As composições da presente invenção podem ser usadas sob a forma de várias formulações. Geralmente, os compostos da fórmula geral I como o ingrediente ativo podem ser dissolvidos ou dispersos em veículos ou preparados em uma formulação. Para que eles possam ser facilmente
30 dispersos como um inseticida, ou um fungicida, como um pó molhável ou concentrado emulsionável, etc. Portanto, nessas composições, pelo menos um veículo líquido ou sólido é

adicionado, e, geralmente, surfactantes apropriados podem ser adicionados quando necessário.

Ainda, são também fornecidos pela presente invenção os métodos de aplicação para controle de insetos, que consiste em aplicar as composições da presente invenção no local de crescimento dos insetos, como mencionado acima. A dosagem adequada eficaz dos compostos da presente invenção é geralmente dentro de um intervalo de 10 g/ha a 1000 g/ha, de preferência a partir de 20 g/ha a 500 g/ha.

Também são fornecidos pela presente invenção os métodos de aplicação de controle de doenças, que consiste em aplicar as composições da presente invenção no local de crescimento das doenças como acima mencionado. A dosagem adequada eficaz dos compostos da presente invenção está geralmente dentro de uma faixa de 10 g/ha a 1000 g/ha, de preferência a partir de 20 g/ha a 500 g/ha.

Para algumas aplicações, um ou mais outros fungicidas, inseticidas, herbicidas, reguladores de crescimento de plantas ou fertilizantes podem ser adicionados em composições inseticidas ou fungicidas da presente invenção para fazer méritos e efeitos adicionais.

Deve notar-se que as variações e as mudanças são permitidas dentro dos escopos reivindicados na presente invenção.

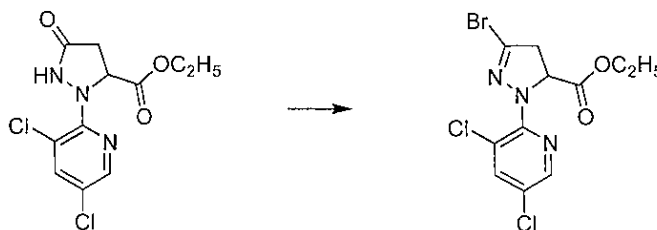
DESCRIPÇÃO DA INVENÇÃO EM DETALHES

Os exemplos de síntese e os resultados dos testes biológicos a seguir são utilizados para ilustrar a presente invenção, mas não para limitá-la.

EXEMPLOS DE SÍNTESE

EXEMPLO 1: SÍNTESE DO COMPOSTO 7

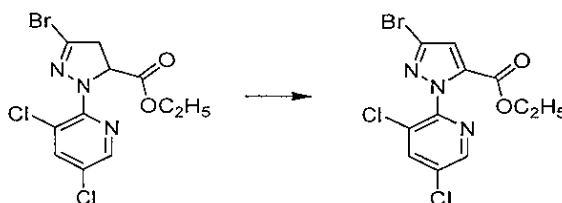
(1) Síntese de 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etila



Em um frasco de 250 ml, acetonitrila (65 ml), 2-(3,5-dicloropiridin-2-il)-5-oxopirazolidina-3-carboxilato de etil (3,0 g, 9,8 mmol, o produto da etapa (3), Exemplo 3) e brometo de fosforila (2,8 g, 9,8 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 2 horas. A mistura de reação foi destilada para remover 30 ml de solvente e adicionada à mistura de carbonato de sódio (10 g, 120 mmol) e água (40 ml). A mistura foi agitada por 20 minutos até que não haja gás liberado. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (100 ml), agitada por 50 minutos e extraída com diclorometano (3 x 100 ml). A camada orgânica foi lavada com água, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada sob vácuo para dar o produto (2,4 g), como óleo âmbar em rendimento de 67%.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,027 (d, 1H), 7,673 (d, 1H), 5,201 (dd, 1H), 4,202 (q, 2H), 3,464 (dd, 1H), 3,248 (dd, 1H), 1,223 (t, 3H).

(2) Síntese de 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila

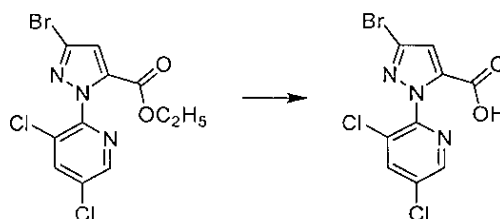


Num balão de 100 ml, 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-4,5-dihidro-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (2,0 g, 5,4 mmol), acetonitrila (10 mL) e 98% de ácido sulfúrico (1,1 g, 10,9 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada por alguns minutos, e depois persulfato

de potássio (2,4 g, 8,7 mmol) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a refluxo por 5 horas. A mistura de reação morna (50-65°C) foi filtrada, um bolo é obtido. O bolo foi lavado com acetonitrila (10 ml). O filtrado foi concentrado a cerca de 10 ml em evaporador rotativo. Em seguida, água (50 ml) foi adicionada. O produto sólido foi isolado por filtração, lavado com 25% de solução aquosa de acetonitrila (3 x 15 ml) e seca para dar o produto (1,6 g) como sólido laranja em 80% de rendimento.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,461 (d, 1H), 7,933 (d, 1H), 7,035 (s, 1H), 4,263 (q, 2H), 1,262 (t, 3H).

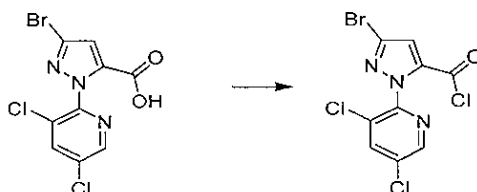
(3) Síntese de ácido 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico



Num balão de 100 ml, 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxilato de etila (2,0 g, 5,5 mmol), metanol (10 ml), água (10 ml) e hidróxido de sódio (0,3 g, 5,5 mmol) foram adicionados. Após ser agitada a temperatura ambiente por uma hora, a mistura reage completamente. A mistura de reação foi concentrada em evaporador rotativo a cerca de 10 ml de uma solução marrom escuro. Em seguida água (40 ml) foi adicionada na solução marrom escuro. A solução aquosa foi extraída com éter etílico (50 ml) e acidificada com ácido clorídrico concentrado a um pH de 4. O precipitado foi isolado por filtração, lavado com água (2 x 50 ml) e seco para dar o produto (0,97 g) como sólido branco em rendimento de 48%.

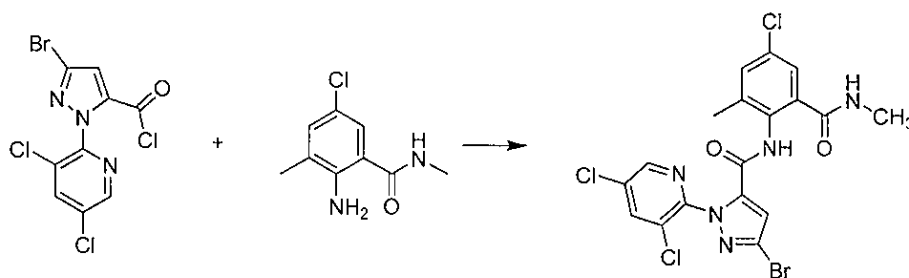
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 8,641 (d, 1H), 8,529 (d, 1H), 7,186 (s, 1H).

(4) Síntese de cloreto de 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonila



5 Num balão de 100 ml, ácido 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (0,4 g, 1,2 mmol), diclorometano (10 ml) e dicloreto de oxalila (0,31 g, 2,4 mmol) foram adicionados. Depois cinco gotas de N,N-dimetil formamida foram adicionadas, um grande número de
10 gás foi liberado. Após ter sido agitada por oito horas em temperatura ambiente, a mistura de reação foi evaporada à secura sob pressão reduzida. Em seguida, tolueno (100 ml) foi adicionado, e a mistura de reação foi concentrada sob vácuo novamente para dar o produto (0,42 g) como sólido
15 verde em rendimento de 100%.

(5) Síntese do composto 7:

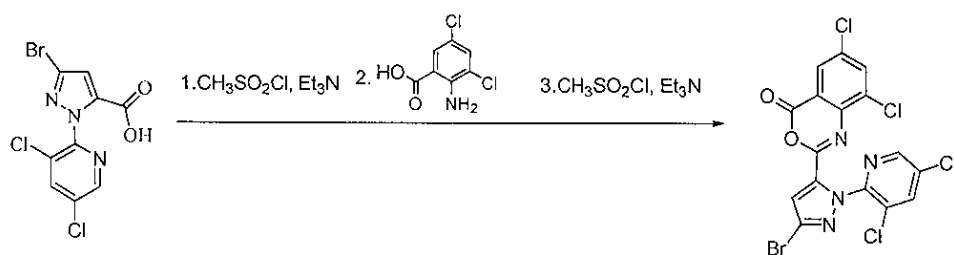


Num balão de 100 ml, 2-amino-5-cloro-N,N,3-dimetilbenzamida (0,34 g, 1,7 mmol), diclorometano (20 ml), cloreto de 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carbonila (0,60 g, 1,7 mmol) e trietilamina (0,17 g, 1,7 mmol) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente, e depois
20 vertida em água (100 ml), extraída com acetato de etila (2

x 100 ml), lavada com solução saturada de carbonato de sódio e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Fluente: acetato de etila/éter de petróleo = 1/2) para dar o composto 7 (0,21 g) como sólido branco em rendimento de 24%.

EXEMPLO 2: SÍNTESE DO COMPOSTO 8

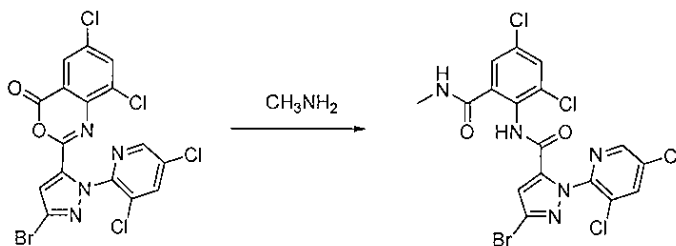
(1) Síntese de 2-(3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-6,8-dicloro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona



Em um balão de 150 ml, cloreto de metanossulfonil (1,1 g, 9,8 mmol), acetonitrila (20 ml) foram adicionados. Em seguida, a mistura de ácido 3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-carboxílico (3,0 g, 8,9 mmol, o produto da etapa (3), exemplo 4) e trietilamina (0,89 g, 8,9 mmol) em acetonitrila (30 ml) foram adicionados gota a gota em 10 minutos em temperatura ambiente. A mistura foi agitada por uma hora. Ácido 2-amino-3,5-diclorobenzóico (1,6 g, 17 mmol) foi adicionado, e a mistura de reação se transformou em marrom avermelhado. Após ter sido agitada por 30 minutos, a solução de trietilamina (1,8 g, 17 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada gota a gota e sólido amarelo precipitado. A mistura foi agitada por 1 hora, outra solução de cloreto de metanossulfonil (1,1 g, 9,8 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionada. A mistura de reação se transformou em amarelo e sólido foi precipitado. Após ter sido agitada por 1 hora, outra solução de trietilamina (0,89 g, 8,9 mmol) em

acetonitrila (4 ml) foi adicionada. Em seguida, a mistura de reação foi agitada durante a noite em temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em água (100 ml), extraído com acetato de etila (2 x 100 ml), lavada com solução saturada de carbonato de sódio e salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (Fluente: acetato de etila/éter de petróleo = 1/2) para dar o produto (2,0 g) como um sólido amarelo em rendimento de 45%.

(2) Síntese do composto 8



Num balão de 100 ml, 2-(3-bromo-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)-6,8-dicloro-4H-benzo[d][1,3]oxazin-4-ona (0,3 g, 0,6 mmol), tetrahydrofurano (4 ml) foram adicionados. Quando todos os materiais de partida foram dissolvidos, metilamina (0,09 g, 0,9 mmol, 30%) foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente. A mistura reagiu completamente após 30 minutos. A água foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, seca sobre sulfato de magnésio anidro e concentrado para dar o composto 8 (0,14 g) como um sólido branco em rendimento de 43%.

EXEMPLOS DE TESTE BIOLÓGICO

EXEMPLO 3, TESTES DE ATIVIDADE INSETICIDA:

De acordo com a solubilidade dos compostos de teste, os compostos são dissolvidos em dimetil sulfóxido ou acetona, e em seguida diluídos com 0,1% de solução aquosa

de Tween 80 para formar 50 ml de líquido de teste, o teor de sulfóxido de dimetila ou acetona na solução total não é mais que 10%.

5 Exp. 3.1 Teste contra lagarta da beterraba
(*Laphygma exigua* Hubner)

As folhas de couve foram perfuradas para obter 1 cm de diâmetro de discos de folhas pelo furador. Determinadas concentrações de compostos de teste foram aplicadas em ambos os lados do disco no volume de spray de 10 0,5 ml por Airbrush. Oito insetos de teste (terceiro ínstar) foram introduzidos em cada tratamento após a secagem. Cada tratamento foi repetido três vezes. Os discos tratados foram colocados em uma câmara de 24°C, 60%-70% de umidade relativa, sem luz. Após 96 h, o número de insetos 15 sobreviventes foi investigado e a mortalidade foi calculada.

Entre alguns dos compostos testes, os compostos 4, 7 e 8 apresentaram mortalidade de 90% ou mais contra a lagarta da beterraba em 10 ppm.

20 Entre alguns dos compostos testes, os compostos 7 e 8 apresentaram mortalidade de 90% ou mais contra a lagarta da beterraba em 1 ppm.

De acordo com o método acima, os compostos 7 e 8 e KC₁ (composto 833 na patente US 2005/0075372A1) foram escolhidos para testar a atividade paralela contra a lagarta 25 da beterraba. Os dois resultados foram listados na Tabela 3 e Tabela 4.

Tabela 3: Resultado do teste paralelo dos compostos 7, 8 e KC₁ contra a lagarta da beterraba (mortalidade, %)

Compostos	ppm	0.3
	Mortalidade (%)	

7	50
8	87.5
KC ₁	0

Tabela 4: Resultado do teste paralelo dos compostos 7 e KC₁ contra a lagarta da beterraba (mortalidade, %)

Concentração ppm	Mortalidade (%)	Compostos	0.6	0.3
			7	100
		KC ₁	75.5	12.5

5 Exp. 3.2 Teste contra a lagarta (*Mythimna separata*)

A parte do meio das folhas de milho fresco foram escolhidas e cortadas em grupos de 3 cm. Os grupos foram mergulhados na solução de determinada concentração de compostos de teste por 10 segundos, secas e colocadas em
10 placas de Petri de 9 centímetros de diâmetro. Oito insetos de saúde regular (terceiro instar) foram introduzidos em cada tratamento. Cada tratamento foi repetido por 4 vezes. A água pura foi definida como CK. Os discos tratados foram colocados em uma câmara de 24°C, 60%-70% de umidade relativa
15 e luz do dia. Após 72 h, o número de insetos sobreviventes foi investigado e as taxas de mortalidade foram calculadas.

Entre alguns dos compostos testes, os compostos 7 e 8 apresentam mortalidade de 90% ou mais contra a lagarta em 0,4 ppm.

20 Exp. 3.3 Teste contra traça das crucíferas (*Plutella xylostella*)

As folhas de repolho cultivado em estufa foram escolhidas, removida a camada cerosa da superfície e

perfurada para obter 2 cm de diâmetro de discos de folhas pelo furador. Os discos foram imersos em uma solução de determinadas concentrações de compostos de teste por 10 segundos, secas e colocadas em placas de Petri de 9 centímetros de diâmetro. Oito insetos de saúde regular (terceiro ínstar) foram introduzidos em cada tratamento. Cada tratamento foi repetido por 4 vezes. A água pura foi definida como CK. Os discos tratados foram colocados em uma câmara de 24°C, 60%-70% de umidade relativa e luz do dia. Após 72 h, o número de insetos sobreviventes foi investigado e a mortalidade foi calculada.

Entre alguns dos compostos testes, o composto 8 apresentou mortalidade de mais de 90%, contra traça das crucíferas em 0,8 ppm.

Exp. 3.4 Teste contra larva de lepidópteros (*Chilo suppressalis* (Walker))

As 6 placas de cultura de poço foram escolhidas, 5 ml de alimentação artificial foram adicionados em cada poço. Após a alimentação solidificada, 0,2 ml de solução de determinadas concentrações de compostos de teste foram adicionadas em cada poço com uma amostragem contínua e feita uma película uniforme na superfície do alimento. Oito insetos de saúde regular (segundo ínstar) foram introduzidos em cada tratamento após a secagem. Cada tratamento foi repetido por 4 vezes. A água pura foi definida como CK. Os discos tratados foram colocados em uma câmara de 24°C, 60%-70% de umidade relativa e luz do dia. Após 72 h, o número de insetos sobreviventes foi investigado e a mortalidade foi calculada.

Entre alguns dos compostos de teste, os compostos 7 e 8 apresentam mortalidade de 90% ou mais contra a larva de lepidópteros em 10 ppm.

De acordo com o método acima, os compostos 8 e KC₂ (composto 531 na patente US 2005/0075372A1) foram escolhidos para testar a atividade paralela contra a larva de lepidópteros. O resultado do teste foi listado na tabela 5.

5 Tabela 5: Resultado de teste paralelo dos compostos 19 e KC₂ contra a larva de lepidópteros (mortalidade, %)

Compostos	Concentração ppm	
	10	5
8	100	90
KC ₂	90	60

Exp. 3.5 Teste de campo contra a lagarta do arroz (*Cnaphalocrocis medinalis* Guenée)

10 Uma determinada concentração de compostos de teste foi pulverizada sobre as folhas no momento de pico da eclosão da lagarta do arroz. O volume de pulverização foi de 450 L/ha. A área de secção de arroz foi de 32 m². Cada tratamento foi repetido por 3 vezes. Após 7 dias, o número de insetos sobreviventes foi investigado e a mortalidade foi

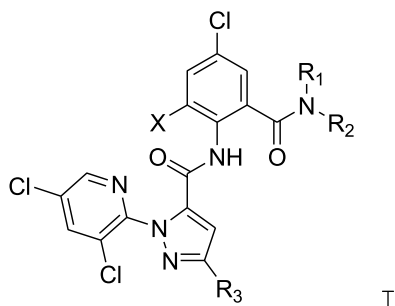
15 calculada. O resultado foi listado na tabela 6.

Tabela 6: Resultado de teste paralelo dos compostos 8 e KC₂ contra lagarta do arroz (mortalidade, %)

Compostos	Dose (g/ha)	
	60	30
8	63	56
KC ₂	52	34

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de amida piridil-pirazolil 1-substituída **caracterizado** pelo fato de ser como representado pela fórmula geral I:



5 em que:

R_1 é H;

R_2 é CH_3 ;

R_3 é Br;

X é Cl ou CH_3 .

10 2. Uso de um composto tendo a fórmula geral I, conforme definido na reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser como um inseticida.

15 3. Composição inseticida **caracterizada** pelo fato de compreender um composto da fórmula geral I, conforme definido na reivindicação 1, e um veículo aceitável em agricultura, silvicultura ou saúde pública, em que a percentagem em peso do ingrediente ativo está na faixa de 1% a 99%.

20 4. Método para controle de insetos **caracterizado** pelo fato de compreender a aplicação da composição, conforme definido na reivindicação 3, a pragas ou seu meio de crescimento com dose eficaz dentro de uma faixa de 10 g/ha a 1000 g/ha.