



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

(11) PI 0922042-9 B1



(22) Data do Depósito: 18/11/2009

(45) Data de Concessão: 28/01/2020

(54) Título: DERIVADOS DE 1-ARILPIRAZOL DIMÉRICOS

(51) Int.Cl.: C07D 231/18; A61K 31/4155; A01N 43/56.

(30) Prioridade Unionista: 19/11/2008 US 61/116,021.

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

(72) Inventor(es): CHARLES Q. MENG.

(86) Pedido PCT: PCT US2009064981 de 18/11/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/059719 de 27/05/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 19/05/2011

(57) Resumo: DERIVADOS DE 1- ARILPIRAZOL DIMÉRICOS A invenção fornece compostos arilpirazóis diméricos, de fórmulas (I) e (II), e/ou sais dos mesmos, e o uso destes compostos contra ectoparasitas tais como insetos, artrópodes e ácaros. Os compostos resultantes podem ser usados em formulações veterinárias tais como, por exemplo, formulações spot-on e pour-on, que podem ser usadas para tratamento, controle e prevenção de infecções parasíticas em animais de sangue quente e aves.

Relatório descritivo da Patente de Invenção para:

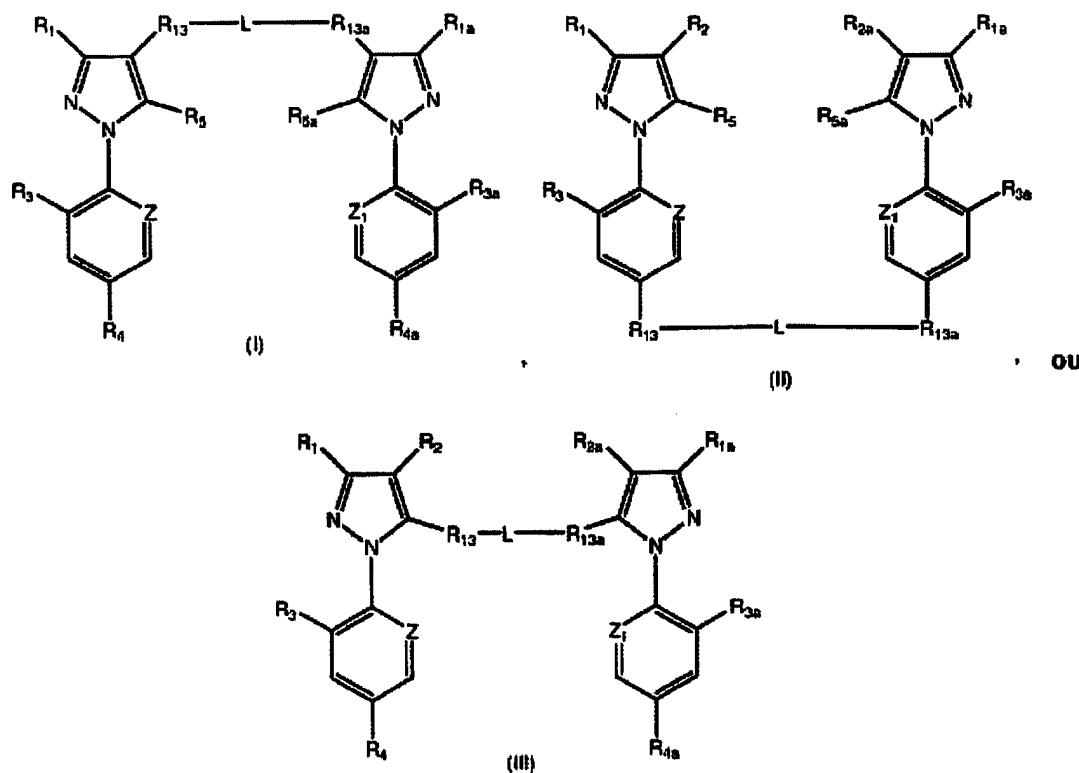
"DERIVADOS DE 1-ARILPIZAZOL DIMÉRICOS".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício de prioridade para
5 o Pedido de Patente Provisório US nº 61/116,021, depositado
em 19 de novembro de 2008, que é inteiramente incorporado
ao presente documento por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção se refere a compostos 1-
10 arilpirazol diméricos de fórmula geral:



em que: R₁, R_{1a}, R₂, R_{2a}, R₃, R_{3a}, R₄, R_{4a}, R₅, R_{5a}, R₁₃,

R_{13a} , L, Z, Z_1 e n são como definidos abaixo, ou sais dos mesmos, e ao uso destes compostos contra ectoparasitas (incluindo insetos e acarídeos).

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

5 Animais, tais como mamíferos e pássaros, são frequentemente suscetíveis a infestações por parasitas. Estes parasitas podem ser ectoparasitas, tal como insetos, e endoparasitas, tal como filária e vermes.

Animais domésticos, tais como gatos e cachorros, são 10 frequentemente infestados com um ou mais dos seguintes ectoparasitas:

- pulgas (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. e semelhantes),

- carapatos (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp.,

15 *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. e semelhantes),

- ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. e semelhantes),

- piolhos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Linognatus* sp., e semelhantes), e

20 - moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxyx* sp.,

Dermatobia sp., *Cochliomyia* sp.),

- mosquitos (família *Culicidae*), e semelhantes.

As pulgas são um problema particular porque não só elas afetam adversamente a saúde animal ou humana, mas

também causam uma tensão psicológica muito grande. Além do mais, as pulgas também são também vetores de agentes patogênicos em animais, tal como lombriga em cachorros (*Dipylidium caninum*), e também podem transmitir patógenos a 5 humanos.

Similarmente, os carrapatos também são nocivos à saúde física e psicológica animal ou humana. No entanto, o problema mais sério associado aos carrapatos é que eles são vetores de agentes patogênicos, que causam doenças tanto em 10 humanos como em animais. As principais doenças que são causadas por carrapatos incluem borreliose (doença de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiose (ou piroplasmose causada por *Babesia* sp.) e riquetsiose (também conhecida como febre maculosa). Os carrapatos também 15 liberam toxinas que causam inflamação ou paralisia no hospedeiro. Ocasionalmente, estas toxinas são fatais para o hospedeiro, tal como no caso do carrapato da paralisia australiana, *Ixodes holocyclus*.

Além do mais, os ácaros e os piolhos são 20 particularmente difíceis de combater desde que existem muito poucas substâncias ativas que agem sobre estes parasitas e elas requerem tratamento frequente.

Do mesmo modo, os animais de criação também são suscetíveis a infestações por parasitas. Por exemplo, o

gado é afetado por um grande número de parasitas. Do mesmo modo, pragas artrópodes, tais como pulgas, piolhos e carapatos, infestam as aves domésticas. Um parasita que é muito prevalente entre os animais de criação é o carapato de gênero *Boophilus*, especialmente aqueles das espécies *microplus* (carapato de gado), *decoloratus* e *anulatus*. Carapatos, tal como *Boophilus microplus*, são particularmente difíceis de controlar porque eles vivem no pasto onde os animais de fazenda pastam. Outros parasitas importantes de gado e ovelhas são listados como a seguir em ordem decrescente de importância:

- (a) moscas que causam miáse, tal como *Dermatobia hominis* (conhecida como Berne no Brasil), *Hipoderma*, e *Cochlyomyia hominivorax* ("garrafa verde"); moscas causadoras de miáse em ovelhas, tal como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conhecidas como varejeiras na Austrália, Nova Zelândia e África do Sul). Estas são moscas cuja larva constitui o parasita do animal;
- (b) moscas *proper*, a saber aquelas cujo adulto constitui o parasita, tal como *Haematobia irritans* ("horn fly");
- (c) piolhos, tal como *Linognathus vituli* etc.; e
- (d) ácaros, tais como *Sarcoptes scabiei* e *Psoroptes ovis*.

Os compostos da invenção também podem ser úteis contra pragas domésticas incluindo, mas não limitadas a, barata, *Blatella* sp., traça de roupas, *Tineola* sp., traça de tapeçarias, *Attagenus* sp. e a mosta comum *Musca domestica* e 5 contra *Solenopsis invicta* (formigas lava-pé), cupins, e semelhantes.

Estes compostos ainda podem ser úteis contra pragas agrícolas tais como pulgões (*Acyrthiosiphon* sp.), gafanhotos, e besouro bicudo-do-almoeiro, bem como como 10 contra pragas de insetos que atacam grãos armazenados, tal como *Tribolium* sp., e contra estágios imaturos de insetos vivendo no tecido das plantas.

A lista acima não é exaustiva e é conhecido na técnica que outros ectoparasitas são nocivos para animais, humanos 15 e culturas de plantação.

Os compostos que demonstram um grau de atividade contra uma ampla faixa de ectoparasitas, incluindo artrópodes e insetos são conhecidos na técnica. Uma destas classes de compostos são os arilpirazóis, que são referidos, 20 por exemplo, nas patentes US Nos. 4,963,575; 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 5,817,688; 5,885,607; 5,916,618; 5,922,885; 5,965,491; 5,994,386; 6,010,710; 6,069,157; 6,083,519; 6,096,329; 6,124,339; 6,160,002; 6,180,798; 6,350,771; 6,372,774; 6,395,906; 6,531,501;

6,630,499; 6,685,954; 7,067,548; e pedido US nº 11/825,050, todos os quais são incorporados ao presente por referência em sua totalidade. Os arilpirazóis também são também referidos, por exemplo, em EP 0 234 119, EP 0 295 117, EP 0 5 352 944; EP 0 780 378; EP 0 846 686; e EP 0 948 485, todos os quais são incorporados ao presente por referência.

Sabe-se que os arilpirazóis possuem excelente atividade contra insetos, tais como pulgas e carrapatos. Fipronil é um tipo específico de 1-N-arylpirazol que é 10 particularmente eficaz contra pulgas e carrapatos e é o ingrediente ativo no Frontline® e Frontline Plus®.

Os bis-1-arylpirazóis contendo uma ligação de dissulfeto na posição 4 do pirazol são usados como intermediários sintéticos na rota para 1-arylpirazóis 15 monoméricos em EP 0 295 117, no entanto, estes derivados por si mesmos não são divulgados ali como agentes pesticidas. Os derivados de bis-N-fenilpirazol ligados através da posição 5 do pirazol são descritos no pedido US nº 11/615,668.

20 No entanto, os agentes ectoparasiticidas podem variar em sua eficácia para um parasita particular, bem como variar em seu custo de produção. Além do mais, os resultados dos agentes ectoparasiticidas podem não ser sempre satisfatórios, devido, por exemplo, ao

desenvolvimento de resistência pelo parasita ao agente terapêutico, como é o caso, por exemplo, com carbamatos, compostos de organofosforados e piretróides. Em conjunto com as questões de desenvolvimento de resistência, a 5 pesquisa pesticida moderna também deve considerar o espectro de ação, perfis de efeitos colaterais relacionados a hospedeiros animais, e conveniência de regime de dosagem.

Assim, permanece uma necessidade na técnica de composições antiparasitárias novas, mais eficazes e que 10 atuem rapidamente para o tratamento e proteção de animais, por exemplo, mamíferos, peixe e pássaros, de uma ampla faixa de parasitas. Existe uma necessidade na técnica de uma formulação antiparasitária que seja fácil de usar em qualquer tipo de animal doméstico, independente de seu 15 tamanho e da natureza de seu pelo e que não requeira administração sobre o corpo todo do mamífero, peixe ou pássaro. Além disso, a formulação deve ser de eficácia prolongada, reduzindo assim o número de aplicações.

Todos os documentos citados ou referenciados no 20 presente documento ("documentos aqui citados"), e todos os documentos citados ou referenciados nos documentos aqui citados, junto com quaisquer instruções, descrições, especificações do produto, e folhetos do produto do fabricante para quaisquer produtos mencionados no presente

ou em qualquer documento aqui incorporado por referência, são explicitamente incorporados ao presente por referência, e podem ser empregados na prática da invenção.

A citação ou identificação de qualquer documento neste 5 pedido não é uma admissão de que tal documento esteja disponível como estado da técnica à presente invenção.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

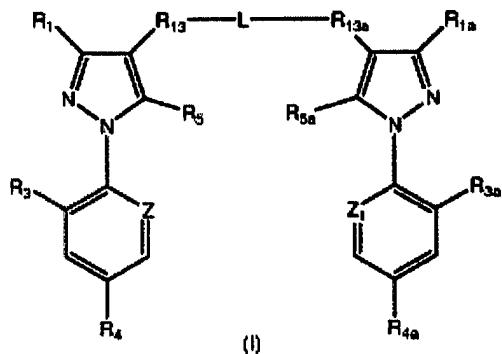
A invenção fornece, e é um objetivo da invenção fornecer, novos compostos, composições e usos dos mesmos 10 para o tratamento ou profilaxia de parasitas de animais (tanto selvagens como domesticados), por exemplo, animais de criação e de companhia, tais como gatos, cachorros, cavalos, galinhas, ovelhas, cabras, porcos, perus e gado, com o objetivo de livrar estes hospedeiros de parasitas 15 comumente encontrados em tais animais.

A invenção também provê a destruição eficaz e de longa duração de ectoparasitas, tais como pulgas, carrapatos, ácaros, mosquitos, moscas e piolhos. A invenção também pode ser eficaz contra endoparasitas, cestóides, nematóides, 20 tais como filária, e nemaltemintos do trato digestivo de animais e humanos.

Os compostos 1-arylpirazol diméricos da invenção, sozinhos ou em combinação, podem ser capazes de fornecer proteção contra ectoparasitas, que podem incluir velocidade

de eficácia, eficácia duradoura (por exemplo, durante um período de pelo menos um mês), eficácia aprimorada, e seletividade aprimorada.

Um aspecto da invenção é fornecer (1) um composto 1-5 arilpirazol dimérico de fórmula (I):



em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C=(O)R₆, 10 -C=(O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NNR₇)R₇, -C(=NNR₇)R₈, -C(=NNR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, 15 alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R₇, R₈, -C(O)R₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} , R_{11} , $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(=O)R_8$, $-NR_{11}C(=O)R_{11}$, e $-N=C(R_{11})NR_6$;

5 Z e Z_1 são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila, em que ditos grupos 10 alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R_8 , R_9 e R_{10} ;

R_7 é selecionado do grupo consistindo de H e R_6 ;

15 R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-OR_9$, $-OR_{11}$, $-SR_9$, $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_9R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

20 em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,

haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

5 R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

10 R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-O-$, $-NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=O)-$, $-NR_{11}C(=S)-$, $-NR_{11}C(=O)O-$, $-NR_{11}C(=O)NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=S)NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2-$, $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

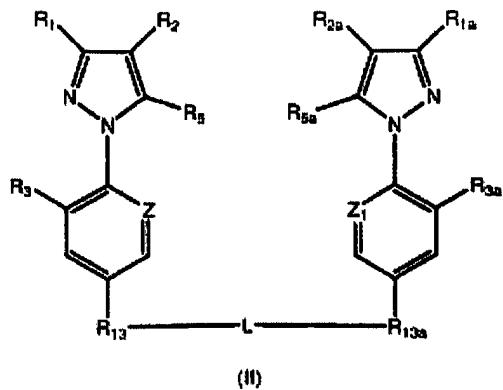
15 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode conter opcionalmente um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

20 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou (2) um sal dos

mesmos.

Um segundo aspecto da invenção é fornecer (1) um composto 1-arylpirazol dimérico de fórmula (II):



5 em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NNR₇)R₇, -C(=NNR₇)R₈, -C(=NNR₈)R₇,

10 e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, 15 alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀, R₁₁, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(=O)R₈, -

NR₁₁C(=O)R₁₁, e -N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila,
5 haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila, em que ditos grupos
alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila,
alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente
substituídos com um ou mais grupos independentemente
10 selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -
SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e - NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e
15 heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são
opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀
e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano,
20 nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,
haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -
NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -
NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -
C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

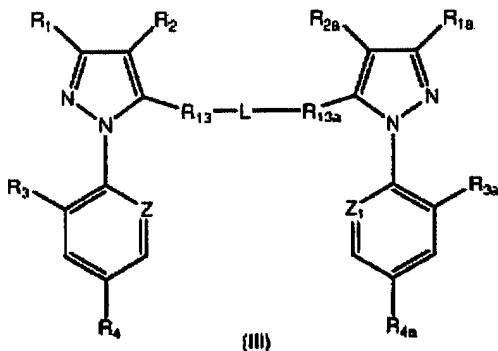
5 R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁-, -NR₁₁C(=O)-, -NR₁₁C(=S)-, -NR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -NR₁₁C(=S)NR₁₁-, -NR₁₁SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂-, -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁-, -C(=S)NR₁₁-, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

10 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

15 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

20 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou (2) um sal dos mesmos.

O terceiro aspecto da invenção é fornecer (1) um composto 1-arylpirazol dimérico de fórmula (III):



em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆, 5 -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NNR₇)R₇, -C(=NNR₇)R₈, -C(=NNR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

10 R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R₇, R₈, -C(O)R₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, 15 -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

Z e Z₁ são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila,

haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₉R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila,

cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂-,-
5 C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁-, -C(=S)NR₁₁-, -
C(=NR₇)NR₁₁, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
10 pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
15 alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou (2) um sal dos mesmos.

Um quarto aspecto da presente invenção é fornecer
20 composições para tratamento de animais contra ectoparasitas, em que as composições compreendem os compostos da invenção e um veículo aceitável.

Um quinto aspecto da invenção é fornecer métodos pesticidas de uso de compostos/composições de 1-arylpirazol

diméricos da invenção contra ectoparasitas (por exemplo, artrópodes), em medicina veterinária ou atividade pecuária, em saúde pública, ou em culturas agrícolas ou horticulturas.

5 Um sexto aspecto da presente invenção é fornecer compostos com alta atividade e segurança melhorada para o usuário e o meio ambiente, que são obtidos pela otimização de propriedades químicas, físicas e biológicas, tais como solubilidade, ponto de fusão, estabilidade, parâmetros
10 eletrônicos e estéricos, e semelhantes.

Um sétimo aspecto da presente invenção é fornecer um método para prevenir ou interromper a transmissão de doenças transmitidas por parasita de um hospedeiro incipiente ou amplificação atual ou putativa, tal como um animal ou pássaro (selvagem ou domesticado) ou humano, para um segundo hospedeiro incipiente ou amplificação atual ou putativa, tal como um animal, pássaro ou humano, usando a composição compreendendo os compostos 1-arylpirazol diméricos da invenção.

20 Nota-se que a invenção não pretende englobar dentro do escopo da invenção qualquer composto, produto, processo de fabricação do produto ou método de usar o produto divulgado anteriormente, que reúna a descrição escrita e os requisitos de habilitação do USPTO (35 U.S.C. 112, primeiro

parágrafo) ou do EPO (Artigo 83 do EPC), tal como o(s) requerente(s) reserva(m) o direito, e pelo presente divulgar uma renúncia de qualquer produto, método de produzir o produto ou processo de usar o produto descrito 5 anteriormente. Portanto, é uma intenção da invenção não cobrir explicitamente compostos, produtos, processos de fabricação dos produtos ou compostos, ou métodos de uso dos produtos ou compostos que são explicitamente divulgados no estado da técnica ou cuja novidade é destruída pelo estado 10 da técnica, incluindo sem limitação qualquer estado da técnica mencionado no presente, incluindo sem limitação as patentes US nºs 5,122,530; 5,885,607; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,685,954; EP 0 234 119 e EP 0 295 117 (Patentes US nºs 5,232,940; 5,547,974; 5,608,077; 5,714,191; 15 5,916,618 e 6,372,774); EP 0 352 944 (Patente US nº 4,963,575); EP 0 780 378 (Patentes US nºs 5,817,688; 5,922,885; 5,994,386; 6,124,339; 6,180,798 e 6,395,906); EP 0 846 686 (Patente US nº 6,069,157); e o(s) requerentes(s) 20 reserva(m) explicitamente o direito de introduzir em qualquer reivindicação uma renúncia como para qualquer composto, produto, processo de fabricação do produto ou método de uso do produto divulgado anteriormente. Especificamente, os compostos da invenção não são pretendidos em englobar fipronil ou derivados de fipronil

anteriormente descritos.

Estas e outras modalidades são divulgadas ou são aparentes a partir de e englobadas, pela seguinte Descrição Detalhada.

5 DESCRÍÇÃO DETALHADA

Como usado no presente documento, os seguintes termos têm os significados como atribuídos aos mesmos a menos que especificado de outro modo. Nesta divulgação e nas reivindicações, termos como "compreende", "compreendendo", "contendo" e "tendo" e semelhantes podem ter os significados atribuídos aos mesmos na lei de Patentes norte-americana e podem significar "incluir", "incluindo", e semelhantes; "consistindo essencialmente de" ou "consiste essencialmente" tem, do mesmo modo, o significado atribuído na lei de Patentes norte-americana e o termo é aberto, permitindo a presença de mais do que é relatado, contanto que características básicas ou novas do que é relatado não sejam trocadas pela presença de mais do que é relatado, mas exclua as modalidades do estado da técnica.

A menos que especificamente de outro modo notado ou aparente pelo contexto, "agente ativo" ou "ingrediente ativo" ou "agente terapêutico" como usado neste relatório, significa um composto 1-arylpirazol dimérico da invenção.

Nota-se também que nesta divulgação e nas

reivindicações e/ou parágrafos anexos, o termo "1-
arilpirazol dimérico" ou "arilpirazol dimérico" como usado
para descrever a invenção pretende incluir todas as formas
estereoisoméricas e cristalinas (que incluem formas
5 hidratadas, formas polimórficas e formas amorfas com até
15% em peso de estrutura cristalina) dos mesmos.

O termo "animal" é usado no presente para incluir
todos os mamíferos, pássaros e peixes e também incluir
todos os animais vertebrados, incluindo humanos. Ele também
10 inclui um animal individual em todos os estágios de
desenvolvimento, incluindo estágios embriônicos e fetais.

Para os fins deste pedido, a menos que de outro modo
declarado no relatório, os seguintes termos têm as
definições citadas abaixo:

15 (1) Alquila se refere a cadeias de carbono tanto
lineares como ramificadas. Referências a grupos alquila
individuais são específicas para a cadeia linear (por
exemplo, butila = n-butila). Em uma modalidade de alquila,
o número de átomos de carbono é 1-20, em outra modalidade
20 de alquila, o número de átomos de carbono é 1-8 e ainda em
outra modalidade de alquila, o número de átomos de carbono
é 1-4. Outras faixas de números de carbono também são
contempladas, dependendo da localização da porção alquila
na molécula.

(2) Alquenila se refere a cadeias de carbono tanto lineares como ramificadas que têm pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquenila, o número de ligações duplas é 1-3, em outra modalidade de 5 alquenila, o número de ligações duplas é um. Em uma modalidade de alquenila, o número de átomos de carbono é 2-20, em outra modalidade de alquenila, o número de átomos de carbono é 2-8 e ainda em outra modalidade de alquenila, o número de átomos de carbono é 2-4. Outras faixas de 10 ligações duplas carbono-carbono e números de carbono são também contemplados, dependendo da localização da porção alquenila na molécula.

(3) Alquinila se refere a cadeias de carbono tanto lineares como ramificadas que têm pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Em uma modalidade de alquinila, o número de ligações triplas é 1-3, em outra modalidade de 15 alquinila, o número de ligações triplas é um. Em uma modalidade de alquinila, o número de átomos de carbono é 2-20, em outra modalidade de alquinila, o número de átomos de carbono é 2-8 e ainda em outra modalidade de alquinila, o número de átomos de 20 carbono é 2-4. Outras faixas de ligações triplas carbono-carbono e números de carbono são também contempladas, dependendo da localização da porção alquenila na molécula.

(4) Arila se refere a uma estrutura de anel aromático C₆-C₁₀. Em uma modalidade de arila, a porção é fenila, naftila, tetraidronaftila, fenilciclopropila e indanila; em outra modalidade de arila, a porção é fenila.

5 (5) Alcóxi se refere a -O-alquila, em que alquila é como definido em (1).

(6) Tioalquila se refere a -S-alquila, em que alquila é como definido em (1).

(7) Oxo se refere a C=O.

10 (8) Oximino se refere a C=N-OH.

(9) Alcoximino se refere a C=N-O-alquila, em que alquila é como definido em (1).

15 (10) Ciclo como um prefixo (por exemplo, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila) se refere a uma estrutura de anel cíclico saturado ou insaturado, tendo de três a oito átomos de carbono no anel, o escudo do qual é pretendido a ser separado e distinto da definição de arila acima. Em uma modalidade de ciclo, a faixa de tamanhos de anel é de 4-7 átomos de carbono; em outra modalidade de ciclo, a faixa de tamanhos de anel é 3-4. Outras faixas de 20 números de carbono são também contempladas, dependendo da localização da porção ciclo na molécula.

(11) Halogênio significa átomos de flúor, cloro, bromo e iodo. A designação de "halo" (por exemplo, como ilustrado

no termo haloalquila) se refere a todos os graus de substituições a partir de uma substituição única a uma substituição perhalo (por exemplo, como ilustrado com metila como clorometila ($-\text{CH}_2\text{Cl}$), diclorometila ($-\text{CHCl}_2$), 5 ou triclorometila ($-\text{CCl}_3$)). A designação de "halo" (por exemplo, como ilustrado no termo haloalquila) também se refere à substituição com um ou mais átomos de halogênio, que são independentemente selecionados (por exemplo, como ilustrado com metila como diclorometila ($-\text{CHCl}_2$), 10 clorofluorometila ($-\text{CHClF}$), ou diclorofluorometila ($-\text{CFCl}_2$)).

(12) Heterociclo, heterocíclico ou heterociclo se refere a grupos cílicos totalmente saturados ou insaturados, incluindo aromáticos (i.e. "heteroarila"), por 15 exemplo, sistemas de anel monocíclicos de 4 a 7 membros, bicíclicos de 7 a 11 membros, ou tricíclicos de 10 a 15 membros, que têm pelo menos um heteroátomo em pelo menos um anel contendo átomo de carbono. Cada anel do grupo heterocíclico contendo um heteroátomo pode ter 1, 2, 3 ou 4 20 heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênios, átomos de oxigênio e/ou átomos de enxofre, onde os heteroátomos de nitrogênio e enxofre podem, opcionalmente, ser oxidados e os heteroátomos de nitrogênio podem, opcionalmente, estar quaternizados. O grupo heterocíclico pode estar fixado a

qualquer heteroátomo ou átomo de carbono do anel ou sistema de anel.

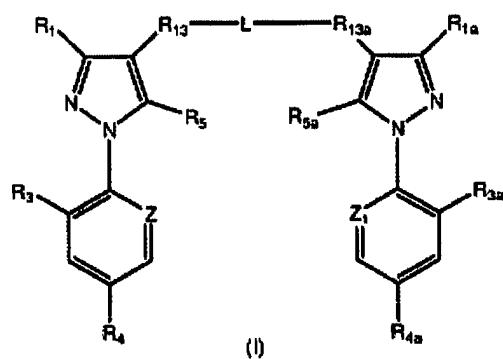
Grupos heterocíclicos monocíclicos exemplares incluem pirrolidinila, pirrolila, pirazolila, oxetanila, 5 pirazolinila, imidazolila, imidazolinila, imidazolidinila, oxazolila, oxazolidinila, isoxazolinila, isoxazolila, tiazolila, tiadiazolila, tiazolidinila, isotiazolila, isotiazolidinila, furila, tetraidrofurila, tienila, oxadiazolila, piperidinila, piperazinila, 2-10 oxopiperazinila, 2-oxopiperidinila, 2-oxopirrolodinila, 2-oxoazepinila, azepinila, 4-piperidonila, piridinila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, tetraidropiranila, morfolinila, tiamorfolinila, tiamorfolinila sulfóxido, tiamorfolinila sulfona, 1,3-dioxolano e tetraidro-1,1-15 dioxotienila, triazolila, triazinila, e semelhantes.

Grupos heterocíclicos bicíclicos exemplares incluem indolila, benzotiazolila, benzoxazolila, benzodioxolila, benzotienila, quinuclidinila, quinolinila, 20 tetraidroisoquinolinila, isoquinolinila, benzimidazolila, benzopiranila, indolizinila, benzofurila, cromonila, coumarinila, benzopiranila, cinolinila, quinoxalinila, indazolila, pirrolopiridila, furopiridinila (tais como furo[2,3-c]piridinila, furo[3,2-b]piridinila] ou furo[2,3-b]piridinila), diidroisoindolila, diidroquinazolinila (tais

como 3,4-diidro-4-oxo-quinazolinila), tetraidroquinolinila e semelhantes.

Grupos heterocíclicos tricíclicos exemplares incluem carbazolila, benzidolila, fenantrolinila, acridinila, 5 fenantridinila, xantenila e semelhantes.

É um primeiro objetivo da invenção fornecer um composto de fórmula (I):



em que:

10 R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R_6 , $-C(=O)R_6$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH(=NR_7)$, $-CH(=NR_8)$, $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_8)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NNR_7)R_7$, $-C(=NNR_7)R_8$, $-C(=NNR_8)R_7$, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

15 R_3 e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R_4 e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R_7 , R_8 , $-C(O)R_{11}$, -

$C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, -
 $S(O)_nR_{11}$, e SF_5 ;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} , R_{11} , $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, -
5 $C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, - $NR_{11}C(=O)R_8$, -
 $NR_{11}C(=O)R_{11}$, e $-N=C(R_{11})NR_6$;

Z e Z_1 são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila,
10 haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila,
cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila
e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais
15 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo
de R_8 , R_9 e R_{10} ;

R_7 é selecionado do grupo consistindo de H e R_6 ;

R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-OR_9$, $-OR_{11}$, -
 SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

20 R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e
heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são
opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10}

e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, 10 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-O-$, $-NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=O)-$, $-NR_{11}C(=S)-$, $-NR_{11}C(=O)O-$, $-NR_{11}C(=O)NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=S)NR_{11}-$, $15 NR_{11}SO_2NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2-$, $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que 20 pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,

alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

5 Outra modalidade do primeiro objetivo da invenção
fornecê um composto de fórmula (I) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆,
-C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -
10 C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila,
cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo
15 consistindo de halogênio, R₇, R₈, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de R₁₀, R₁₁, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -
C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, e -N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são C-R₃;

20 R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila,
haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila,
cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila

e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

5 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 10 independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, 20 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de um -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁- , -C(=S)NR₁₁- , -S(O)_n- , e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que podem, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, 5 P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e 10 alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

Outra modalidade do primeiro objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (I) sendo que:

15 R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, halogênio, e

-C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo 20 consistindo de halogênio, haloalquila, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, haloalquila, -NR₁₁R₁₂, e -N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, 5 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

10 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 15 independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁-, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C=(S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de um $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 5 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser 10 substituído com um ou mais grupos independentemente selecionado de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou 15 um sal dos mesmos.

Outra modalidade do primeiro objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (I) em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano e $-C(S)NR_7R_{11}$;

20 R_3 e R_{3a} são halogênio;

R_4 e R_{4a} são haloalquila;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, e $-NR_{11}R_{12}$;

Z e Z_1 são C- R_3 ;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio;

R₁₃ e R_{13a} são -S(O)_n-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
5 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser
10 substituído com um ou mais grupos independentemente
selecionado de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
15 um sal dos mesmos.

Outra modalidade do primeiro objetivo da invenção
fornece um composto de fórmula (I) em que:

R₁ e R_{1a} são ciano;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

20 R₄ e R_{4a} são haloalquila;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de alquila, e -NR₁₁R₁₂;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio;

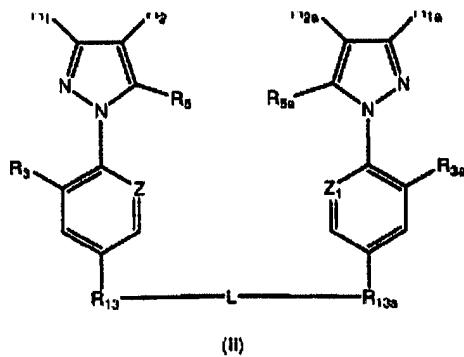
R_{13} e R_{13a} são $-S(O)_n-$;

L é alquila ou haloalquila; e

n é 2; ou

um sal dos mesmos.

5 É um segundo objetivo da invenção fornecer um composto de fórmula (II):



10

em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R_6 , $-C(=O)R_6$, $15 -C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH(=NR_7)$, $-CH(=NR_8)$, $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NNR_7)R_7$, $-C(=NNR_7)R_8$, $-C(=NNR_8)R_7$, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

20 R_3 e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} , R_{11} , $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-$

$C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(=O)R_8$, -
 $NR_{11}C(=O)R_{11}$, e $-N=C(R_{11})NR_6$;

Z e Z_1 são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e $C-R_3$;

5 R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila 10 e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R_8 , R_9 e R_{10} ;

R_7 é selecionado do grupo consistindo de H e R_6 ;

15 R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-OR_9$, $-OR_{11}$, -
 SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são 20 opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, -

$\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}(\text{C}=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_n\text{R}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{S(O)}_n\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{C(=O)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(=O)}\text{OR}_{11}$, $-\text{C(=O)}\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{C(=S)}\text{R}_{11}$, $-\text{C(=S)}\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
 5 consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo
 consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁-, -NR₁₁C(=O)-, -
 10 NR₁₁C(=S)-, -NR₁₁C(=O)O-, -NR₁₁C(=O)NR₁₁-, -NR₁₁C(=S)NR₁₁-, -
 NR₁₁S0₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂- , -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -
 C(=O)NR₁₁- , -C(=S)NR₁₁- , -S(O)_n- , e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
 15 arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
 pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
 P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser
 substituído com um ou mais grupos independentemente
 20 selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
 alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
 alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
 um sal dos mesmos.

Outra modalidade do segundo objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (II) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆, 5 -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo 10 consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀, R₁₁, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, e -N=C(R₁₁)NR₆;

15 Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila, em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, 20 alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -

SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 5 independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, 15 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-O-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 20 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser

substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

5 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

Outra modalidade do segundo objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (II) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
10 consistindo de ciano, halogênio, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo
15 consistindo de alquila, haloalquila, -NR₁₁R₁₂, e -
N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila,
haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
20 alquinila, arila e heteroarila, em que ditos grupos
alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila,
alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente
substituídos com um ou mais grupos independentemente
selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e
5 heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são
opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀
e R₁₁;

10 R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano,
nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,
haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -
NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -
NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -
15 C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de uma ligação, -O-, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

20 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e 5 alcoximino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal dos mesmos.

Outra modalidade do segundo objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (II) em que:

10 R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

15 R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, e -NR₁₁R₁₂;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

20 R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação e -S(O)_n-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi

arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
10 um sal dos mesmos.

Outra modalidade do segundo objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (II) em que:

R₁ e R_{1a} são ciano;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
15 consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são haloalquila;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de alquila, e -NR₁₁R₁₂;

20 Z e Z₁ são C-R₃;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

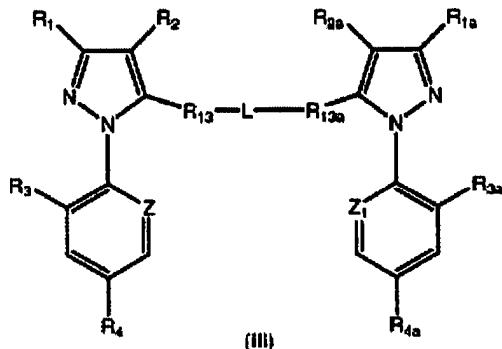
R₁₃ e R_{13a} são uma ligação;

L é alquila ou haloalquila; e

n é 2; ou

um sal dos mesmos.

É um terceiro objetivo da invenção fornecer um composto de fórmula (III):



5

em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NNR₇)R₇, -C(=NNR₇)R₈, -C(=NNR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R₇, R₈, -C(O)R₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -

$S(O)_nR_{11}$, e SF_5 ;

Z e Z_1 são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila,
5 haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila, em que ditos grupos
alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila,
alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente
substituídos com um ou mais grupos independentemente
10 selecionados do grupo consistindo de R_8 , R_9 e R_{10} ;

R_7 é selecionado do grupo consistindo de H e R_6 ;

R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-OR_9$, $-OR_{11}$, -
 SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e
15 heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são
opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10}
e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano,
20 nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,
haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, -
 $NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, -
 $NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, -
 $C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

5 R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁S0₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂-, -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁-, -C(=S)NR₁₁-, -C(=NR₇)NR₁₁, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 10 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser 15 substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou 20 um sal dos mesmos.

Outra modalidade do terceiro objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (III) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆,

-C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

5 R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, R₇, R₈, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

10 Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

15 em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

20 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos

independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, 5 haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo 10 consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂- , 15 C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁-, -C(=S)NR₁₁-, -C(=NR₇)NR₁₁, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 20 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,

alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

5 Outra modalidade do terceiro objetivo da invenção
fornece um composto de fórmula (III) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de ciano, halogênio, e -C(S)NR₇R₁₁;

10 R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de halogênio, haloalquila, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

Z e Z₁ são C-R₃;

15 R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila,
haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila,
cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila
20 e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais
grupos independentemente selecionados do grupo consistindo
de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -

SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila, em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 5 independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

15 R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-NR_{11}SO_2NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2-$, $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 20 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser

substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

5 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

Outra modalidade do terceiro objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (III) em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
10 consistindo de ciano, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de S(O)_nR₁₁ e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são haloalquila;

15 Z e Z₁ são C-R₃;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são uma ligação;

20 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e 5 alcoximino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal dos mesmos.

Outra modalidade do terceiro objetivo da invenção fornece um composto de fórmula (III) em que:

10 R₁ e R_{1a} são ciano;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁ e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são haloalquila;

15 Z e Z₁ são C-R₃;

R₁₁ é haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são um ligação;

L é alquila ou haloalquila; e

n é 2; ou

20 um sal dos mesmos.

É um objetivo adicional da invenção fornecer uma composição para tratamento de animais contra ectoparasitas e/ou endoparasitas compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) e um veículo aceitável.

É ainda um objetivo da invenção fornecer o uso da composição compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de um animal contra 5 um ectoparasita e/ou um endoparasita.

É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer uma composição inseticida compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) e um veículo aceitável.

É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer o 10 uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) na fabricação de uma composição para controlar pragas.

É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer um método para a preparação de composições pesticidas, caracterizado pelo fato de que um composto de qualquer uma 15 das fórmulas (I)-(III) é misturado com extensores e/ou substâncias de superfície ativa.

É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer um método para controlar pragas, em que um composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) ou uma composição 20 compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) é deixado agir sobre as pragas e/ou seu ambiente ou sobre as plantas, partes de plantas, sementes, solos, áreas, materiais ou espaços a serem mantidos livres das mesmas.

É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) ou uma composição compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) para controlar pragas.

5 É ainda um objetivo adicional da invenção fornecer o uso de um composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) ou uma composição compreendendo o composto de qualquer uma das fórmulas (I)-(III) para tratar plantas transgênicas.

Também contemplados dentro do escopo da invenção estão
10 sais de ácido ou de base, onde aplicáveis, dos aril
pirazóis diméricos fornecidos no presente.

O termo "ácido" contempla todos os ácidos inorgânicos ou orgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Os ácidos inorgânicos incluem ácidos minerais, tais como ácidos halogenídricos, tais como ácido bromídrico e ácido clorídrico, ácidos sulfúricos, ácidos fosfóricos e ácidos nítricos. Ácidos orgânicos incluem todos os ácidos carboxílicos aromáticos, alifáticos e alicíclicos, ácidos dicarboxílicos, tricarboxílicos e ácidos graxos farmaceuticamente aceitáveis. Em uma modalidade dos ácidos, os ácidos são ácidos carboxílicos alifáticos C₁-C₂₀ de cadeia linear ou ramificada, saturados ou insaturados, que são opcionalmente substituídos por halogênio ou por grupos hidroxila, ou ácidos carboxílicos aromáticos C₆-C₁₂.

Exemplos de tais ácidos são ácido carbônico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiônico, ácido isopropiônico, ácido valérico, ácidos α -hidróxi, tais como ácido glicólico e ácido lático, ácido cloroacético, ácido 5 benzóico, ácido metano sulfônico e ácido salicílico.

Exemplos de ácidos dicarboxílicos incluem ácido oxálico, ácido mágico, ácido succínico, ácido tartárico e ácido maleico. Um exemplo de um ácido tricarboxílico é o ácido cítrico. Ácidos graxos incluem todos os ácidos carboxílicos 10 alifáticos ou aromáticos, saturados ou insaturados farmaceuticamente ou veterinariamente aceitáveis, tendo 4 a 24 átomos de carbono. Exemplos incluem ácido butírico, ácido isobutírico, ácido sec-butírico, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, 15 ácido linolênico e ácido fenilestérico. Outros ácidos incluem ácido glucônico, ácido glicoceptônico e ácido lactobiônico.

O termo "base" contempla todas as bases inorgânicas ou orgânicas farmaceuticamente ou veterinariamente aceitáveis. 20 Tais bases incluem, por exemplo, os sais de metal alcalino e de metal alcalino terroso, tal como os sais de lítio, sódio, potássio, magnésio ou de cálcio. As bases orgânicas incluem os sais de hidrocarboneto e de amina heterocíclicos comuns, que incluem, por exemplo, os sais de morfolina e de

piperidina.

As composições ectoparasiticidas da invenção compreendem um aril pirazol dimérico e um veículo aceitável, por exemplo, um veículo veterinariamente aceitável ou um veículo ectoparasiticidamente aceitável. Em uma modalidade da invenção, o veículo ectoparasiticidamente aceitável é um solvente orgânico comumente usado na técnica de formulação. Estes solventes orgânicos podem ser encontrados, por exemplo, em Remington Pharmaceutical Science, 16^a Edição (1986). Estes solventes incluem, por exemplo, acetona, acetato de etila, metanol, etanol, isopropanol, dimetilformamida, diclorometano ou éter monoetílico de dietileno glicol (Transcutol). Estes solventes podem ser suplementados por vários excipientes de acordo com a natureza das fases desejadas, tal como triglicerídeo caprílico/cáprico C₈-C₁₀ (Estasan ou Miglyol 812), ácido oleico ou propileno glicol.

A composição da invenção pode estar em uma variedade de formas, que incluem, mas não estão limitadas, a formulações orais, formulações injetáveis e formulações tópicas, dérmicas ou subdérmicas.

A composição da invenção pode estar em uma forma apropriada para uso oral, por exemplo, como iscas (ver, por exemplo, a patente US nº 4,564,631), suplementos

dietéticos, comprimidos sublinguais, pastilhas, mastigáveis, comprimidos, cápsulas duras ou moles, emulsões, suspensões aquosas ou oleosas, soluções aquosas ou oleosas, formulações de enxaguatório oral, pós ou 5 grânulos dispersíveis, xaropes e elixires, formulações entéricas ou pastas. As composições pretendidas para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a fabricação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo consistindo de agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes flavorizantes, agentes colorantes e agentes conservantes, a fim de fornecer preparações farmaceuticamente elegantes e palatáveis.

15 Os comprimidos podem conter o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmaceuticamente aceitáveis, atóxicos, que são apropriados para a fabricação de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho, ou ácido algínico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina ou acácia, e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco,

os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e absorção no trato gastrintestinal e, deste modo, fornecer uma ação sustentada durante um longo 5 período. Por exemplo, um material de retardo de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila, pode ser empregado. Eles também podem ser revestidos pela técnica descrita nas patentes US nºs 4,256,108; 4,166,452; e 4,265,874 para formar comprimidos 10 terapêuticos osmóticos para liberação controlada.

As formulações para uso oral podem ser cápsulas gelatinosas duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente inerte sólido, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulim. As cápsulas também 15 podem ser cápsulas gelatinosas moles, em que o ingrediente ativo é misturado com água ou solventes miscíveis, tais como propileno glicol, PEGs e etanol, ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida, ou óleo de oliva.

20 As composições da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, óleo de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida ou misturas destes. Agentes emulsificantes

apropriados podem ser fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, óleo de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monoleato de sorbitano, e produtos de 5 condensação de tais ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitano. As emulsões também podem conter agentes edulcorantes, agentes de amargor, agentes flavorizantes, e/ou conservantes.

Em uma modalidade da formulação, a composição da 10 invenção está na forma de uma microemulsão. As microemulsões são bem apropriadas como o veículo transportador líquido. As microemulsões são sistemas quaternários compreendendo uma fase aquosa, uma fase oleosa, um tensoativo e um co-tensoativo. Elas são líquidos 15 translúcidos e isotrópicos. As microemulsões são compostas de dispersões estáveis de microgotículas da fase aquosa na fase oleosa ou inversamente de microgotículas da fase oleosa na fase aquosa. O tamanho destas microgotículas é menos do que 200 nm (1000 a 100000 nm para emulsões). O 20 filme interfacial é composto de uma alternância de moléculas tensoativas (SA) e cotensoativas (Co-SA) que, por diminuirem a tensão interfacial, permitem que a microemulsão seja formada espontaneamente.

Em uma modalidade da fase oleosa, a fase oleosa pode

ser formada de óleos minerais ou vegetais, de glicerídeos poliglicosilados insaturados ou de triglycerídeos, ou alternativamente de misturas de tais compostos. Em uma modalidade da fase oleosa, a fase oleosa compreende 5 triglycerídeos. Em outra modalidade da fase oleosa, os triglycerídeos são triglycerídeos de cadeia média, por exemplo, triglycerídeo caprílico/cáprico C₈-C₁₀. Outra modalidade da fase oleosa representará uma % v/v na faixa selecionada do grupo consistindo de cerca de 2 a cerca de 10 15%; cerca de 7 a cerca de 10%; e cerca de 8 a cerca de 9% v/v da microemulsão.

A fase aquosa inclui, por exemplo, água ou derivados de glicol, tais como propileno glicol, éteres de glicol, polietileno glicóis ou glicerol. Em uma modalidade dos 15 derivados de glicol, o glicol é selecionado do grupo consistindo de propileno glicol, éter monoetílico de dietileno glicol, éter monoetílico de dipropileno glicol e misturas dos mesmos. Geralmente, a fase aquosa representará uma proporção de cerca de 1 a cerca d 4% v/v na 20 microemulsão.

Os tensoativos para a microemulsão incluem éter monoetílico de dietileno glicol, éter monometílico de dipropileno glicol, glicerídeos C₈-C₁₀ poliglicolisados ou dioleato de poliglicerila-6. Além destes tensoativos, os

co-tensoativos incluem alcoóis de cadeia curta, tal como etanol e propanol.

Alguns compostos são comuns aos três componentes discutidos acima, isto é, fase aquosa, tensoativo e co-tensoativo. No entanto, está bem no nível dos versados na técnica usar compostos diferentes para cada componente da mesma formulação. Em uma modalidade para a quantidade de tensoativo/co-tensoativo, a relação de co-tensoativo para tensoativo será de cerca de 1/7 a cerca de 1/2. Em outra modalidade para a quantidade de co-tensoativo, a relação será de cerca de 25 a cerca de 75% v/v de tensoativo e de cerca de 10 a cerca de 55% v/v de co-tensoativo na miroemulsão.

As suspensões oleosas podem ser formuladas pela suspensão do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de oliva, óleo de gergelim ou óleo de coco, ou em óleo mineral, tal como parafina líquida. As suspensões oleosas podem conter um agente de espessamento, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes edulcorantes tais como sacarose, sacarina ou aspartame, agentes de amargor, e agentes flavorizantes podem ser adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como ácido

ascórbico, ou outros conservantes conhecidos.

As suspensões aquosas podem conter o material ativo em mistura com excipientes apropriados para a fabricação de suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose sódica, metilcelulose, hidróxi-propilmetylcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto e goma acácia; agentes de dispersão ou umectantes podem ser um fosfatídeo de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquíleno com ácidos graxos, por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenooxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e um hexitol, tal como monooleato de polioxietileno sorbitol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monoleato de polietileno sorbitano. As suspensões aquosas também podem conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou mais agentes colorantes, um ou mais agentes flavorizantes, e um ou mais agentes edulcorantes e/ou agentes de amargor, tais como os descritos acima.

Pós e grânulos dispersíveis para a preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água fornecem o ingrediente ativo em mistura com um agente dispersante ou umectante, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes de dispersão ou umectantes apropriados são exemplificados pelos já mencionados acima. Excipientes adicionais, por exemplo, agentes edulcorantes, de amargor, flavorizantes e colorantes, também podem estar presentes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes edulcorantes, por exemplo, glicerol, propileno glicol, sorbitol ou sacarose. Tais formulações também podem conter um emoliente, um conservante, agentes(s) flavorizante(s) e/ou agente(s) colorante(s).

Em outra modalidade da invenção, a composição pode estar na forma de pasta. Exemplos de modalidades em uma forma de pasta incluem, mas não estão limitados, aos descritos nas patentes US nºs 6,787,342 e 7,001,889. Além do agente ativo da invenção, a pasta também pode conter sílica coloidal; um modificador de viscosidade; um veículo; opcionalmente, um adsorvente; e opcionalmente, um colorante, estabilizante, tensoativo, ou conservante.

O processo para preparar uma formulação de pasta compreende as etapas de:

- (a) dissolver ou dispersar o agente ativo no veículo

por mistura;

(b) adicionar a sílica coloidal ao veículo contendo o composto do agente ativo dissolvido e misturar até a sílica estar dispersa no veículo;

5 (c) deixar o intermediário formado em (b) assentar durante um tempo suficiente a fim de permitir que o ar aprisionado durante a etapa (b) escape; e

(d) adicionar o modificador de viscosidade ao intermediário com mistura para produzir uma pasta uniforme.

10 As etapas acima são ilustrativas, mas não limitantes. Por exemplo, a etapa (a) pode ser a última etapa.

Em uma modalidade da formulação, a formulação é uma pasta contendo o composto do agente ativo, sílica coloidal, um modificador de viscosidade, um adsorvente, um colorante; 15 e um veículo hidrofílico que é uma triacetina, um monoglicerídeo, um diglicerídeo, ou um triglicerídeo.

A pasta também pode incluir, mas não está limitada a, um modificador de viscosidade selecionado do grupo consistindo de PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, 20 monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenoglicol, polioxietileno (20), monooleato de sorbitano (Polysorbate 80 ou Tween 80), e polioxâmeros (por exemplo, Pluronic L 81); um adsorvente selecionado do grupo consistindo de carbonato de magnésio, carbonato de cálcio,

amido, e celulose e seus derivados; e um colorante selecionado do grupo consistindo de dióxido de titânio, óxido de ferro, e FD&C Blue #1 Aluminum Lake.

As composições podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril injetável. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida usando os agentes umectantes e dispersantes apropriados que foram mencionados acima. A preparação estéril injetável também pode ser uma solução ou suspensão estéril injetável em um diluente ou solvente atóxico, parenteralmente aceitável, por exemplo, como uma solução em 1,3-butano diol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônica. Cossolventes, tal como etanol, propilene glicol ou polietileno glicóis também podem ser usados. Conservantes, tal como fenol ou álcool benzílico, podem ser usados.

Além disso, óleos estéreis fixos são convenientemente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este fim, qualquer marca de óleo fixo pode ser empregada, incluindo mono- ou diglicerídeos sintéticos. Além disto, ácidos graxos, tal como ácido oleico, encontram uso na preparação de injetáveis.

Formulações tópicas, dérmicas e subdérmicas podem

incluir emulsões, cremes, ungamentos, géis, pastas, pós, xampus, formulações *pour-on*, formulações prontas para uso, soluções e suspensões *spot-on*. A aplicação tópica de um composto ou de uma composição da invenção, incluindo pelo 5 menos um composto da invenção entre agente(s) ativo(s) na mesma, uma composição *spot-on*, pode permitir que o composto da invenção seja distribuído através das glândulas (por exemplo, glândulas sebáceas) do animal e/ou permitir que o(s) agente(s) ativo(s) obtenham um efeito sistêmico 10 (concentração plasmática) ou por todo o pelo. Quando o composto é distribuído por todas as glândulas, as glândulas podem agir como um reservatório, pelo que pode haver um efeito de longo prazo, por exemplo, de 1-2 meses. As formulações *spot-on* são tipicamente aplicadas em uma região 15 localizada que se refere a uma área diferente do animal como um todo. Em uma modalidade de uma região localizada, a localização é entre os ombros. Em outra modalidade, a região localizada é uma listra, por exemplo, uma listra da cabeça à cauda do animal.

20 As formulações *pour-on* são descritas, por exemplo, na patente US nº 6,010,710. As formulações *pour-on* são vantajosamente oleosas e geralmente compreendem um diluente ou veículo e também um solvente (por exemplo, um solvente orgânico) para o ingrediente ativo, se o último não é

solúvel no diluente.

Solventes orgânicos que podem ser usados na invenção incluem, mas não estão limitados a: citrato de acetiltributila, ésteres de ácido graxo, tal como o éster 5 dimetílico, adipato de diisobutila, acetona, acetonitrila, álcool benzílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropileno glicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etileno glicol, éter monometílico de etileno glicol, 10 monometilacetamida, éter monometílico de dipropileno glicol, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol, 2-pirrolidona (por exemplo, N-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietileno glicol, etileno glicol e ftalato de dietila, ou uma mistura de pelo menos dois destes 15 solventes.

Como veículo ou diluente, podem-se mencionar óleos vegetais, tais como, mas não limitados a, óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de rícino, óleo de milho, óleo de algodão, óleo de oliva, óleo de semente de uva, óleo de 20 girassol, etc.; óleos minerais, tais como, mas não limitados a, petrolato, parafina, silicone, etc.; hidrocarbonetos alifáticos ou cílicos ou, alternativamente, por exemplo, triglicerídeos de cadeia média (tal como C₈ a C₁₂).

Em outra modalidade da invenção, um agente emoliente e/ou de espalhamento e/ou de formação de filme será adicionado. Uma modalidade de agentes emolientes e/ou de espalhamento e/ou de formação de filme são os agentes 5 selecionados do grupo consistindo de:

(a) polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina, 10 carboximetilcelulose sódica, óleos de silicone, óleos de polidiorganossiloxano (tais como óleos de polidimetil siloxano (PDMS)), por exemplo, aqueles contendo funcionalidades silanol, ou um óleo 45V2,

(b) tensoativos aniónicos, tais como estearatos 15 alcalinos, estearatos de sódio, potássio ou amônio; estearato de cálcio, estearato de trietanolamina; abietato de sódio; sulfatos de alquila (por exemplo, lauril sulfato de sódio e cetil sulfato de sódio); dodecilbenzenosulfonato de sódio, dioctilsulfossuccinato de sódio; ácidos graxos 20 (por exemplo, os derivados de óleo de coco),

(c) tensoativos catiônicos, tal como sais de amônio quaternário solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, em que os radicais R são radicais hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados e Y^- é um ânion de um ácido forte, tal como os

ânions de haleto, de sulfato e de sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio está entre os tensoativos catiônicos que podem ser usados,

(d) sais de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$ em que os 5 radicais R são radicais hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados; cloridrato de octadecilamina está entre os tensoativos catiônicos que podem ser usados,

(e) tensoativos não iônicos, tal como ésteres de sorbitano, que são opcionalmente polioxietilenados (por 10 exemplo, polisorbato 80), éteres alquilaicos polioxietilenados; alcoóis graxos polioxipropilados, tal como éter de polioxipropileno-estriol; estearato de polietileno glicol, derivados polioxietilenados de óleo de rícino, ésteres de poliglicerol, alcoóis graxos 15 polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno e óxido de propileno,

(f) tensoativos anfotéricos, tais como os compostos lauril substituídos de betaina, e

(g) uma mistura de pelo menos dois destes agentes.

20 O solvente será usado em proporção com a concentração do composto do agente ativo e sua solubilidade neste solvente. Será tentado obter o volume mais baixo possível. O veículo compõe a diferença para 100%.

Em uma modalidade da quantidade de emoliente, o

emoliente é usado em uma proporção selecionada do grupo consistindo de cerca de 0,1 a cerca de 10%, e cerca de 0,25 a cerca de 5% por volume.

Em outra modalidade da invenção, a composição pode 5 estar na forma de solução pronta para uso como é descrito, por exemplo, na Patente US nº 6,395,765. Além do composto do agente ativo, a solução pronta para uso pode conter um inibidor de cristalização, um solvente orgânico e um co-solvente orgânico.

10 O inibidor de cristalização pode estar presente em uma proporção selecionada do grupo consistindo de cerca de 1 a cerca de 20% (p/v) e cerca de 5 a cerca de 15% (p/v). Os inibidores aceitáveis são aqueles cuja adição fornece poucos (por exemplo, menos do que dez cristais) ou nenhum 15 cristal. O solvente orgânico tem uma constante dielétrica de uma faixa selecionada do grupo consistindo de entre cerca de 10 e cerca de 35, e entre cerca de 20 e cerca de 30, o teor deste solvente orgânico na composição total representando o complemento para 100% da composição. O co- 20 solvente orgânico tem um ponto de ebulação selecionado das faixas consistindo de abaixo de 100°C, e abaixo de 80°C, e uma constante dielétrica de uma faixa selecionada do grupo consistindo de entre cerca de 10 e cerca de 40, e entre cerca de 20 e cerca de 30. Este co-solvente pode estar

presente na composição em uma relação peso/peso (W/W) de co-solvente orgânico/solvente orgânico de entre cerca de 1/15 e cerca de 1/2. O co-solvente é volátil, de modo a agir como um promotor de secagem, e é miscível com água e/ou com o solvente orgânico.

Os inibidores de cristalização que são úteis para a invenção incluem, mas não estão limitados a:

(a) polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e de vinilpirrolidona, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol ou ésteres de sorbitano polioxietilenados; lecitina ou carboximetilcelulose sódica; ou derivados acrílicos, tais como metacrilatos e outros;

(b) tensoativos aniônicos, tais como estearatos alcalinos (por exemplo, estearato de sódio, potássio ou de amônio); estearato de cálcio ou estearato de trietanolamina; abietato sódio; sulfatos de alquila, que incluem, mas não estão limitados a lauril sulfato de sódio, e cetil sulfato de sódio; dodecilbenzenosulfonato de sódio ou dioctil sulfosuccinato de sódio; ou ácidos graxos (por exemplo, óleo de coco);

(c) tensoativos catiônicos, tais como sais de amônio quaternário solúveis em água de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, em que os radicais R são radicais hidrocarboneto opcionalmente

hidroxilados idênticos ou diferentes e Y^- é um ânion de um ácido forte, tal como ânions de haleto, de sulfato e de sulfonato; brometo de cetiltrimetilamônio é um dos tensoativos catiônicos que podem ser usados;

5 (d) os sais de amina de fórmula $N^+R'R''R'''$, em que os radicais R são radicais hidrocarboneto opcionalmente hidroxilados idênticos ou diferentes; cloridrato de octadecilamina é um dos tensoativos catiônicos que podem ser usados;

10 (e) tensoativos não iônicos, tais como ésteres de sorbitano opcionalmente polioxietilenados, por exemplo, Polisorbato 80, ou éteres alquílicos polioxietilenos; estearato de polietileno glicol, derivados polioxietilenados de óleo de rícino, ésteres de 15 poliglicerol, alcoóis graxos polioxietilenados, ácidos graxos polioxietilenados ou copolímeros de óxido de etileno e de óxido de propileno;

(f) tensoativos anfotéricos, tais como compostos lauril substituídos de betaina; ou

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

Em uma modalidade do inibidor de cristalização, um par de inibidor de cristalização será usado. Tais pares incluem, por exemplo, a combinação de um agente de formação

de filme do tipo polimérico e de um agente tensoativo.

Estes agentes podem ser selecionados dos compostos mencionados acima como inibidor de cristalização.

Em uma modalidade do agente de formação de filme, os 5 agentes são do tipo polimérico que incluem, mas não estão limitados, aos vários graus de polivinilpirrolidona, álcoois polivinílicos, e copolímeros de acetato de vinila e de vinilpirrolidona.

Em uma modalidade dos agentes tensoativos, os agentes 10 incluem, mas não estão limitados, aqueles formados de tensoativos não iônicos. Em outra modalidade dos agentes tensoativos, o agente é um éster de sorbitano polioxietilenado. Ainda em outra modalidade de agente tensoativo, os agentes incluem os vários graus de 15 polisorbato, por exemplo, Polisorbato 80.

Em outra modalidade da invenção, o agente de formação de filme e o agente tensoativo podem ser incorporados em quantidades similares ou idênticas dentro do limite das quantidades totais do inibidor de cristalização mencionado 20 acima.

O par assim constituído assegura, em de um modo notável, os objetivos de ausência de cristalização sobre o pelo e de manutenção da aparência cosmética da pele ou do pelo do animal, isto é sem a tendência de aderência ou de

uma aparência pegajosa, a despeito da alta concentração de material ativo.

A formulação também pode compreender um agente antioxidante pretendido para inibir oxidação no ar, este 5 agente estando presente em uma proporção selecionada de uma faixa consistindo de cerca de 0,005 a cerca de 1% (p/v), e cerca de 0,01 a cerca de 0,05% (p/v).

Em uma modalidade dos agentes antioxidantes, os agentes são os convencionais na técnica e incluem, mas não 10 estão limitados a, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabissulfito de sódio, galato de propila, tiossulfato de sódio ou a mistura de não mais do que dois deles.

Os adjuvantes de formulação são bem conhecidos dos 15 versados na técnica e podem ser obtidos comercialmente ou através de técnicas conhecidas. Estas composições concentradas são geralmente preparadas por mistura simples dos constituintes como definido acima. Vantajosamente, o ponto de partida é misturar o material ativo no solvente 20 principal e, então, os outros ingredientes ou adjuvantes são adicionados.

O volume aplicado pode ser da ordem de cerca de 0,3 a cerca de 1 ml. Em uma modalidade do volume, o volume é na ordem de cerca de 0,5 ml para gatos, e na ordem de cerca de

0,3 a cerca de 3 ml para cachorros, dependendo do peso do animal.

Em outra modalidade da invenção, a aplicação de uma formulação *spot-on* de acordo com a presente invenção também 5 pode fornecer eficácia de longa duração e de amplo espectro quando a solução é aplicada ao mamífero ou pássaro. As formulações *spot-on* fornecem administração tópica de uma solução, suspensão, microemulsão ou emulsão concentrada para aplicação intermitente a um ponto sobre o animal, 10 geralmente entre os dois ombros (solução do tipo *spot-on*).

Para formulações *spot-on*, O veículo pode ser um veículo transportador líquido como descrito, por exemplo, na Patente US nº 6,426,333, onde uma modalidade de formulação *spot-on* compreende um solvente e um co-solvente, 15 em que o solvente é selecionado do grupo consistindo de acetona, acetonitrila, álcool benzílico, butil diglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, éter n-butílico de dipropileno glicol, etanol, isopropanol, metanol, éter monoetílico de etileno glicol, éter monometílico de etileno 20 glicol, monometilacetamida, éter monometílico de dipropileno glicol, polioxietileno glicóis líquidos, propileno glicol, 2-pirrolidona (por exemplo, N-metilpirrolidona), éter monoetílico de dietileno glicol, etileno glicol, ftalato de dietila, ésteres de ácido graxo,

tal como o éster dietílico ou adipato de diisobutila, e uma mistura de pelo menos dois destes solventes, e o co-solvente sendo selecionado do grupo consistindo de etanol, isopropanol ou metanol absolutos.

5 O veículo transportador líquido pode, opcionalmente, conter um inibidor de cristalização selecionado do grupo consistindo de um tensoativo aniónico, um tensoativo catiônico, um tensoativo não iônico, um sal de amina, um tensoativo anfotérico ou polivinilpirrolidona, álcoois
10 polivinílicos, copolímeros de acetato de vinila e vinilpirrolidona, polietileno glicóis, álcool benzílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitano polioxietilenados, lecitina, carboximetilcelulose sódica, e derivados acrílicos, ou uma mistura destes inibidores de
15 cristalização.

As formulações *spot-on* podem ser preparadas pela dissolução dos ingredientes ativos no veículo farmaceuticamente ou veterinariamente aceitável. Alternativamente, a formulação *spot-on* pode ser preparada
20 por encapsulação do ingrediente ativo para deixar um resíduo do agente terapêutico sobre a superfície do animal. Estas formulações irão variar com respeito ao peso do agente terapêutico na combinação, dependendo da espécie de animal hospedeiro a ser tratado, da gravidade e do tipo de

infecção e do peso corporal do hospedeiro.

Em uma modalidade da invenção, o agente ativo está presente na formulação a uma concentração de cerca de 0,05 a 10% peso/volume. Em outra modalidade da invenção, o 5 agente ativo está presente na formulação como uma concentração de cerca de 0,1 a 2% peso/volume. Ainda em outra modalidade da invenção, o agente ativo está presente na formulação como uma concentração de cerca de 0,25 a cerca de 1,5% peso/volume. Ainda em outra modalidade da 10 invenção, o agente ativo está presente na formulação como uma concentração de cerca de 1% peso/volume.

A composição contendo o agente ativo da invenção pode ser administrada continuamente, para tratamento ou profilaxia, por métodos conhecidos. Geralmente, uma dose de 15 cerca de 0,001 a cerca de 100 mg por kg de peso corporal do agente ativo dado como uma dose única ou em doses divididas durante um período de 1 a 5 dias será satisfatória, mas, naturalmente, podem haver casos onde faixas de doses mais altas ou mais baixas são indicadas, e estas estão dentro do escopo desta invenção. Estará dentro da rotina do versado 20 na técnica determinar um regime de dosagem particular para um hospedeiro e parasita específicos.

Em outra modalidade, o tratamento é via uma administração tópica direta, tal como uma formulação tipo

em pasta, *pour-on*, pronta para uso, *spot-on*, etc.

Quantidades mais altas podem ser fornecidas para liberação muito prolongada em ou sobre o corpo do animal. Em outra modalidade, a quantidade do ingrediente ativo para pássaros

5 e animais que são de tamanho pequeno é maior do que cerca de 0,01 mg/kg, e em outra modalidade para o tratamento de pássaros e animais de tamanho pequeno, a quantidade de agente ativo está entre cerca de 1 e cerca de 100 mg/kg de peso de animal.

10 Em uma modalidade, uma formulação *pour-on* direto na pele de acordo com a presente invenção pode fornecer eficácia de longa duração e de amplo espectro quando a solução é aplicada no dorso do animal, por exemplo, ao longo da linha do dorso em um ou mais pontos. De acordo com 15 uma primeira modalidade para administrar as formulações *pour-on* diretas, o processo compreende aplicar a solução aos animais, a aplicação sendo repetida de mês em mês ou de dois em dois meses. De acordo com uma segunda modalidade para administrar a formulação *pour-on* direta, o processo 20 comprehende aplicar a solução a animais de criação antes de eles chegarem no confinamento, sendo possível para esta aplicação ser a última antes dos animais serem abatidos. Obviamente, o processo também pode consistir em combinar estas duas modalidades, isto é, a primeira seguida pela

segunda.

As soluções de acordo com a invenção podem ser aplicadas usando quaisquer meios conhecidos por si, por exemplo, usando uma pistola aplicadora ou um frasco de 5 medição.

Os métodos servem para limpar os pelos dos animais pela eliminação dos parasitas que estão presentes nos mesmos, bem como seus resíduos e dejetos. O resultado disto é que os animais não ficam mais estressados pelos parasitas 10 e suas mordidas, isto tendo consequências positivas, por exemplo, sobre seu crescimento e no uso de sua ração alimentícia.

Em outra modalidade, os compostos da invenção são administrados em formulações *spot-on*. A aplicação de 15 formulações *spot-on* de acordo com a presente invenção também pode obter eficácia de longa duração e de amplo espectro quando a solução é aplicada ao mamífero ou pássaro. A administração da formulação *spot-on* pode ser intermitente e pode ser administrada diariamente, 20 semanalmente, a cada duas semanas, mensalmente, bimensalmente, trimestralmente, ou mesmo por durações mais longas de tempo. O intervalo entre os tratamentos depende de fatores tais como o(s) parasita(s) sendo tratado(s), o grau de infestação, o tipo de mamífero ou pássaro e o

ambiente onde ele reside. Está bem dentro do nível do versado na técnica determinar um período de administração específico para uma situação particular. Esta invenção contempla um método para combater permanentemente um parasita em um ambiente em que o animal é submetido a uma forte pressão parasitária, onde a administração é em uma frequência bem abaixo de uma administração diária neste caso. Por exemplo, é preferível para o tratamento de acordo com a invenção ser realizado mensalmente em cachorros e em gatos.

Embora não desejando estar ligado pela teoria, acredita-se que estas formulações atuem por dissolução da dose nos óleos naturais da pele, pelo ou penas do hospedeiro. A partir disso, o(s) agente(s) ativo(s) se distribui(em) pelo corpo do hospedeiro através das glândulas sebáceas da pele. O agente terapêutico também permanece nas glândulas sebáceas. Assim, as glândulas fornecem um reservatório natural para o agente ativo, permitindo que o agente seja drenado de volta aos folículos para se reaplicar à pele e ao cabelo. Isto, por sua vez, fornece períodos de tempo maiores entre as aplicações, bem como elimina a necessidade de readministrar a dose após o hospedeiro ficar molhado devido a chuva, banhos, etc. A formulação da invenção tem uma vantagem adicional de não

ser depositada diretamente sobre a pele ou pelo do animal, onde os animais que se auto acariciam pudessem ingerir oralmente o agente terapêutico, tornando-se deste modo doentes, ou possivelmente interagir com outro agente 5 terapêutico sendo administrado oralmente.

A administração das formulações *spot-on* também fornece um método para limpar os pelos e a pele dos animais pela remoção dos parasitas que estão presentes e de seus rejeitos e excreções. Os animais assim tratados exibem um 10 pelo que é mais agradável aos olhos e mais agradável ao toque.

Em uma modalidade de local de administração, uma formulação única contendo o agente ativo em um veículo substancialmente líquido e em uma forma que torna possível 15 uma única aplicação, ou uma aplicação repetida em um pequeno número de vezes, será administrada ao animal sobre uma região localizada do animal, por exemplo, entre os dois ombros. Em uma modalidade da invenção, a região localizada tem uma área de superfície de cerca de 10 cm² ou mais. Em 20 outra modalidade da invenção, a região localizada tem uma área de superfície de entre cerca de 5 e cerca de 10 cm².

Outras vias de administração incluem formulação em pasta, formulação de enxaguatório oral, formulação mastigável, adesivo ou líquido transdérmico ou transmucosa,

gel ou pasta, solução para inalação e formulação injetável.

Ingredientes ativos adicionais podem ser incluídos nas composições da invenção. Estes agentes ativos adicionais incluem, mas não estão limitados a, acaricidas, anti-

5 helmínticos, antiparasitários (agentes tanto endoparasiticidas como ectoparasiticidas) e inseticidas também podem ser adicionados às composições da invenção. Os agentes que são bem conhecidos na técnica (ver, por exemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5^a Edição, ed.

10 Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) ou The Merck Veterinary Manual, 9^a Edição, (janeiro de 2005)) que podem ser usados nas composições incluem, mas não estão limitados

a, acarbose, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sódica, ácido acético, ácido

15 acetoidroxâmico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, cloridrato de alfentanila, allopurinol, alprazolam, altrenogest,

cloridrato de amantadina, sulfato de amicacina, ácido aminocapróico, hidrogeno sulfato de aminopentamida,

20 aminofilina/teofilina, cloridrato de amiodarona, amitraz, cloridrato de amitriptilina, besilato de amlodipina, cloreto de amônio, molibdenato de amônio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potássio, anfotericina B desoxicolato, afotericina B baseada em lipídio, ampicilina,

cloridrato de amprólio, antiácidos (oraís), antivenina,
cloridrato de apomorfiona, sulfato de apramicina, ácido
ascórbico, asparaginase, aspirina, atenolol, cloridrato de
atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina,
5 aurnofina, aurotioglicose, azaperona, azatioprina,
azitromicina, baclofeno, barbituatos, cloridrato de
benazepril, betametasona, cloreto de betanecol, bisacodil,
subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina,
undecilenato de boldenona, brometos, mesilato de
10 bromocriptina, budenosida, cloridrato de buprenorfina,
cloridrato de buspirona, busulfan, tartarato de butorfanol,
cabergolina, calcitonina de salmão, calcitrol, sais de
cálcio, captopril, carbenicilina indanil sódica,
carbimazol, carboplatina, carnitina, carprofeno,
15 carvedilol, cefadroxil, cefazolina sódica, cefixima,
cefoperazona sódica, cefotaxime sódico, cefotetan
dissódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetil,
ceftazidima, ceftiofur sódico, cloridrato de ceftiofur,
ceftiaxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina,
20 carvão (ativado), cloramبucila, cloranfenicol,
clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- brometo de clidínio,
clorotiazida, maleato de clorfeniramina, cloridrato de
clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina,
gonadotropina coriônica (HCG), cromo, cimetidina,

ciprofloxacina, cisaprida, cisplatina, sais de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, cloridrato de clenbuterol, clindamicina, clofazimina, cloridrato clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprosteno sódico, 5 clorazepato dipotássico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, cloridrato de cipropteptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, 10 decoquínato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de desloreolina, acetato de desmopressina, pivalato de desoxicorticosterona, cloridrato de detomidina, dexametasona, dexpantenol, dexraazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, 15 diclofenaco sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), cloridrato de difloxacina, digoxina, diidrotaquisterol (DHT), cloridrato de diltiazem, dimenidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, cloridrato de 20 difenildramina, fosfato de disopiramida, cloridrato de dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrona, domperidona, cloridrato de dopamina, doramectina, cloridrato de doxapram, cloridrato de doxepina, cloridrato de doxorrubicina, doxiciclina, edetato dissódio cálcico,

cálcio EDTA, cloreto de edrofônio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina sódica, enrofloxacina, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoietina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, cloridrato de esmolol, cipionato 5 de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (álcool), etidronato sódico, etodolaco, etomidato, agentes de eutanásia c/pentobarbital, famotidina, ácidos graxos (essencial/omega), felbamato, fenbendazol, fentanila, sulfato de ferro, filgrastima, finasterida, fipronil, 10 florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenil, flumetasona, flunixin meglumina, fluorouracil (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, cloridrato de 15 gencitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagon, agentes glicocorticóides, sulfato de glucosamina/condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutâmero-200 20 (oxiglobina®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, cloridrato de hidrazalina, hidroclorotiazida, bitartarato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiuréia, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato

de inamrinona, insulina, interferon alfa-2a (recombinante humano), iodeto (sódio/potássio), ipeca (xarope), ipodato sódico, ferro dextrano, isoflurano, cloridrato de isoproterenol, isotretinoína, cloridrato de isoxsuprina,
5 itraconazol, ivermectina, caolin/pectina, cloridrato de cetamina, cetoconazol, cetoprofeno, cеторолако trometamina, lactulose, leuprolide, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, cloridrato de lidocaína, cloridrato de lincomicina, liotironina sódica, lisinopril, lomustina
10 (CCNU), lufenuron, lisina, magnésio, manitol, marbofloxacino, cloridrato de mecloretamina, cloridrato de meclizina, ácido meclofenâmico, cloridrato de medetomidina, triglicerídeos de cadeia média, acatato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina,
15 melatonina, meloxican, melfalano, cloridrato de meperidina, mercaptopurina, meropenem, cloridrato de metformina, cloridrato de metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metoexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metíleno,
20 metilfenidato, metilprednisolona, cloridrato de metoclopramida, metoprolol, metronidazol, cloridrato de mexiletina, mibolerlona, cloridrato de midazolam milbemicina oxima, óleo mineral, cloridrato de minociclina, misoprostol, mitotano, cloridrato de mitoxantrona,

tartarato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina,
cloridrato de naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno,
analgésicos agonistas de narcóticos (opiato), sulfato de
neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida,
5 nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprussiato
sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato
de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetrona,
antidiarreicos de opiato, orbifloxacino, oxacilina sódica,
oxazepam, oxfendazol, cloreto de oxibutinina, cloridrato de
10 oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato
dissódico, pancrelipase, brometo de pancurônio, sulfato de
paromomocina, cloridrato de paroxetina, pencilamina,
penicilinas de informações gerais, penicilina G, penicilina
V potássica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosan
15 polissulfato sódico, pentoxyfilina, mesilato de pergolida,
fenobarbital, cloridrato de fenoxybenzamina, fenilbutazona,
cloridrato de fenilefrina, cloridrato de fenipropanolamina,
fenitoína sódica, ferromônios, fosfato parenteral,
fitonadiona/vitamina K-1, pimobendano, piperazina,
20 cloridrato de pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano
polissulfatado, ponazuril, cloreto de potássio, cloreto de
pralidoxima, praziquantel, cloridrato de prazosina,
prednisolona/prednisona, primidona, cloridrato de
procainamida, cloridrato de procarbazina, proclorperazina,

brometo de propantelina, injeção de propionibacterium
acnes, propofol, cloridrato de propranolol, sulfato de
protamina, cloridrato de pseudoefedrina, mucilóide
hidrofílico de psilio, pamoato de pirantel, brometo de
5 piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina,
cloridrato de quinacrina, quinidina, cloridrato de
ranitidina, rifampin, s-adenosil-metionina (SAMe), solução
salina/laxativo hiperosmótico, selamectina, cloridrato de
selegilina/l-deprendnila, cloridrato de sertralina,
10 cloridrato de sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo de
leite, bicarbonato de sódio, poliestireno sulfonato de
sódio, estibogluconato de sódio, sulfato de sódio,
tiossulfato de sódio, somatotropina, cloridrato de sotalol,
cloridrato de espectinomicina, espironolactona,
15 estanozolol, estreptocinase, estreptozocina, succimer,
cloreto de succinilcolina, sucralfato, citrato de
sufentanila, sulfaclorpiridazina sódica,
sulfadiazina/trimetropirim, sulfametoxazol/trimetoprim,
sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim,
20 sulfasalazina, taurina, tepoxalina, cloridrato de
terbinaflina, sulfato de terbutalina, testosterona,
cloridrato de tetraciclina, tiabendazol, tiacetarsamida
sódica, cloridrato de tiamina, tioguanina, tiopental
sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina

dissódica, cloridrato de tiletammina/cloridrato de zolazepam, tilmocsina, tiopronina, sulfato de tobramicina, cloridrato de tocainida, cloridrato de tolazolina, ácido telfenâmico, topiramato, cloridrato de tramadol, 5 trimcinolona acetonido, cloridrato de trientina, trilostano, tartarato de trimepraxina c/prednisolona, cloridrato de tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valpróico, vanádio, cloridrato de vancomicina, vasopressina, brometo de vecurônio, cloridrato de 10 verapamil, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selênio, varfarina sódica, cloridrato de xilazina, cloridrato de iohimbina, zafirlucast, zidovudina (AZT), acetate de zinco/sulfato de zinco, zonisamida e misturas dos mesmos.

15 Em uma modalidade da invenção, outros compostos arilpirazol, tal como fenilpirazóis, como descrito acima nos Antecedentes (por exemplo, fipronil), são conhecidos na técnica e são apropriados para combinação com os compostos arilpirazol diméricos da invenção.

20 Exemplos de tais compostos arilpirazol incluem, mas não estão limitados, aos descritos nas Patentes US nºs 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954 e 6,998,131 (cada uma atribuída a Merial, Ltd., Duluth, GA).

Em outra modalidade da invenção, ácido nodulispórico e seus derivados (uma classe conhecida de agentes acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas) podem ser adicionados às composições da invenção. Estes compostos são 5 usados para tratar ou prevenir infecções em humanos e animais e são descritos, por exemplo, nas Patentes US nºs 5,399,582 e 5,962,499. A composição pode incluir um ou mais dos derivados de ácido nodulispórico conhecidos na técnica, incluindo todos os estereoisômeros, tais como os descritos 10 na literatura citada acima.

Em outra modalidade da invenção, uma ou mais lactonas macrocíclicas, que agem como um agente acaricida, anti-helmíntico e inseticida, podem ser adicionadas às composições da invenção.

15 As lactonas macrocíclicas também incluem, mas não estão limitadas, a avermectinas, tais como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina e milbemicinas, tais como milbemectina, milbemicina D, 20 moxidectina e nemadectina. Também são incluídos os derivados 5-oxo e 5-oxima das ditas avermectinas e milbemicinas. Exemplos de combinações de compostos arilpirazol com lactonas macrocíclicas incluem, mas não estão limitados, aos descritos nas Patentes US Nº

6,426,333; 6,482,425; 6,962,713 e 6,998,131 (cada uma atribuída a Merial, Ltd., Duluth, GA).

As lactonas macrocíclicas são tanto produtos naturais ou derivados semi-sintéticos dos mesmos. A estrutura das avermectinas e milbemicinas está intimamente relacionada, por exemplo, por compartilharem um complexo anel de lactona macrocíclica de 16 membros. As avermectinas de ocorrência natural são divulgadas na Patente US nº 4,310,519, e os compostos 22,23-diidro avermectina são divulgados na Patente US nº 4,199,569. Menção também é feita às Patentes US nºs 4,468,390 e 5,824,653, EP 0 007 812 A1, U.K. 1 390 336, EP 0 002 916, e Patente da Nova Zelândia nº 237 086, entre outras. As milbemicinas de ocorrência natural são descritas na patente US nº 3,950,360, bem como nas várias referências citadas em "The Merck Index" 12^a ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Os derivados semi-sintéticos destas classes de compostos são bem conhecidos na técnica e são descritos, por exemplo, nas Patentes US nºs 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 e EP 0 667 054.

Em outra modalidade da invenção, a classe de acaricidas ou inseticidas conhecidos como reguladores do

crescimento de insetos (IGRs) também pode ser adicionada às composições da invenção. Os compostos que pertencem a este grupo são bem conhecidos dos versados e representam uma ampla faixa de diferentes classes químicas. Todos estes 5 compostos agem interferindo no desenvolvimento ou crescimento das pragas de insetos. Os reguladores do crescimento de insetos são descritos, por exemplo, nas Patentes US nºs 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 ou U.K. 2 140 010, bem como 10 Patentes US nºs 6,096,329 e 6,685,954 (ambas atribuídas a Merial Ltd., Duluth, GA). Exemplos de IGRs apropriados para uso incluem, mas não estão limitados a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretróides, formamidinas e 1-(2,6- 15 difluorbenzoi)-3-(2-fluor-4-(trifluormetil)feniluréia.

Um agente anti-helmíntico que pode ser combinado com o composto da invenção para formar uma composição pode ser um composto benzenodisulfonamida, que inclui, mas não está limitado, a clorsulon; ou um agente cestodal, que inclui, 20 mas não está limitado, a praziquantel, pirantel ou morantel.

Um agente antiparasitário que pode ser combinado com o composto da invenção para formar uma composição pode ser um peptídeo ou proteína biologicamente ativo incluindo, mas

não limitado a, depsipeptídios, que agem na junção neuromuscular estimulando os receptores pré-sinápticos pertencentes à família do receptor de secretina, resultando na paralisia e morte dos parasitas. Em uma modalidade de 5 depsipeptídeo, o depsipeptídio é emodepsida.

Um agente inseticida que pode ser combinado com o composto da invenção para formar uma composição pode ser uma espinosina (por exemplo, espinosad) ou um composto derivado de piridilmetila substituída tal como 10 imidacloprid. Os agentes desta classe são descritos acima e, por exemplo, na Patente US nº 4,742,060 ou EP 0 892 060. Está bem dentro do conhecimento dos versados na técnica decidirem que composto individual pode ser usado na formulação da invenção para tratar uma infecção particular 15 de um inseto.

Em outra modalidade, as composições da invenção podem incluir vantajosamente um ou mais compostos da classe de compostos isoxazolina. Estes agentes ativos são descritos em WO 2007/079162, WO 2007/075459 e US 2009/0133319, WO 20 2007/070606 e US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 e US 2007/0066617 e WO 2008/122375, todos os quais são incorporados ao presente por referência em sua totalidade.

Em outra modalidade da invenção, ácido nodulispórico e

seus derivados (uma classe de agentes acaricidas, anti-helmínticos, antiparasitários e inseticidas conhecidos) podem ser adicionados às composições da invenção. Estes compostos são usados para tratar ou prevenir infecções em 5 humanos e animais e são descritos, por exemplo, nas Patentes US nº 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 e 6,399,786, todas as quais são inteiramente incorporados ao presente por referência. As composições podem incluir um ou mais dos derivados de ácido nodulispórico conhecidos na técnica, 10 incluindo todos os estereoisômeros, tais como os descritos na literatura citada acima.

Em outra modalidade, os compostos anti-helmínticos da classe amino acetonitrila (AAD) de compostos, tal como monepantel (ZOLVIX) e semelhantes podem ser adicionados às 15 composições da invenção. Estes compostos são descritos, por exemplo, em WO 2004/024704; Sager e col., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky e col., *Nature* vol. 452, 13 de março de 2008, 176-181. As composições da invenção também podem incluir os compostos ariloazol-2-il 20 cianoetilamino, tal como os descritos em US 2008/0312272 para Soil e col., que é incorporada ao presente em sua totalidade, e os derivados tioamida destes compostos, como descrito no Pedido de Patente US nº 12/582,486, depositado em 20 de outubro de 2009, que é incorporado ao presente por

referência.

As composições da invenção também podem ser combinadas com compostos paraherquamida e derivados destes compostos, incluindo derquantel (ver Ostlind e col., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; e Ostlind et al., 5 *Medical and Veterinary Entomology*, 1997 11, 407-408). A família dos compostos paraherquamida é uma classe conhecida de compostos que inclui um núcleo de espirodioxepino indol com atividade contra certos parasitas (ver *Tet. Lett.* 1981, 10 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, e *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Além disso, a família de compostos marcfortina estruturalmente relacionados, tais como marcfortinas A-C, também são conhecidos e podem ser combinados com as formulações da invenção (ver *J. Chem. Soc. - Chem. Comm.* 1980, 601 e *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Outras referências aos derivados de paraherquamida podem 15 ser encontradas, por exemplo, em WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, Patente US 5,703,078 e Patente US 5,750,695, todos os quais são 20 incorporados ao presente por referência em sua totalidade.

Em geral, o agente ativo adicional é incluído em uma dose de entre cerca de 0,1 µg e cerca de 1000 mg. Mais tipicamente, o agente ativo adicional pode ser incluído em uma dose de cerca de 10 µg a cerca de 500 mg, cerca de 1 mg

a cerca de 300 mg, cerca de 10 mg a cerca de 200 mg ou cerca de 10 mg a cerca de 100 mg. Em uma modalidade da invenção, o agente ativo adicional é incluído em uma dose de entre cerca de 1 µg e cerca de 10 mg. Em outras 5 modalidades da invenção, o agente ativo adicional pode ser incluído em uma dose de cerca de 5 µg/kg a cerca de 50 mg/kg por peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma dose de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, cerca de 0,1 mg/kg a cerca 10 de 20 mg/kg, ou cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg de peso do animal. Em outras modalidades, o agente ativo adicional pode estar presente em uma dose de cerca de 5 µg/kg a cerca de 200 µg/kg ou cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 1 mg/kg de peso de animal. Ainda em outra modalidade da 15 invenção, o agente ativo adicional é incluído em uma dose entre cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 50 mg/kg.

As proporções, por peso, do composto arilpirazol dimérico e o agente pesticida adicional estão, por exemplo, entre cerca de 5/1 e cerca de 10000/1. No entanto, um 20 versado na técnica pode ser capaz de selecionar a relação apropriada do composto arilpirazol dimérico e o agente pesticida adicional para o hospedeiro pretendido e usar do mesmo.

Os compostos da invenção ou seus sais podem ser

empregados como tal ou na forma de suas preparações (formulações) como combinações com outras substâncias pesticidamente ativas, tais como, por exemplo, inseticidas, atrativos, esterilizantes, acaricidas, nematicidas, 5 herbicidas, fungicidas, e com protetores, fertilizantes e/ou reguladores de crescimento, por exemplo, como uma pré-mistura/mistura pronta.

As classificações de fungicidas são bem conhecidas na técnica e incluem as classificações pelo FRAC (Fungicide 10 Resistance Action Committee). Fungicidas que podem, opcionalmente, ser misturados, mas não estão limitados a, carbamatos de metil benzimidazol, tais como benzimidazóis e tiofanatos; dicarboximidas; inibidores de demetilação, tais como imidazóis, piperazinas, piridinas, pirimidinas, e 15 triazóis; fenilamidas, tais como acilaninas, oxazolidinonas, e butirolactonas; aminas, tais como morfolinas, piperidinas, e espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidróxi-(2-amino-)pirimidinas; anilino-pirimidinas; N-fenil carbamatos; inibidores externos de quinona; fenilpirróis; 20 quinolinas; hidrocarbonetos aromáticos; heteroaromáticos; inibidores de biossíntese de melanina redutase; inibidores de biossíntese de malanina desidratase; hidroxianilidas (classe III SBI), tal como fenchexamida; classe IV SBI, tais

como tiocarbamatos e alilaminas; polioxinas; feniluréias; inibores internos de quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopiranurônico; antibiótico de hexopiranosila; antibiótico de glucopiranosila; antibiótico de glucopiranosila; cianoacetamidooximas; carbamatos; desacoplador de fosforilação oxidativa; compostos organo estanho; ácidos carboxílicos; heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalâmicos; benzotriazinas; benzenesulfonamidas; piridazinonas; amidas de ácido carboxílico; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; benzo-tiadiazol BTH; benzisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenona; acilpicolida; compostos inorgânicos, tais como sais de cobre e enxofre; ditiocarbamatos e relacionados; ftalimidas; cloronitrilas; sulfamidas; guanidinas; triazinas; quinonas. Outros fungicidas que podem, opcionalmente, ser misturados também podem ser das classes dos compostos descritos nas Patentes US nºs 7,001,903 e 7,420,062.

Os herbicidas que são conhecidos da literatura e classificados pelo HRAC (Herbicide Resistance Action Committee) e podem ser combinados com os compostos da invenção, são, por exemplo: ariloxifenóxi-propionato; cicloexanediona; fenilpirazolina; sulfoniluréia; imidazolinona, tal como imazapic e imazetapir;

triazolopirimidina; pyrimidinil(tio)benzoato; sulfonilamino carbonil-triazolinona; triazina, tal como atrazina; triazinona; triazolinona; uracila; piridazinona; fenilcarbamato; uréia; amida; nitrila; benzotiadiazinona; fenil-5 piridazina; bipiridílio, tal como paraquat; difeniléter; N-fenilftalimida; tiadiazol; tiadiazol; triazolinona; oxazolidinodiona; pirimidindiona; piridazinona; piridinocarboxamida; tricetona; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolidinona; uréia, tal como linuron; difeniléter; 10 glicina, tal como glifosato; ácido fosfínico, tal como glufosinato-amônio; carbamato; dinitroanilina, tal como pendimetalina; fosforoamidato; piridina; benzamida; ácido bezóico; cloroacetamida; metolaclor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitrila; benzamida; 15 triazolocarboxamida; quinolina de ácido carboxílico; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforoditioato; benzofurano; ácido cloro-carbônico; ácido fenóxi-carboxílico, tal como 2,4-D; ácido benzóico, tal como dicamba; ácido piridino carboxílico, tal como clopiralid, triclopir, fluroxipir e 20 picloram; ácido quinolino carboxílico; semicarbazona ftalamato; ácido qrilaminopropiônico; ácido qrilaminopropiônico; organoarsenical. Outros herbicidas que podem, opcionalmente, ser misturados são os compostos descritos nas Patentes US nº 7,432,226, 7,012,041, e

7,365,082. Protetores herbicidas apropriados incluem, mas não estão limitados a, benoxacor, cloquintocet, ciometrinila, ciprosulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, 5 furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anidrido naftálico e oxabetrinil.

Os bactericidas incluem, mas não estão limitados a, bronopol, diclorofeno, nitrapirina, níquel dimetilditiocarbamato, casugamicina, octilinona, ácido 10 furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomicina, tecloftalam, sulfato de cobre e outras preparações de cobre.

Os inseticidas/acaricidas/nematicidas incluem os compostos mencionados nas Patentes US nºs 7,420,062 e 15 7,001,903, na publicação de Patente US 2008/0234331, na literatura conhecida dos versados na técnica e os compostos classificados pelo IRAC (Insecticide Resistance Action Committee). Exemplos de inseticidas/acaricidas/nematicidas incluem, mas não estão limitados a, carbamatos; triazemato; 20 organofosfatos; ciclodieno organocloros; fenilpirazóis; DDT; metoxiclor; piretróides; piretrinas; neonicotinóides; nicotina; bensultap; cloridrato de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas e milbemicinas; análogos de hormônios juvenis; fenoxicarb; fenoxicarb;

haletos de alquila; cloropicrina; fluoreto de sulfurila; criolita; pimetrozina; flonicamid; clofentezina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafentiuron; miticidas de organo estanho; propargita; tetradifon; 5 clorfenapir; DNOC; benzoiluréias; buprofezin; ciromazina; diacilidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnon; acequinocila; fluacripirim; acaricidas METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados de ácido tetrônico; fosfeto de alumínio; cianeto; fosfina; bifenazato; 10 fluoroacetato; inibidores de monooxigenase dependentes de P450; inibidores de esterase; diamidas; benzoximato; quinometionat; dicofol; piridalila; bórax; tártaro emético; fumigantes, tais como brometo de metila; ditera; clandosan; sincocin.

15 Os compostos da invenção podem ser formulados de várias formas, dependendo dos parâmetros biológicos prevalentes e/ou dos parâmetros químico-físicos. Exemplos de formulações possíveis são: pós umectáveis (WP), pós solúveis em água (SP), concentrados solúveis em água, 20 concentrados emulsificáveis (EC), emulsões (EW), tal como óleo-em-água e água-em-óleo, soluções pulverizáveis, concentrados em suspensão (SC), dispersões em uma base de óleo ou água, soluções que são miscíveis com óleo, suspensões em cápsula (CS), polvilhos (DP), produtos de

adubo de semente, grânulos para difusão e aplicação ao solo, grânulos (GR) na forma de microgrânulos, grânulos de pulverização, grânulos revestidos e grânulos de adsorção, grânulos dispersíveis em água (WG), grânulos solúveis em 5 água (SG), formulações ULV, microcápsulas e ceras.

As formulações acima mencionadas podem ser preparadas de um modo conhecido, por exemplo, miturando os compostos ativos com pelo menos um solvente ou diluente, emulsificante, dispersante e/ou aglutinante ou fixador, 10 repelente de água e, opcionalmente, um ou mais de um dessecante, estabilizador de UV, um colorante, um pigmento e outros auxiliares de processamento.

Estes tipos de formulações individuais são conhecidos em princípio e descritos, por exemplo, em: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], Volume 7, C. Hauser Verlag, Munique, 4^a Edição 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3^a Ed. 1979, G. Goodwin Ltd. Londres.

20 Os auxiliares de formulação necessários, tais como materiais inertes, tensoativos, solventes e outros aditivos são também conhecidos e descritos, por exemplo, em: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2^a Ed., Darland Books, Caldwell NJ. ; H.v.

Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2^a Ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2^a Ed., Interscience, N. Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood NJ.; Sisley e Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzfächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], 10 Volume 7, C. Hauser Verlag, Munique, 4^a Ed. 1986.

Pós umectáveis são preparações que são dispersíveis uniformemente em água e que, além dos compostos da invenção, também compreendem tensoativos iônicos e/ou não iônicos (umidificantes, dispersantes), por exemplo, 15 alquilfenóis polioxietilados, alcoóis graxos polioxietilados, aminas graxas polioxietiladas, sulfatos de éter de poliglicol de álcool graxo, alcanosulfonatos ou alquilbenzenosulfonatos, lignossulfonato de sódio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sódio, dibutilnaftaleno sulfonato de sódio ou então oleoilmetiltaurinato de sódio, 20 além de uma substância inerte ou diluente. Para preparar os pós umectáveis, os compostos da invenção são, por exemplo, finamente moídos em aparelhos convencionais tais como moinhos de martelo, moinhos de sopro e moinhos de jato de

ar e misturados com os auxiliares de formulação, tanto concomitantemente ou depois.

Os concentrados emulsificáceis são preparados, por exemplo, dissolvendo os compostos da invenção em um solvente orgânico, por exemplo, butanol, cicloexanona, dimetilformamida, xileno ou então aromáticos em alta ebulação ou hidrocarbonetos ou mistura destes, com adição de um ou mais tensoativos iônicos e/ou não iônicos (emulsificantes). Emulsificantes que podem ser usados são, por exemplo, sais de cálcio de ácidos alquilaril sulfônicos, tal como dodecilbenzenosulfonato de cálcio, ou emulsificantes não iônicos, tais como ésteres de poliglicol de ácido graxo, éteres de poliglicol alquilárlicos, éteres de poliglicol de álcool graxo, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poliéteres de alquila, ésteres de sorbitano, tais como ésteres de ácido graxo de sorbitano, ou ésteres de polioxietileno sorbitano, tal como ésteres de ácido graxo de polioxietileno sorbitano.

Os polvilhos são obtidos pela moagem da substância ativa com substâncias sólidas finamente divididas, por exemplo, talco ou argilas naturais, tais como caulim, bentonita ou pirofilita, ou terra diatomácea.

Os concentrados de suspensão podem ser com base em água ou em óleo. Eles podem ser preparados, por exemplo,

por moagem úmida por meio de moinhos de esferas disponíveis comercialmente, se apropriado com adição de tensoativos, como já foram mencionados acima, por exemplo, no caso de outros tipos de formulação.

5 As emulsões, por exemplo, emulsões óleo-em-água (EW), podem ser preparadas por meio de agitadores, moinhos de colóides e/ou misturas estáticas usando solventes orgânicos aquosos e, se apropriado, tensoativos como aqueles que já foram mencionados acima, por exemplo, no caso de outros
10 tipos de formulação.

Os grânulos podem ser preparados tanto tanto pela pulverização dos compostos da invenção sobre material de adsorção inerte granulado ou pela aplicação dos concentrados de substâncias ativas sobre a superfície de veículos, tais como areia, caolinitas ou de material inerte granulado, por meio de aglutinantes, por exemplo, álcool polivinílico, poliacrilato de sódio ou alternativamente óleos minerais. As substâncias ativas apropriadas também podem ser granuladas no modo que é convencional para a
15 produção de grânulos fertilizantes, se desejado, em uma mistura com fertilizantes.
20

Os grânulos dispersíveis em água são preparados, via de regra, pelos processos comuns, tais como secagem por pulverização, granulação em leito fluidizado, granulação a

disco, mistura em misturadores de alta velocidade e extrusão sem material inerte sólido. Para preparar os grânulos de disco, de leito fluidizado, de extrusão e de pulverização, ver, por exemplo, os processos em "Spray-Drying Handbook" 3^a ed. 1979, G. Goodwin Ltd., Londres; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 e seguintes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5^a Ed., McGraw-Hill, New York 1973, p. 8-57.

Em geral, as preparações agroquímicas compreendem uma faixa selecionada do grupo consistindo de cerca de 0,1 a cerca de 99% em peso e cerca de 0,1 a cerca de 95% em peso, de compostos da invenção.

A concentração dos compostos da invenção em pó umectável é, por exemplo, cerca de 10 a cerca de 90% em peso, o restante a 100% em peso sendo composto de componentes comuns da formulação. No caso de concentrados emulsificáveis, a concentração de compostos da invenção pode corresponder a uma faixa do grupo consistindo de cerca de 1% a cerca de 90%, e cerca de 5% a cerca de 80% em peso.

As formulações na forma de polvilhos usualmente compreendem uma faixa selecionada do grupo consistindo de cerca de 1% a cerca de 30%, e cerca de 5% a cerca de 20% em peso de compostos da invenção. As soluções pulverizáveis compreendem uma faixa selecionada do grupo consistindo de

cerca de 0,05% a cerca de 80%, e cerca de 2% a cerca de 50% em peso de compostos da invenção. No caso dos grânulos dispersíveis em água, o teor dos compostos da invenção depende parcialmente se os compostos da invenção estão na forma líquida ou sólida e em quais auxiliares de granulação, cargas e semelhantes estão sendo usados. Os grânulos dispersíveis em água, por exemplo, compreendem uma faixa selecionada do grupo consistindo de entre cerca de 1 e cerca de 95%, e entre cerca de 10% e cerca de 80% em peso.

Além disso, as formulações dos compostos da invenção mencionada compreendem, se apropriado, os adesivos, molhantes, dispersantes, emulsificantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelamento, solventes, cargas, veículos, colorantes, antiespumantes, inibidores de evaporação, reguladores de pH e reguladores da viscosidade que são convencionais em cada caso.

As misturas, de acordo com a invenção, podem ser aplicadas através do solo, tanto em pré caráter de urgência ou pós caráter de urgência. As misturas de acordo com a invenção também podem ser aplicadas através das folhas. As misturas de acordo com a invenção podem ser empregadas para adubo de sementes. É também possível aplicar as misturas de acordo com a invenção através de um sistema de irrigação,

por exemplo, através da água para irrigação.

Quando usados como inseticidas, os compostos ativos de acordo com a invenção podem, além disso, estar presentes em suas formulações comercialmente disponíveis e nas formas de uso, preparadas a partir destas formulações, como uma mistura com sinergistas. Os sinergistas são compostos que aumentam a ação dos compostos ativos, sem ser necessário que o agente sinergístico adicionado seja ativo por si mesmo.

Quando usados como inseticidas, os compostos ativos de acordo com a invenção podem, além disso, estar presentes em suas formulações comercialmente disponíveis e nas formas de uso, preparadas a partir destas formulações, como uma mistura com inibidores que reduzem a degradação do composto ativo após uso no ambiente de plantas, sobre a superfície de partes de plantas ou em tecidos de plantas.

O teor de composto ativo das formas de uso preparadas a partir das formulações comercialmente disponíveis pode variar dentro de amplos limites. A concentração de composto ativo das formas de uso pode ser de 0,00000001 a 95% em peso de composto ativo, preferivelmente entre 0,00001 e 1% em peso.

Todas as plantas e partes de plantas podem ser tratadas de acordo com a invenção. Plantas devem ser

entendidas como significando, no presente contexto, todas as plantas e populações de plantas, tais como plantas selvagens ou plantas de cultivo (incluindo plantas de cultivo de ocorrência natural). As plantas de cultivo são 5 as plantas obtidas pelo cruzamento convencional de plantas e métodos de otimização, ou por métodos biotecnológicos e de engenharia genética, ou por combinações destes métodos, que incluem plantas transgênicas e cultivares de plantas protegíveis ou não protegíveis pelos direitos dos 10 criadores. Partes de plantas devem ser entendidas como significando todas as partes e órgãos de plantas acima e abaixo da terra, tal como broto, folha, flor e raiz, exemplos que podem ser mencionados sendo folhas, hastes, talos, troncos, flores, corpos de frutos, sementes, raízes, 15 tubérculos e rizomas. As partes das plantas também incluem material colhido, e material de propagação vegetativo e gerador, por exemplo, mudas, tubérculos, rizomas, galhos e sementes.

O tratamento de plantas e partes das plantas, de 20 acordo com a invenção, com os compostos ativos é realizado diretamente ou deixando os compostos agirem nos arredores, habitat ou espaço de armazenamento pelos métodos de tratamento comuns, por exemplo, por imersão, pulverização, evaporação, nebulização, difusão, pintura, injeção e, no

caso de material de propagação, em particular no caso de sementes, também pela aplicação de um ou mais revestimentos.

Os compostos ativos de acordo com a invenção são particularmente apropriados para tratar semente. Uma grande parte do dano às plantas de cultivo que é causado por pragas ocorre tão logo quando a semente é atacada durante armazenamento e após a semente ser introduzida no solo, durante e imediatamente após a germinação das plantas. Esta fase é particularmente crítica, uma vez que as raízes e brotos da planta em crescimento são particularmente sensíveis e mesmo o menor dano pode levar à morte de toda a planta. Proteger a semente e a planta em germinação pelo uso de compostos ativos apropriados é, portanto, de interesse particularmente grande.

O controle de pragas pelo tratamento das sementes de plantas é conhecido a muito tempo e é o objeto de melhorias contínuas. No entanto, o tratamento de sementes acarreta uma série de problemas que não podem ser sempre resolvidos de um modo satisfatório. Assim, é desejável desenvolver métodos para proteger a semente e a planta em germinação que dispensem com a aplicação adicional de agentes de proteção de cultivo após semeadura ou após o aparecimento das plantas. Além disso, é desejável otimizar a quantidade

de composto ativo empregada, de tal modo a fornecer proteção máxima para a semente e a planta em germinação do ataque por pragas, mas sem danificar a planta por si mesma pelo composto ativo empregado. Em particular, métodos para o tratamento de semente também devem levar em consideração as propriedades inseticidas intrínsecas de plantas transgênicas a fim de obter uma proteção ótima da semente e da planta em germinação com um mínimo de agentes de proteção de cultivo sendo empregados.

A presente invenção, portanto, também se refere a um método para a proteção de semente e de plantas em germinação de ataque por pragas, pelo tratamento da semente com um composto ativo de acordo com a invenção. A invenção, do mesmo modo, se refere ao uso dos compostos ativos de acordo com a invenção para o tratamento de semente para proteger a semente e a planta resultante de pragas. Além disso, a invenção se refere a uma semente que foi tratada com um composto ativo de acordo com a invenção de modo a fornecer proteção contra pragas.

Uma das vantagens da presente invenção é que as propriedades sistêmicas particulares dos compostos ativos de acordo com a invenção significam que o tratamento da semente com estes compostos ativos não somente protege a semente por si só, mas também as plantas resultantes após o

aparecimento, contra pragas. Deste modo, o tratamento imediato da cultura na época da semeadura ou pouco depois pode ser dispensado.

Além disso, deve ser considerado como vantajoso que os 5 compostos ativos de acordo com a invenção também podem ser empregados em particular em semente transgênica, as plantas decorrentes da semente sendo capazes de expressar uma proteína direcionada contra pragas. Tratando tal semente com os compostos ativos de acordo com a invenção, certas 10 pragas podem ser controladas simplesmente pela expressão, por exemplo, da proteína inseticida, e adicionalmente ser protegida pelos compostos ativos de acordo com a invenção contra dano.

Os compostos ativos de acordo com a invenção são 15 apropriados para proteger a semente de qualquer variedade de planta como já mencionado acima, que é empregada na agricultura, em estufa, em florestas, ou em horticultura. Em particular, isto toma a forma de semente de milho, amendoim, canola, semente de óleo de colza, papoula, 20 feijões, algodão, beterraba (por exemplo, açúcar de beterraba e beterraba de forragem), arroz, sorgo e painço, trigo, cevada, aveia, centeio, girassol, tabaco, batatas ou vegetais (por exemplo, plantas de tomates, de repolho). Os compostos ativos de acordo com a invenção são, do mesmo

modo, apropriados para tratar a semente de plantas frutíferas e vegetais como já mencionado acima. O tratamento de semente de milho, feijões, algodão, trigo e canola ou colza é de particular importância.

5 Como já mencionado acima, o tratamento de semente transgênica com um composto ativo de acordo com a invenção também é de particular importância. Isto toma a forma de sementes de plantas que, via de regra, compreendem pelo menos um gene heterólogo que governa a expressão de um polipeptídeo com propriedades inseticidas particulares.

10 Neste contexto, os genes heterólogos na semente transgênica podem ser derivados de microorganismos tais como *Bacillus*, *Rhizobium*, *Pseudomonas*, *Serratia*, *Trichoderma*, *Clavibacter*, *Glomus* ou *Gliocladium*. A presente invenção é apropriada

15 para o tratamento de semente transgênica que compreende pelo menos um gene heterólogo originado de *Bacillus sp.* e cujo produto de gene mostra atividade contra a broca de milho européia e/ou verme da raiz de milho.

 No contexto da presente invenção, o composto ativo de

20 acordo com a invenção é aplicado à semente tanto sozinho ou em uma formulação apropriada. De preferência, a semente é tratada em um estado que esteja estável o bastante para impedir dano durante o tratamento. Em geral, a semente pode ser tratada em qualquer momento entre a colheita e a

semeadura. A semente usada é geralmente separada da planta e está livre de sabugos, cascas, talos, revestimentos, pelos ou polpa dos frutos.

Ao tratar a semente, deve ser geralmente tomado
5 cuidado para que a quantidade do composto ativo de acordo com a invenção aplicada à semente e/ou a quantidade de outros aditivos seja escolhida de uma forma que a germinação da semente não seja adversamente afetada, ou que a planta resultante não seja danificada. Isto se deve ter
10 em mente, em particular no caso de compostos ativos que podem ter efeitos fitotóxicos em certas taxas de aplicação.

Como já mencionado acima, é possível tratar todas as plantas e suas partes de acordo com a invenção. Em uma modalidade, espécie de plantas do tipo selvagem e
15 cultivares de plantas, ou as obtidas por métodos de cruzamento biológico convencionais, tal como cruzamento ou fusão de protoplasto, e partes das mesmas, são tratadas. Em outra modalidade, plantas e cultivares de plantas transgênicas, obtidos por métodos de engenharia genética,
20 se apropriado em combinação com métodos convencionais, e partes dos mesmos são tratados. Ainda em outra modalidade, plantas de cultivares de plantas que são, em cada caso, comercialmente disponíveis ou em uso são tratadas de acordo com a invenção. Os cultivares de plantas devem ser

entendidos como significando plantas tendo novas propriedades ("peculiaridades") que são obtidas por cruzamento conventional, por mutagênese ou por técnicas de DNA recombinante. Estes podem ser cultivares, bio- ou 5 genotipos.

Dependendo da espécie de planta ou cultivares de plantas, sua localização e condições de crescimento (solos, clima, período de vegetação, dieta), o tratamento, de acordo com a invenção, também pode resultar em efeitos 10 sinergísticos. Assim, é possível, por exemplo, obter os efeitos de taxas de aplicação reduzidas, ampliando o espectro de atividade, um aumento na atividade dos compostos ativos e composições que podem ser usadas de acordo com a invenção, melhor crescimento da planta, 15 tolerância aumentada para temperaturas altas ou baixas, tolerância aumentada à seca ou alto teor de sal no solo, desempenho de florescimento aumentado, colheita mais fácil, maturação acelerada, rendimentos mais altos de colheita, qualidade mais alta e/ou um valor nutricional mais alto dos 20 produtos colhidos, melhor estabilidade em armazenamento e/ou processabilidade dos produtos colhidos.

As plantas transgênicas ou cultivares de plantas (obtidos por engenharia genética) que, de preferência, devem ser tratados de acordo com a invenção incluem todas

as plantas que, em virtude de modificação genética, receberam material genético que transmitiu peculiaridades vantajosas particularmente úteis a estas plantas. Exemplos de tais particularidades são o melhor crescimento da planta, tolerância aumentada a temperaturas altas ou baixas, tolerância aumentada à seca ou alto teor de sal no solo, desempenho de florescimento aumentado, maturação acelerada, rendimentos de colheita mais altos, qualidade mais alta e/ou um valor nutricional maior dos produtos colhidos, melhor estabilidade em armazenamento e/ou processabilidade dos produtos colhidos. Exemplos adicionais e particularmente enfatizados de tais particularidades são uma melhor defesa das plantas contra pragas de animal e microbianas, tais como insetos, ácaros, fungos fitopatogênicos, bactérias e/ou vírus, e também tolerância aumentada das plantas a certos compostos herbicidamente ativos. Exemplos de plantas transgênicas que podem ser mencionadas são as plantas de cultivo importante, tais como cereais (trigo, arroz), milho, feijões, batatas, beterraba, tomates, ervilhas e outras variedades de vegetais, algodão, tabaco, colza e também plantas frutíferas (com as frutas maçãs, peras, frutas cítricas e uvas), e ênfase particular é dado a milho, feijões, batatas, algodão, tabaco e colza. As particularidades incluem, mas não estão limitadas a,

defesa aumentada das plantas contra insetos, aracnídeos, nematóides e lesmas e caracóis em virtude de toxinas formadas nas plantas, e aquelas formadas no material genético de *Bacillus thuringiensis* (por exemplo pelos genes CryIA(a), CryIA(b), CryIA(c), CryIIA, CryIIIA, CryIIIB2, Cry9c, Cry2Ab, Cry3Bb e CryIF e também combinações dos mesmos) (referidas abaixo como "plantas Bt"). As particularidades também incluem, mas não estão limitadas a, defesa aumentada das plantas contra fungos, bactérias e vírus por resistência sistêmica adquirida (SAR), genes de sistemina, fitoalexinas, elicitores e de resistência e proteínas e toxinas correspondentemente expressas. As particularidades incluem ainda, mas não estão limitadas a, tolerância aumentada das plantas a certos compostos herbicidamente ativos, por exemplo, imidazolinonas, sulfoniluréias, glifosato ou fosfinotricina (por exemplo o gene "PAT"). Os genes que conferem as particularidades desejadas em questão também podem estar presentes em combinação um com o outro nas plantas transgênicas. Exemplos de "plantas Bt" que podem ser mencionadas são variedades de milho, variedades de algodão, variedades de soja, e variedades de batata que são vendidas sob as marcas registradas YIELD GARD® (tais como milho, algodão, feijão), KnockOut® (por exemplo, milho), StarLink®

(por exemplo, milho), Bollgard® (algodão), Nucotn® (algodão) e NewLeaf® (batata). Exemplos de plantas tolerantes a herbicida que podem ser mencionadas são variedades de milho, variedades de algodão e variedades de feijão que são vendidas sob os nomes de marca Roundup Ready® (tolerância a glifosato, por exemplo, milho, algodão, feijão), Liberty Link® (tolerância a fosfinotricina, por exemplo, colza), IMI® (tolerância a imidazolinonas) e STS® (tolerância a sulfoniluréias, por exemplo, milho). Plantas resistentes a herbicida (plantas cruzadas de um modo convencional para tolerância herbicida) incluem as variedades vendidas sob o nome Clearfield® (por exemplo, milho).

No campo de inseticidas domésticos, os compostos ativos de acordo com a invenção são usados sozinhos ou em combinação com outros compostos ativos apropriados, tais como ésteres fosfóricos, carbamatos, piretróides, neonicotinóides, reguladores de crescimento ou compostos ativos de outras classes conhecidas de inseticidas.

Além disso, verificou-se que os compostos ativos de acordo com a invenção também têm uma forte ação inseticida contra insetos que destróem materiais industriais.

Os seguintes insetos podem ser mencionados como exemplos, mas sem qualquer limitação: besouros,

himenópteros, cupins e insetos sem asas.

Os materiais industriais na presente conexão devem ser entendidos como significando materiais não vivos, tais como, de preferência, plásticos, adesivos, colas, papéis e 5 cartolinhas, couro, madeira e produtos de madeira processados e composições de revestimento.

Os compostos ativos de acordo com a invenção são usados em aerossóis, produtos de pulverização sem pressão, por exemplo, pulverizadores por atomização e por bomba, 10 sistemas de nebulização automáticos, nebulizadores, espumas, géis, produtos evaporadores com comprimidos evaporadores feitos de celulose ou polímero, evaporadores líquidos, evaporadores de gel e de membrana, evaporadores acionados por propelente, sistemas de evaporação sem 15 energia ou passivos, papéis com traças, bolsas com traças e géis com traças, como grânulos ou polvilhos, em iscas para aspersão em estações de iscas.

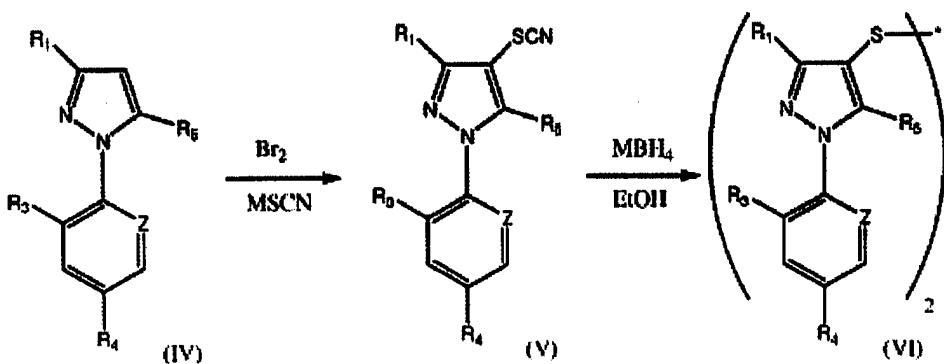
Os compostos de fórmulas (I), (II), e (III) podem ser preparados pela aplicação ou adaptação de métodos 20 conhecidos (isto é, métodos até agora usados ou descritos na literatura química) ou métodos descritos, por exemplo, em uma ou mais das Patentes US nº 6,350,771, 6,750,230, 5,232,940, WO 01/32663, e EP 780 378 (Patente US nº 5,817,688). Será apreciado pelos versados na técnica que

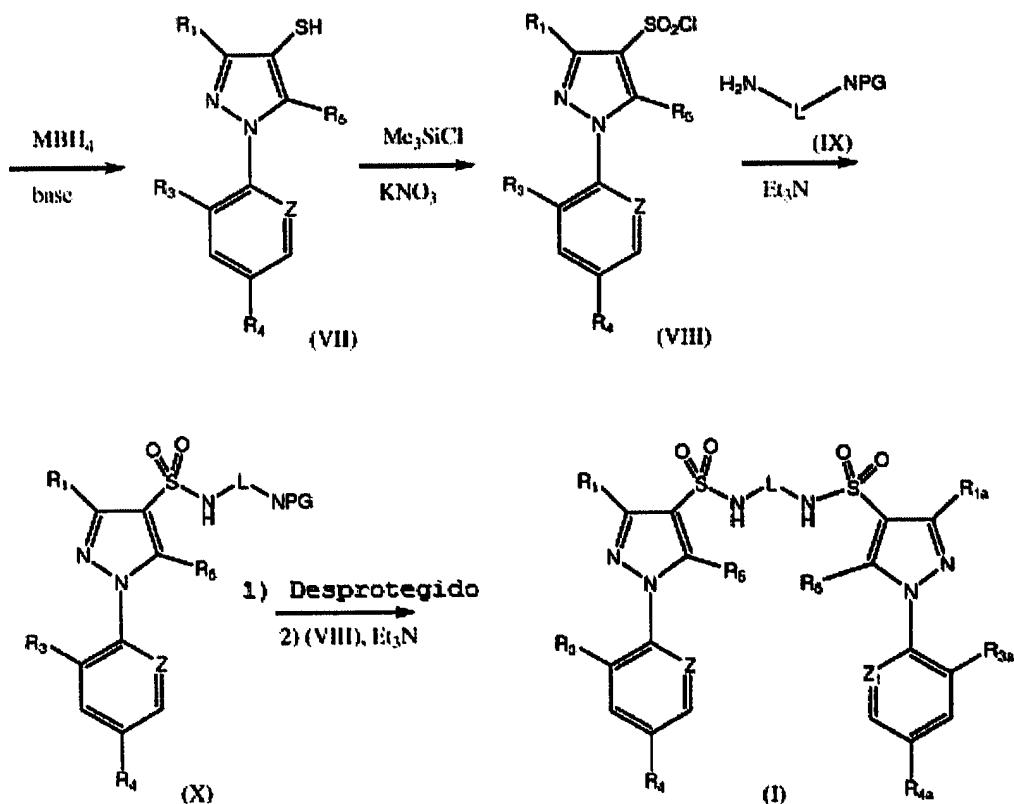
outros métodos que são descritos nas referências citadas no presente também podem ser empregados. Também será apreciado pelos versados que a ordem das etapas sintéticas empregadas pode variar e dependerá, entre outros, de fatores tais como 5 a natureza de outros grupos funcionais presentes em um substrato particular, da disponibilidade de intermediários chave, e a estratégia do grupo de proteção (se alguma) a ser adotada (ver, por exemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis (3^a Edição)", Greene e Wuts, ed., Wiley- 10 Interscience, (1999). Claramente, tais fatores também influenciarão na escolha de reagentes para uso nas ditas etapas sintéticas.

A invenção é ainda descrita pelos seguintes exemplos não limitantes que ainda ilustram a invenção, e não são 15 pretendidos, nem devem ser interpretados para limitar o escopo da invenção.

Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados de acordo com, por exemplo, os processos descritos no Esquema 1. Derivados de pirazol tal como (IV), exemplos dos quais 20 são divulgados em EP 0 295 117, podem ser tratados com bromo seguidos por um tiocianato de metal. A redução de tiocianato pode ocorrer na presença de uma base, tal como um boroidreto de metal em um solvente alcoólico para gerar dissulfeto (VI). Exposição adicional do dissulfeto a um

boroidreto de metal pode fornecer o tiol (VII). A oxidação do tiol para obter o cloreto de sulfonila pode ser alcançada usando, por exemplo, cloreto de trimetilsilila e um nitrato de metal alcalino tal como nitrato de potássio (ver, por exemplo, *Journal of Organic Chemistry* 2007, 72, 5 5847 e referências citadas no mesmo). Alternativamente, cloreto de sulfurila pode ser usado no lugar de cloreto de trimetilsilila para a etapa de oxidação. O cloreto de sulfonila resultante pode então ser acoplado com um ligante (IX) (protegido em uma extremidade e designado como "PG") contendo um grupo amino terminal para fornecer (X). A remoção do grupo de proteção pode gerar a amina livre, que, por sua vez, pode então reagir ainda com um segundo cloreto de sulfonila derivado de um 1-aryl pirazol para gerar o produto dimérico (I).

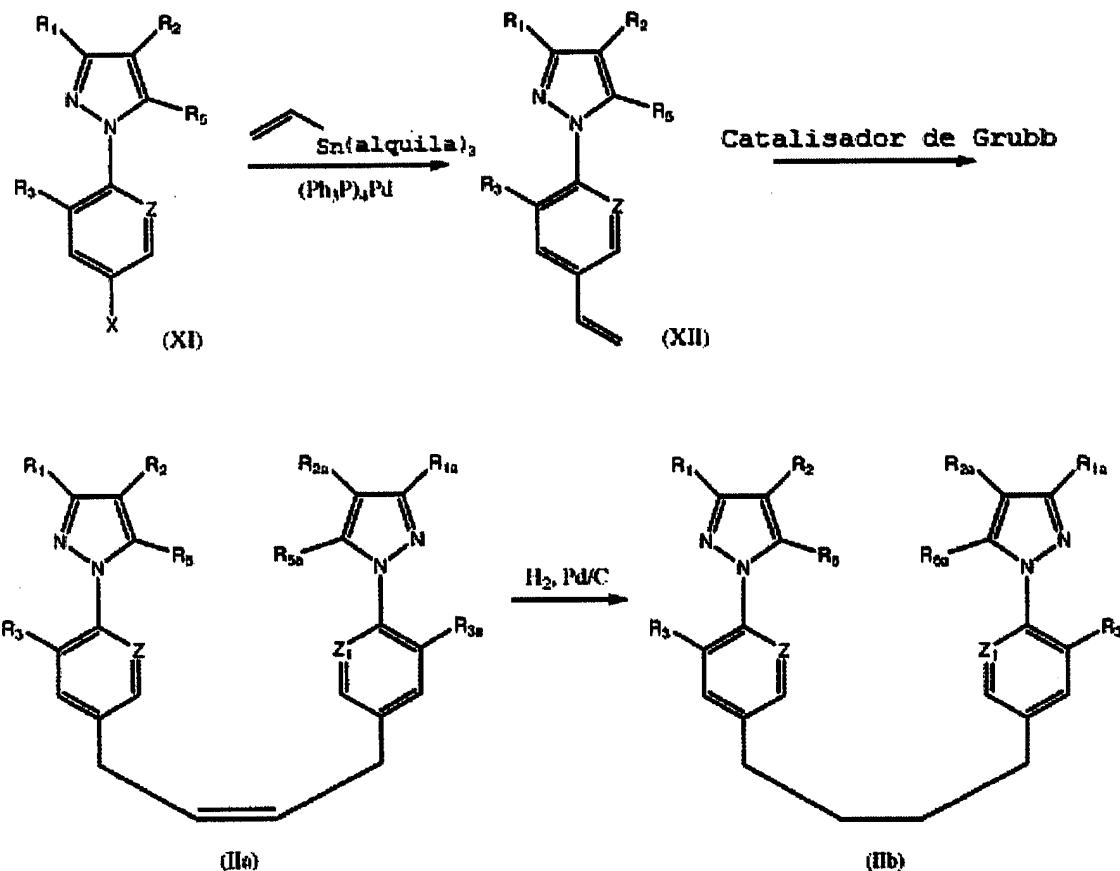




Esquema 1. Síntese dos compostos de fórmula (I)

Os compostos de fórmula (IIa) e (IIb) podem ser preparados de acordo com, por exemplo, os processos descritos no Esquema 2. Derivados de 1-arylpirazol, tal como (XI), que são descritos, por exemplo, em EP-A-234,119, podem ser tratados com viniltributilestanho na presença de um catalisador tal como tetracis(trifenilfosfino)paládio para gerar os derivados de estirila (XII). Esta transformação é reconhecida na técnica como o acoplamento de Stille, um resumo da mesma é encontrado em "Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions", F. Diederich e P.J. Stang, Wiley-VCH (1998). O catalisador de Grubbs (vide

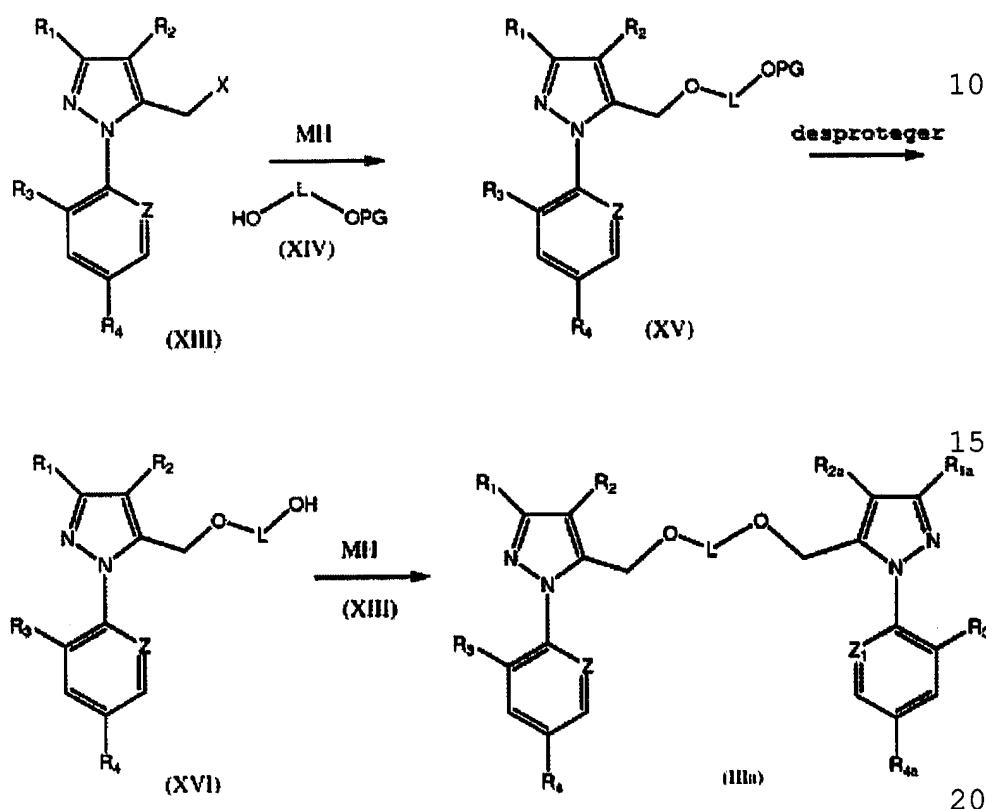
supra) pode ser usado, por exemplo, para gerar um dímero contendo um segundo arilpirazol, tal como (IIa). A redução opcional da olefina pode ser obtida através de hidrogenação, por exemplo, para fornecer um ligante saturado como em (IIb).



Esquema 2. Síntese de compostos de fórmulas (IIa) e (IIb).

Os compostos de fórmula (III) podem ser preparados de acordo com, por exemplo, os processos descritos nos Esquemas 3-5. Derivados de halometil pirazol tal como (XIII) podem servir como um ponto de partida, e são divulgados no pedido US 11//825,050 (Esquema 3). O

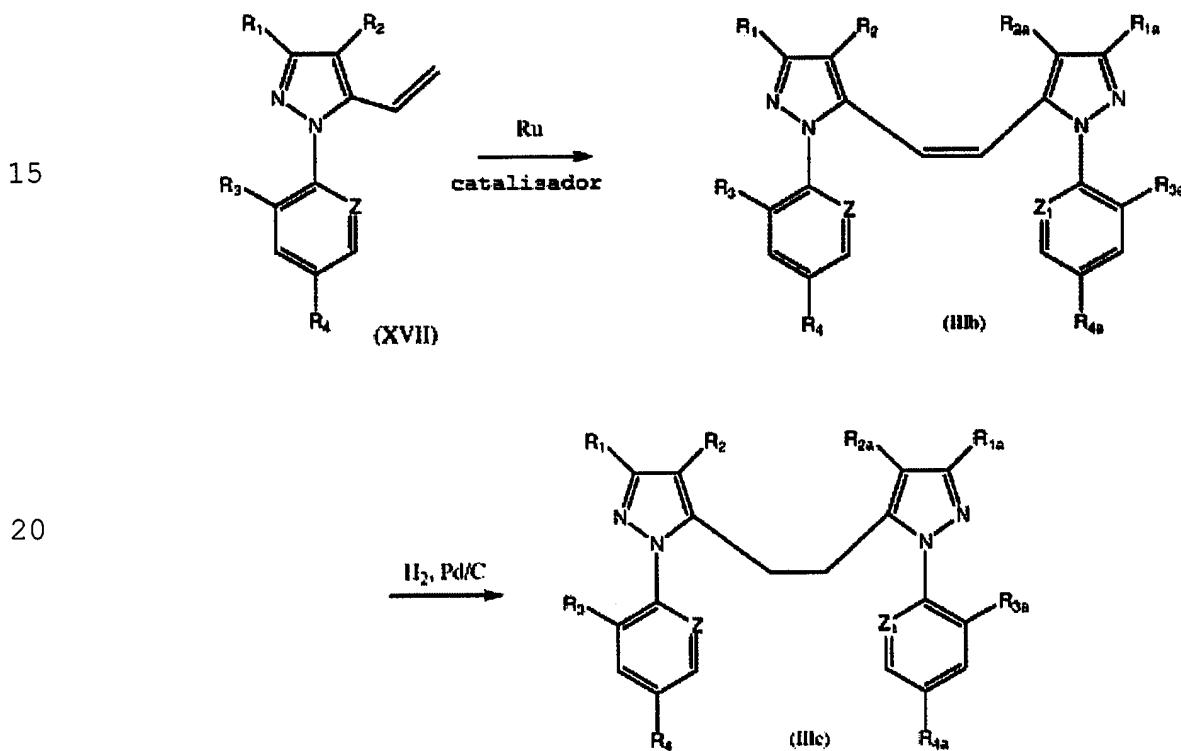
tratamento de um ligante (XIV) (protegido em uma extremidade e designado como "PG") contendo um grupo hidroxila terminal com uma base, tal como um haleto de metal, pode ser seguido pelo tratamento com (XIII). A 5 remoção do grupo de proteção pode gerar o álcool livre (XVI), que pode então reagir ainda com uma base, tal como um hidreto de metal, seguido por uma segunda molécula de halometil pirazol para gerar o produto dimérico (IIIa).



Esquema 3. Síntese dos compostos de fórmula (III) tendo ligantes contendo oxigênio.

Derivados de 5-vinil pirazol tal como (XVII), também divulgados no pedido US 11//825,050, podem servir como

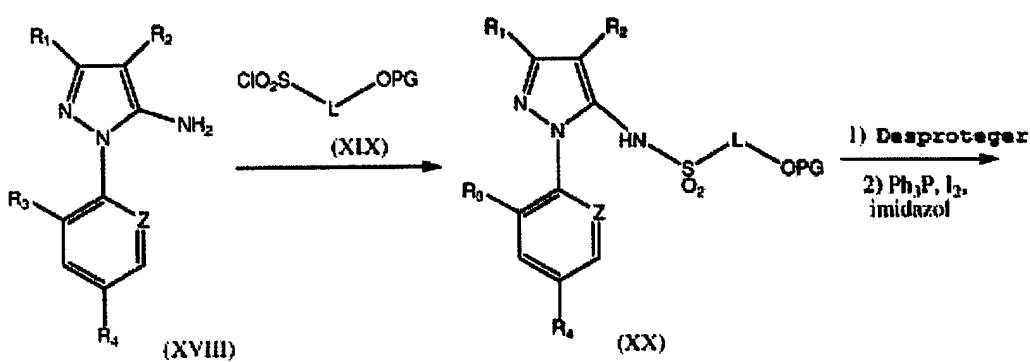
substratos para a síntese dos compostos de fórmula (III) contendo um ligante de carbono (Esquema 4). O tratamento de (XVII) com um reagente de transposição com base em rutênio tal como benzilideno[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazo 5 lidinilideno]dicloro(tricicloexilfosfino)rutênio (comumente referido na técnica como "catalisador de Grubbs", ver, por exemplo, *Organic Letters* 2002, 4, 803; 1999, 1, 953 e 1751; e referências citadas no mesmo) pode gerar o produto dimérico (IIIb). A conversão ao derivado saturado pode, 10 opcionalmente, ser obtida através da redução com uma fonte de hidrogênio apropriada para obter o produto dimérico (IIIc).

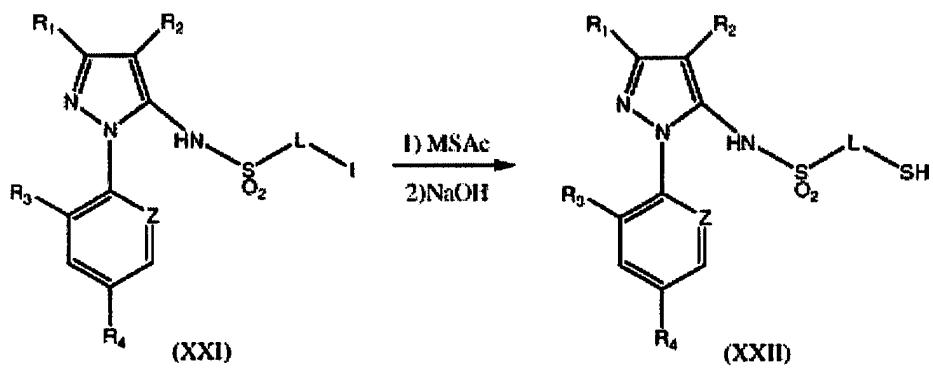


Esquema 4. Síntese dos compostos de fórmula (III) tendo

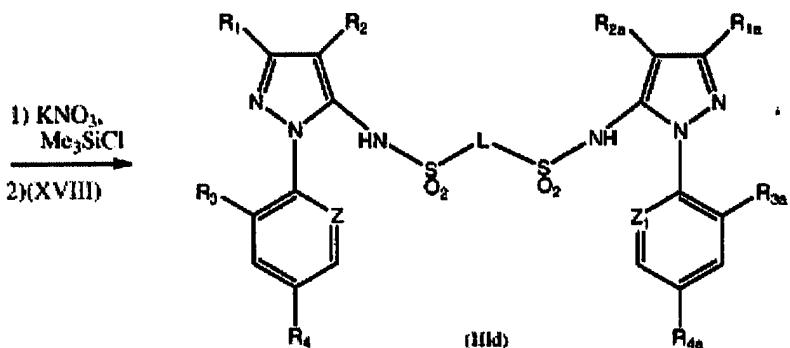
ligantes contendo carbono.

Derivados de 5-amino-pirazol tal como (XVIII), descritos, por exemplo, nas Patentes US nºs 5,232,940 e 6,346,542, podem servir como substratos para a síntese dos 5 compostos de fórmula (III) contendo um ligante com base em amida (Esquema 5). O tratamento de (XVIII) com um ligante apropriadamente protegido contendo um cloreto de sulfonila terminal tal como (XIX) pode gerar uma sulfonamida tal como (XX). Seguindo a remoção do grupo de proteção, conversão do 10 álcool resultante em um haleto pode fornecer (XXI). O deslocamento do haleto pode ser efetuado através de um tioacetato, que pode subsequentemente ser convertido em um tiol livre (XXII). A oxidação para o cloreto de sulfonila pode ser obtida através de um nitrato de metal alcalino na 15 presença de cloreto de trimetilsilila, por exemplo, seguido por tratamento com um segundo 5-amino-pirazol para fornecer o dímero ligado de bis-sulfonamida (IIId).





5



10

Esquema 5. Síntese de compostos de fórmula (III) tendo ligantes contendo uréias.

Os ácidos, bases, aditivos, temperaturas e solventes usados na invenção serão aparentes ao versado na técnica (por exemplo, *Comprehensive Organic Transformations*, R.C. Larock, VCH Publishers (1989); *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry* (5^a Edição), Furniss e col., Longman Scientific & Technical (1989); *Protective Groups in Organic Synthesis* (3^a Edição), Greene & Wuts, Wiley Interscience (1999); *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (6^a Edição), March & Smit, Wiley, (2007); *Advanced Organic Chemistry (Part A -*

Structure and Mechanisms - 4^a Edição), Carey & Sundberg, Springer Science (2000); Advanced Organic Chemistry (Part B - Reaction and Synthesis - 4^a Edição), Carey & Sundberg, Springer Science (2001); Strategic Applications of Named 5 Reactions in Organic Synthesis, Kurti e Czako, Academic Press (2005).

A invenção também é dirigida a um método de tratar um animal (por exemplo, um mamífero ou pássaro) contra infecção ectoparasitárias pela administração de uma 10 quantidade ectoparasiticidamente eficaz da composição da invenção. Os mamíferos que podem ser tratados incluem, mas não estão limitados a, humanos, gatos, cachorros, gado, frangos, vacas, veados, cabras, cavalos, lhamas, porcos, ovelhas e iaques. Em uma modalidade da invenção, os 15 mamíferos tratados são humanos, gatos ou cachorros.

Em outra modalidade para tratamento contra ectoparasitas, o ectoparasita é um ou mais insetos ou aracnídeos, incluindo os dos gêneros *Ctenocephalides*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Boophilus*, *Ambylomma*, 20 *Haemaphysalis*, *Hyalomma*, *Sarcoptes*, *Psoroptes*, *Otodectes*, *Chorioptes*, *Hypoderma*, *Damalinia*, *Linognathus*, *Haematopinus*, *Solenoptes*, *Trichodectes*, e *Felicola*.

Em outra modalidade para o tratamento contra ectoparasitas, o ectoparasita é dos gêneros

Ctenocephalides, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes* e/ou *Boophilus*. Os ectoparasitas tratados incluem, mas não estão limitados a, pulgas, carapatos, ácaros, mosquitos, moscas, piolhos, varejeiras e combinações dos mesmos. Exemplos 5 específicos incluem, mas não estão limitados a, pulgas de gato e cachorro (*Ctenocephalides felis*, *Ctenocephalides* sp. e semelhantes), carapatos (*Rhipicephalus* sp., *Ixodes* sp., *Dermacentor* sp., *Amblyoma* sp. e semelhantes), e ácaros (*Demodex* sp., *Sarcoptes* sp., *Otodectes* sp. e semelhantes), 10 piolhos (*Trichodectes* sp., *Cheyletiella* sp., *Lignonathus* sp., e semelhantes), mosquitos (*Aedes* sp., *Culex* sp., *Anopheles* sp., e semelhantes) e moscas (*Hematobia* sp., *Musca* sp., *Stomoxys* sp., *Dematobia* sp., *Cochliomyia* sp., e semelhantes). Ainda em outra modalidade para o tratamento 15 contra ectoparasitas, o ectoparasita é uma pulga e/ou carapato.

Exemplos adicionais de ectoparasitas incluem, mas não estão limitados, ao gênero de carapato *Boophilus*, especialmente os das espécies *microplus* (carapato de gado), *decoloratus* e *annulatus*; miáse, tal como *Dermatobia hominis* (conhecido como Berne no Brasil) e *Cochliomyia hominivorax* ("greenbottle"); miáse de ovelha, tal como *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (conhecida como varejeira na Austrália, Nova Zelâncio e África do Sul). Moscas

proper, ou seja, aquelas cujo adulto constitui o parasita, tal como *Haematobia irritans* (mosca chifres); piolhos, tal como *Linognathus vitulorum*, etc.; e ácaros, tais como *Sarcoptes scabici* e *Psoroptes ovis*. A lista acima não é exaustiva e outros ectoparasitas são bem conhecidos na técnica como nocivos para animais e humanos. Estes incluem, por exemplo, larvas de dipteros migrantes.

Quando um agente anti-helmíntico é adicionado à composição da invenção, a composição também pode ser usada para tratamento contra endoparasitas, tais como os helmintos selecionados do grupo consistindo de *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Capillaria*, *Cooperia*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Haemonchus*, *Oesophagostumum*, *Ostertagia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, e *Trichostrongylus*.

Em outra modalidade da invenção, os compostos e composições da invenção são apropriados para controlar pragas tais como insetos selecionados do grupo consistindo de *Blatella germanica*, *Heliothis virescens*, *Leptinotarsa decemlineata*, *Tetramorium caespitum* e combinações dos mesmos.

Os nematódeos fitoparasitários incluem, por exemplo, *Anguina* spp., *Aphelenchoides* spp., *Belonoaimus* spp.,

Bursaphelenchus spp., *Ditylenchus dipsaci*, *Globodera* spp.,
Helicocotylenchus spp., *Heterodera* spp., *Longidorus* spp.,
Meloidogyne spp., *Pratylenchus* spp., *Radopholus similis*,
Rotylenchus spp., *Trichodorus* spp., *Tylenchorhynchus* spp.,
5 *Tylenchulus* spp., *Tylenchulus semipenetrans*, *Xiphinema* spp.

Além disso, com ou sem os outros agentes pesticidas adicionados à composição, a invenção também pode ser usada para tratar outras pragas que incluem, mas não estão limitados a pragas: (1) da ordem de Isopoda, por exemplo,
10 *Oniscus asellus*, *Armadillidium vulgare* e *Porcellio scaber*;
(2) da ordem de Diplopoda, por exemplo, *Blaniulus guttulatus*;
(3) da ordem de Chilopoda, por exemplo, *Geophilus carpophagus* e *Scutigera* spp.;
15 (4) da ordem de Symphyla, por exemplo, *Scutigerella immaculata*;
(5) da ordem de Thysanura, por exemplo, *Lepisma saccharina*;
(6) da ordem de Collembola, por exemplo, *Onychiurus armatus*;
20 (7) da ordem de Blattaria, por exemplo, *Blatta orientalis*, *Periplaneta americana*, *Leucophaea maderae* e *Blattella germanica*;
(8) da ordem de Hymenoptera, por exemplo, *Diprion*

spp., *Hoplocampa* spp., *Lasius* spp., *Monomorium pharaonis* e *Vespa* spp.;

(9) da ordem de Siphonaptera, por exemplo, *Xenopsylla cheopis* e *Ceratophyllus* spp.;

5 (10) da ordem de Anoplura (Phtiraptera), por exemplo, *Damalinia* spp., *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Trichodectes* spp.;

(11) da classe de Arachnida, por exemplo, *Acarus siro*, *Aceria sheldoni*, *Aculops* spp., *Aculus* spp., *Amblyomma* spp.,
10 *Argas* spp., *Boophilus* spp., *Brevipalpus* spp., *Bryobia praetiosa*, *Chorioptes* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Eotetranychus* spp., *Epitrimerus pyri*, *Eutetranychus* spp., *Eriophyes* spp., *Hemitarsonemus* spp., *Hyalomma* spp., *Ixodes* spp., *Latrodectus mactans*, *Metatetranychus* spp.,
15 *Oligonychus* spp., *Ornitodoros* spp., *Panonychus* spp., *Phyllocoptrus oleivora*, *Polyphagotarsonemus latus*, *Psoroptes* spp., *Rhipicephalus* spp., *Rhizoglyphus* spp., *Sarcoptes* spp., *Scorpio maurus*, *Stenotarsonemus* spp., *Tarsonemus* spp., *Tetranychus* spp., *Vasates lycopersici*;

20 (12) da classe de Bivalva, por exemplo, *Dreissena* spp.;

(13) da ordem de Coleoptera, por exemplo, *Acanthoscelides obtectus*, *Adoretus* spp., *Agelastica alni*, *Agriotes* spp., *Amphimallon solstitialis*, *Anobium punctatum*,

Anoplophora spp., *Anthonomus* spp., *Anthrenus* spp., *Apogonia* spp., *Atomaria* spp., *Attagenus* spp., *Bruchidius obtectus*, *Bruchus* spp., *Ceuthorhynchus* spp., *Cleonus mendicus*, *Conoderus* spp., *Cosmopolites* spp., *Costelytra zealandica*,
 5 *Curculio* spp., *Cryptorhynchus lapathi*, *Dermestes* spp., *Diabrotica* spp., *Epilachna* spp., *Faustinus cubae*, *Gibbium psylloides*, *Heteronychus arator*, *Hylamorpha elegans*, *Hylotrupes bajulus*, *Hypera postica*, *Hypothenemus* spp., *Lachnosterna consanguinea*, *Leptinotarsa decemlineata*,
 10 *Lissorhoptrus oryzophilus*, *Lixus* spp., *Lyctus* spp., *Meligethes aeneus*, *Melolontha melolontha*, *Migdolus* spp., *Monochamus* spp., *Naupactus xanthographus*, *Niptus hololeucus*, *Oryctes rhinoceros*, *Oryzaephilus surinamensis*, *Otiorrhynchus sulcatus*, *Oxycetonia jucunda*, *Phaedon cochleariae*, *Phyllophaga* spp., *Popillia japonica*,
 15 *Premnotypes* spp., *Psylliodes chrysocephala*, *Ptinus* spp., *Rhizobius ventralis*, *Rhizopertha dominica*, *Sitophilus* spp., *Sphenophorus* spp., *Sternechus* spp., *Sympyletes* spp., *Tenebrio molitor*, *Tribolium* spp., *Trogoderma* spp., *Tychius*
 20 spp., *Xylotrechus* spp., *Zabrus* spp.;
 (14) da ordem de Diptera, por exemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Bibio hortulanus*, *Calliphora erythrocephala*, *Ceratitis capitata*, *Chrysomyia* spp., *Cochliomyia* spp., *Cordylobia anthropophaga*, *Culex* spp., *Cuterebra* spp., *Dacus*

oleae, *Dermatobia hominis*, *Drosophila* spp., *Fannia* spp.,
Gastrophilus spp., *Hylemyia* spp., *Hyppobosca* spp.,
Hypoderma spp., *Liriomyza* spp., *Lucilia* spp., *Musca* spp.,
Nezara spp., Oestrus spp., Oscinella frit, Pegomyia
5 hyoscyami, Phorbia spp., Stomoxys spp., Tabanus spp.,
Tannia spp., *Tipula paludosa*, *Wohlfahrtia* spp.;
(15) da classe de Gastropoda, por exemplo, *Arion* spp.,
Biomphalaria spp., *Bulinus* spp., *Deroceras* spp., *Galba*
spp., *Lymnaea* spp., *Oncomelania* spp., *Succinea* spp.;
10 (16) da classe de helmintos, por exemplo, *Ancylostoma*
duodenale, *Ancylostoma ceylanicum*, *Acylostoma braziliensis*,
Ancylostoma spp., *Ascaris lubricoides*, *Ascaris* spp., *Brugia*
malayi, *Brugia timori*, *Bunostomum* spp., *Chabertia* spp.,
Clonorchis spp., *Cooperia* spp., *Dicrocoelium* spp.,
15 *Dictyocaulus filaria*, *Diphyllobothrium latum*, *Dracunculus*
medinensis, *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus*
multilocularis, *Enterobius vermicularis*, *Faciola* spp.,
Haemonchus spp., *Heterakis* spp., *Hymenolepis* *nana*,
Hyostrongylus spp., *Loa Loa*, *Nematodirus* spp.,
20 *Oesophagostomum* spp., *Opisthorchis* spp., *Onchocerca*
volvulus, *Ostertagia* spp., *Paragonimus* spp., *Schistosomen*
spp., *Strongyloides fuelleborni*, *Strongyloides stercoralis*,
Stronyloides spp., *Taenia saginata*, *Taenia solium*,
Trichinella spiralis, *Trichinella nativa*, *Trichinella*

britovi, *Trichinella nelsoni*, *Trichinella pseudopsiralis*, *Trichostrongulus spp.*, *Trichuris trichuria*, *Wuchereria bancrofti*.

(17) da ordem de Heteroptera, por exemplo, *Anasa tristis*, *Antestiopsis spp.*, *Blissus spp.*, *Calocoris spp.*, *Campylomma livida*, *Cavelerius spp.*, *Cimex spp.*, *Creontiades dilutus*, *Dasynus piperis*, *Dichelops furcatus*, *Diconocoris hewetti*, *Dysdercus spp.*, *Euschistus spp.*, *Eurygaster spp.*, *Heliopeletis spp.*, *Horciás nobilellus*, *Leptocorisa spp.*, *Leptoglossus phyllopus*, *Lygus spp.*, *Macropes excavatus*, *Miridae*, *Nezara spp.*, *Oebalus spp.*, *Pentomidae*, *Piesma quadrata*, *Piezodorus spp.*, *Psallus seriatus*, *Pseudacysta perseae*, *Rhodnius spp.*, *Sahlbergella singularis*, *Scotinophora spp.*, *Stephanitis nashi*, *Tibraca spp.*, *Triatoma spp.*;

(18) da ordem de Homoptera, por exemplo, *Acyrthosipon spp.*, *Aeneolamia spp.*, *Agonoscena spp.*, *Aleurodes spp.*, *Aleurolobus barodensis*, *Aleurothrixus spp.*, *Amrasca spp.*, *Anuraphis cardui*, *Aonidiella spp.*, *Aphanostigma piri*, *Aphis spp.*, *Arboridia apicalis*, *Aspidiella spp.*, *Aspidiotus spp.*, *Atanus spp.*, *Aulacorthum solani*, *Bemisia spp.*, *Brachycaudus helichrysi*, *Brachycolus spp.*, *Brevicoryne brassicae*, *Calligypona marginata*, *Carneocephala fulgida*, *Ceratovacuna lanigera*, *Cercopidae*, *Ceroplastes spp.*, *Chaetosiphon*

fragaefolii, *Chionaspis tegalensis*, *Chlorita onukii*,
Chromaphis juglandicola, *Chrysomphalus ficus*, *Cicadulina*
mbila, *Coccomytilus halli*, *Coccus* spp., *Cryptomyzus ribis*,
Dalbulus spp., *Dialeurodes* spp., *Diaphorina* spp., *Diaspis*
5 spp., *Doralis* spp., *Drosicha* spp., *Dysaphis* spp.,
Dysmicoccus spp., *Empoasca* spp., *Eriosoma* spp., *Erytroneura*
spp., *Euscelis bilobatus*, *Geococcus coffeae*, *Homalodisca*
coagulata, *Hyalopterus arundinis*, *Icerya* spp., *Idiocerus*
spp., *Idioscopus* spp., *Laodelphax striatellus*, *Lecanium*
10 spp., *Lepidosaphes* spp., *Lipaphis erysimi*, *Macrosiphum*
spp., *Mahanarva fimbriolata*, *Melanaphis sacchari*,
Metcalfiella spp., *Metopolophium dirhodum*, *Monellia*
costalis, *Monelliopsis pecanis*, *Myzus* spp., *Nasonovia*
ribisnigri, *Nephrotettix* spp., *Nilaparvata lugens*,
15 *Oncometopia* spp., *Orthezia praelonga*, *Parabemisia myricae*,
Paratrioza spp., *Parlatoria* spp., *Pemphigus* spp.,
Peregrinus maidis, *Phenacoccus* spp., *Phloeomyzus*
passerinii, *Phorodon humuli*, *Phylloxera* spp., *Pinnaspis*
aspidistrae, *Planococcus* spp., *Protopulvinaria pyriformis*,
20 *Pseudaulacaspis pentagona*, *Pseudococcus* spp., *Psylla* spp.,
Pteromalus spp., *Pyrilla* spp., *Quadraspidiotus* spp.,
Quesada gigas, *Rastrococcus* spp., *Rhopalosiphum* spp.,
Saissetia spp., *Scaphoides titanus*, *Schizaphis graminum*,
Selenaspidus articulatus, *Sogata* spp., *Sogatella furcifera*,

Sogatodes spp., *Stictocephala festina*, *Tenalaphara malayensis*, *Tinocallis caryaefoliae*, *Tomaspis* spp., *Toxoptera* spp., *Trialeurodes vaporariorum*, *Trioza* spp., *Typhlocyba* spp., *Unaspis* spp., *Viteus vitifolii*.

5 (19) da ordem de Isoptera, por exemplo, *Reticulitermes* spp., *Odontotermes* spp.;

(20) da ordem de Lepidoptera, por exemplo, *Acronicta major*, *Aedia leucomelas*, *Agrotis* spp., *Alabama argillacea*, *Anticarsia* spp., *Barathra brassicae*, *Bucculatrix thurberiella*, *Bupalus piniarius*, *Cacoecia podana*, *Capua reticulana*, *Carpocapsa pomonella*, *Cheimatobia brumata*, *Chilo* spp., *Choristoneura fumiferana*, *Clytia ambiguella*, *Cnaphalocerus* spp., *Earias insulana*, *Ephestia kuehniella*, *Euproctis chrysorrhoea*, *Euxoa* spp., *Feltia* spp., *Galleria mellonella*, *Helicoverpa* spp., *Heliothis* spp., *Hofmannophila pseudospretella*, *Homona magnanima*, *Hyponomeuta padella*, *Laphygma* spp., *Lithocolletis blancardella*, *Lithophane antennata*, *Loxagrotis albicosta*, *Lymantia* spp., *Malacosoma neustria*, *Mamestra brassicae*, *Mocis repanda*, *Mythimna separata*, *Oria* spp., *Oulema oryzae*, *Panolis flammea*, *Pectinophora gossypiella*, *Phylloconistis citrella*, *Pieris* spp., *Plutella xylostella*, *Prodenia* spp., *Pseudaletia* spp., *Pseudoplusia includens*, *Pyrausta nubilalis*, *Spodoptera* spp., *Thermesia gemmatalis*, *Tinea pellionella*, *Tineola*

bisselliella, Tortrix viridana, Trichoplusia spp.;

(21) da ordem de Orthoptera, por exemplo, *Acheta domesticus, Blatta orientalis, Blattella germanica, Gryllotalpa spp., Leucophaea maderae, Locusta spp., 5 Melanoplus spp., Periplaneta americana, Schistocerca gregaria.*;

(22) da ordem de Thysanoptera, por exemplo, *Baliothrips biformis, Enneothrips flavens, Frankliniella spp., Heliothrips spp., Hercinothrips femoralis, Kakothrips spp., Rhipiphorothrips cruentatus, Scirtothrips spp., 10 Taeniothrips cardamoni, Thrips spp.;*

(23) da classe de Protozoa, por exemplo, *Eimeria spp.*

Se apropriado, os compostos de acordo com a invenção podem, em certas concentrações ou taxas de aplicação, 15 também ser usados como herbicidas, protetores, reguladores de crescimento ou agentes para melhorar as propriedades das plantas, ou como microbicidas, por exemplo, como fungicidas, antimicóticos, bactericidas, viricidas (incluindo agentes contra víróides) ou como agentes contra 20 MLO (organismos semelhantes a micoplasma) e RLO (organismos semelhantes a riquetsia). Se apropriado, eles também podem ser empregados como intermediários ou precursores para a síntese de outros compostos ativos.

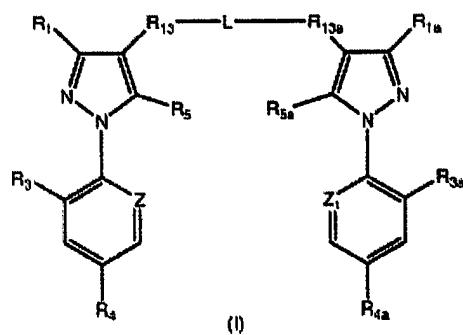
Em cada aspecto da invenção, os compostos e

composições da invenção podem ser aplicados contra uma única praga ou combinações das mesmas.

Os compostos ativos de acordo com a invenção, em combinação com boa tolerância das plantas e toxicidade favorável para animais de sangue quente e sendo bem tolerados pelo ambiente, são apropriados para proteger plantas e órgãos de plantas, para aumentar os rendimentos de colheita, melhorar a qualidade do material colhido e controlar as pragas dos animais, em particular insetos, aracnídeos, helmintos, nematódeos e moluscos, que são encontrados em agricultura, em horticultura, na criação de gado, em florestas, em jardins e instalações de lazer, na proteção de produtos armazenados e de materiais, e no setor de higiene. Eles podem ser de preferência empregados como agentes de proteção de plantas. Eles são ativos contra espécies normalmente sensíveis e resistentes e contra todos ou alguns estágios de desenvolvimento.

A invenção é ainda descrita pelos seguintes parágrafos numerados:

20 (1) Um composto de fórmula (I):



em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆, -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NNR₇)R₇, -C(=NNR₇)R₈, -C(=NNR₈)R₇, 5 e -C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

10 R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R₇, R₈, -C(O)R₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

15 R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀, R₁₁, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(=O)R₈, -NR₁₁C(=O)R₁₁, e -N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e C-R₃;

20 R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila

e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

5 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são 10 opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, 15 haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo 20 consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁- , -NR₁₁C(=O)-, -

$\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}-$, $-\text{NR}_{11}\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{11}-$, $-\text{NR}_{11}\text{SO}_2\text{NR}_{11}-$, $-\text{NR}_{11}\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{NR}_7)-$, $-\text{C}(=\text{NR}_8)-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}_{11}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$, e $-\text{S}(\text{O})_n\text{NR}_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
5 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser
10 substituído com um ou mais grupos independentemente
selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
15 um sal dos mesmos.

(2) O composto do parágrafo (1), em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_6$,
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{CH}(=\text{NR}_7)$, $-\text{CH}(=\text{NR}_8)$, $-\text{C}(=\text{NR}_7)\text{R}_7$, $-20 \text{C}(=\text{NR}_7)\text{R}_8$, $-\text{C}=(\text{NR}_8)\text{R}_7$, e $-\text{C}(\text{S})\text{NR}_7\text{R}_{11}$;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila,
cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo

consistindo de halogênio, R₇, R₈, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀, R₁₁, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, e -N=C(R₁₁)NR₆;

5 Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, 10 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

15 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são 20 opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,

haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

5 R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

10 R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de um $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

15 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

20 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

(3) O composto do parágrafo (1), em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, halogênio, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo 5 consistindo de halogênio, haloalquila, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, haloalquila, -NR₁₁R₁₂, e -N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são C-R₃;

10 R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila 15 e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos

independente mente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, 5 haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo 10 consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de um -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁, -C(=S)NR₁₁- , -S(O)_n- , e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de 15 alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser 20 substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou

um sal dos mesmos.

(4) O composto do parágrafo (1), em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, e -C(S)NR₇R₁₁;

5 R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são haloalquila;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, e -NR₁₁R₁₂;

Z e Z₁ são C-R₃;

10 R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₁₁ e R₁₂ são hidrogênio;

R₁₃ e R_{13a} são -S(O)_n-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi 15 arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente 20 selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou

um sal dos mesmos.

(5) O composto do parágrafo (1), em que:

R_1 e R_{1a} são ciano;

R_3 e R_{3a} são halogênio;

R_4 e R_{4a} são haloalquila;

5 R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, e $NR_{11}R_{12}$:

Z e Z_1 são $C-R_3$;

R_{11} e R_{12} são hidrogênio;

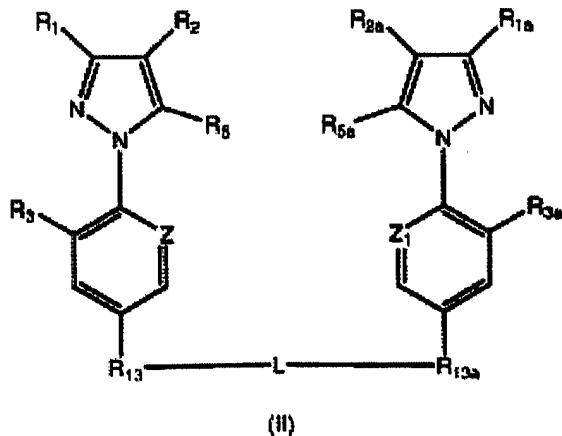
R_{13} e R_{13a} são $-S(O)_n-$;

10 L é alquila ou haloalquila; e

n é 2; ou

um sal dos mesmos.

(6) Um composto de fórmula (II):



15 em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R_6 , $-C(=O)R_6$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH(=NR_7)$, $-CH(=NR_8)$, $-C(=NR_7)R_7$, $-$

$C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NNR_7)R_7$, $-C(=NNR_7)R_8$, $-C(=NNR_8)R_7$,
e $-C(S)NR_7R_{11}$;

R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

5 R_3 e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} , R_{11} , $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, -
10 $C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}C(=O)R_8$, -
 $NR_{11}C(=O)R_{11}$, e $-N=C(R_{11})NR_6$;

Z e Z_1 são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila,
15 haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais
20 grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R_8 , R_9 e R_{10} ;

R_7 é selecionado do grupo consistindo de H e R_6 ;

R_8 é selecionado do grupo consistindo de $-OR_9$, $-OR_{11}$, -
 SR_9 , $-SR_{11}$, $-NR_9R_{11}$, e $-NR_{11}R_{12}$;

R_9 é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos 5 independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} e R_{11} ;

R_{10} é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, $-S(O)_nR_{11}$, $-S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}(C=O)R_{11}$, $-NR_{11}(C=O)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_nR_{11}$, $-NR_{11}S(O)_nNR_{11}R_{12}$, $-C(=O)R_{11}$, $-C(=O)OR_{11}$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)R_{11}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$;

R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, 15 cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-O-$, $-NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=O)-$, $-NR_{11}C(=S)-$, $-NR_{11}C(=O)O-$, $-NR_{11}C(=O)NR_{11}-$, $-NR_{11}C(=S)NR_{11}-$, $20 NR_{11}SO_2NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2-$, $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que

pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal dos mesmos.

10 (7) O composto do parágrafo (6), em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R_6 , $-C(=O)R_6$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH(=NR_7)$, $-CH(=NR_8)$, $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

15 R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R_3 e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

20 R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de R_{10} , R_{11} , $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NR_7)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}R_{12}$, e $-N=C(R_{11})NR_6$;

Z e Z_1 são $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila,

haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e - NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila,

cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-O-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

5 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

10 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxíimino; e

15 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal dos mesmos.

(8) O composto do parágrafo (6), em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, halogênio, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

20 R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R_3 e R_{3a} são halogênio;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, haloalquila, $-NR_{11}R_{12}$, e -

N=C(R₁₁)NR₆;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
5 alquinila, arila e heteroarila,
em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo
10 de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e
15 heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

20 R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -

C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo
5 consistindo de uma ligação, -O-, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,

10 P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
15 alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

(9) O composto do parágrafo (6), em que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo
20 consistindo de ciano, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo

consistindo de alquila, e $-NR_{11}R_{12}$;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
5 consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de uma ligação e $-S(O)_n-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
10 arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser
substituído com um ou mais grupos independentemente
15 selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

20 (10) O composto do parágrafo (6), em que:

R₁ e R_{1a} são ciano;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R_4 e R_{4a} são haloalquila;

R_5 e R_{5a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de alquila, e $-NR_{11}R_{12}$;

Z e Z_1 são $C-R_3$;

5 R_{11} e R_{12} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

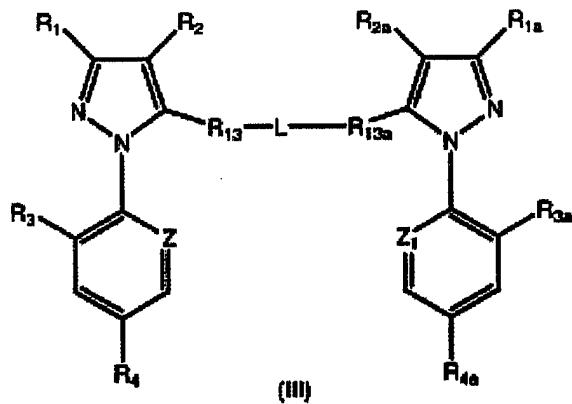
R_{13} e R_{13a} são um ligação;

L é alquila ou haloalquila; e

n é 2; ou

10 um sal dos mesmos.

(11) um composto de fórmula (III):



em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo

15 consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R_6 , $-C(=O)R_6$, $-C(=O)R_8$, $-C(=O)NR_{11}R_{12}$, $-CH(=NR_7)$, $-CH(=NR_8)$, $-C(=NR_7)R_7$, $-C(=NR_7)R_8$, $-C(=NR_8)R_7$, $-C(=NNR_7)R_7$, $-C(=NNR_8)R_8$, $-C(=NNR_8)R_7$, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, halogênio, ciano, nitro, 5 alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, ciano, nitro, R₇, R₈, -C(O)R₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₇)NR₁₁R₁₂, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

10 Z e Z₁ são independentemente selecionados do grupo consistindo de um átomo de nitrogênio e C-R₃;

R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,

15 em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

20 R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

5 R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

10 R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

15 R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁SO₂NR₁₁-, -NR₁₁SO₂- , -C(=NR₇)-, -C(=NR₈)-, -C(=O)-, -C(=O)NR₁₁-, -C(=S)NR₁₁-, -C(=NR₇)NR₁₁, -S(O)_n-, e -S(O)_nNR₁₁-;

20 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser

substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoximino; e

5 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

(12) O composto do parágrafo (11), sendo que:

R₁ e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de hidrogênio, ciano, halogênio, R₆, -C(=O)R₆,
10 -C(=O)R₈, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -CH(=NR₇), -CH(=NR₈), -C(=NR₇)R₇, -C(=NR₇)R₈, -C(=NR₈)R₇, e -C(S)NR₇R₁₁;

R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são independentemente selecionados do grupo
15 consistindo de hidrogênio, halogênio, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcóxi, e haloalcóxi;

R₄ e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de halogênio, R₇, R₈, -S(O)_nR₁₁, e SF₅;

Z e Z₁ são C-R₃;

20 R₆ é selecionado do grupo consistindo de alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila e heteroarila,
em que ditos grupos alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila

e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e R₆;

5 R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são 10 opcionalmente substituídos com um ou mais grupos independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀ e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano, nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila, 15 haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo 20 consistindo de hidrogênio, alquila, haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, haloalquenila, alquinila, e haloalquinila;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, -O-, -NR₁₁SO₂NR₁₁- , -NR₁₁SO₂- , -

$C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-C(=NR_7)NR_{11}$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi 5 arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente 10 selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxiimino; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

15 (13) O composto do parágrafo (11), em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, halogênio, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

20 R_3 e R_{3a} são halogênio;

R_4 e R_{4a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de halogênio, haloalquila, $-S(O)_nR_{11}$, e SF_5 ;

Z e Z_1 são $C-R_3$;

R_6 é selecionado do grupo consistindo de alquila,

haloalquila, cicloalquila, halocicloalquila, alquenila,
alquinila, arila e heteroarila,

em que ditos grupos alquila, haloalquila,
cicloalquila, halocicloalquila, alquenila, alquinila, arila
5 e heteroarila são opcionalmente substituídos com um ou mais
grupos independentemente selecionados do grupo consistindo
de R₈, R₉ e R₁₀;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;

R₈ é selecionado do grupo consistindo de -OR₉, -OR₁₁, -
10 SR₉, -SR₁₁, -NR₉R₁₁, e -NR₁₁R₁₂;

R₉ é selecionado do grupo consistindo de arila e
heteroarila,

em que ditos grupos arila e heteroarila são
opcionalmente substituídos com um ou mais grupos
15 independentemente selecionados do grupo consistindo de R₁₀
e R₁₁;

R₁₀ é selecionado do grupo consistindo de ciano,
nitro, hidroxila, halogênio, alquila, cicloalquila,
haloalquila, alcóxi, haloalcóxi, -S(O)_nR₁₁, -S(O)_nNR₁₁R₁₂, -
20 NR₁₁R₁₂, -NR₁₁(C=O)R₁₁, -NR₁₁(C=O)NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)_nR₁₁, -
NR₁₁S(O)_nNR₁₁R₁₂, -C(=O)R₁₁, -C(=O)OR₁₁, -C(=O)NR₁₁R₁₂, -
C(=S)R₁₁, -C(=S)NR₁₁R₁₂;

R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

R_{13} e R_{13a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de uma ligação, $-NR_{11}S_2NR_{11}-$, $-NR_{11}SO_2-$, $-C(=NR_7)-$, $-C(=NR_8)-$, $-C(=O)NR_{11}-$, $-C(=S)NR_{11}-$, $-S(O)_n-$, e $-S(O)_nNR_{11}-$;

5 L é um ligante selecionado do grupo consistindo de alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S, P, ou Si; e

10 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser substituído com um ou mais grupos independentemente selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S, alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e alcoxíimino; e

15 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou um sal dos mesmos.

(14) O composto do parágrafo (11), em que:

R_1 e R_{1a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de ciano, e $-C(S)NR_7R_{11}$;

20 R_2 e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo consistindo de $S(O)_nR_{11}$, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R_3 e R_{3a} são halogênio;

R_4 e R_{4a} são haloalquila;

Z e Z_1 são $C-R_3$;

R₇ é selecionado do grupo consistindo de H e alquila;
R₁₁ e R₁₂ são independentemente selecionados do grupo
consistindo de hidrogênio, alquila, e haloalquila;

5 R₁₃ e R_{13a} uma ligação;
L é um ligante selecionado do grupo consistindo de
alquila, alquenila, alquinila, cicloalquila, arila, arilóxi
arila, heteroarila, e qualquer combinação dos mesmos, que
pode, opcionalmente, conter um ou mais átomos de N, O, S,
P, ou Si; e

10 em que dito ligante pode, opcionalmente, ser
substituído com um ou mais grupos independentemente
selecionados de ciano, nitro, hidróxi, halogênio, O, N, S,
alquila, cicloalquila, alcóxi, tioalquila, oxo, oximino, e
alcoxiimino; e

15 n é independentemente 0, 1 ou 2; ou
um sal dos mesmos.

(15) O composto do parágrafo (11), em que:

R₁ e R_{1a} são ciano;

20 R₂ e R_{2a} são independentemente selecionados do grupo
consistindo de S(O)_nR₁₁, e 4,5-dicianoimidazol-2-il;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são haloalquila;

Z e Z₁ são C-R₃;

R₁₁ é haloalquila;

R₁₃ e R_{13a} são um ligação;
L é alquila ou haloalquila; e
n é 2; ou
um sal dos mesmos.

5 (16) Uma composição para tratamento de animais contra ectoparasitas compreendendo o composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 e um veículo aceitável.

(17) A composição do parágrafo 16, em que a composição é uma formulação tópica, dérmica ou subdérmica.

10 (18) A composição do parágrafo 16, em que a composição é uma microemulsão, pasta, formulação *pour-on*, formulação pronta para uso, formulação *spot-on*, solução oral, emulsão, solução injetável, suspensão ou formulação entérica.

(19) A composição do parágrafo 16, compreendendo ainda 15 um ingrediente pesticidamente ativo adicional.

(20) A composição o parágrafo 19, em que o ingrediente pesticidamente ativo adicional é selecionado do grupo consistindo de arilpirazóis, ácido nodulispórico ou derivados dos mesmos, lactonas macrocíclicas, formamidinas, 20 piretróides, reguladores de crescimento de insetos, compostos benzenodisulfonamida, agentes cestodais, derivados de piridilmetila, depsipeptídeos e misturas dos mesmos.

(21) Um uso da composição de qualquer um dos

parágrafos 16-20 na fabricação de um medicamento para o tratamento terapêutico e/ou profilático de um animal contra um ectoparasita e/ou um endoparasita.

5 (22) O uso do parágrafo 21, em que o tratamento é contra um ectoparasita selecionado do grupo consistindo de artrópodes, acarinos e misturas dos mesmos.

(23) O uso do parágrafo 21, em que o ectoparasita é selecionado do grupo consistindo de pulgas, moscas, piolhos, ácaros e carrapatos.

10 (24) O uso do parágrafo 21, em que o tratamento é contra um endoparasita.

(25) Uma composição insecticida compreendendo um composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 e um veículo aceitável.

15 (26) Um uso de um composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 na fabricação de uma composição para controlar pragas.

20 (27) Um método para a preparação de composições pesticidas, caracterizado pelo fato de que um composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 é misturado com extensores e/ou substâncias tensoativas.

(28) Um método para controlar pragas, em que um composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 ou uma composição de acordo com o parágrafo 25 é deixado agir

sobre as pragas e/ou seu ambiente ou sobre as plantas, partes das plantas, sementes, solos, áreas, materiais ou espaços a serem mantidos livres das mesmas.

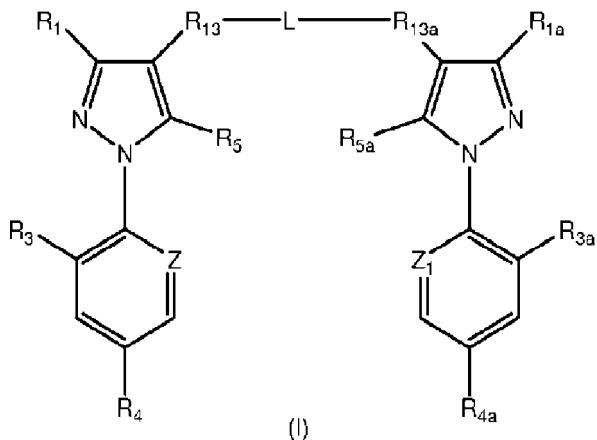
(29) Um uso de um composto de qualquer um dos 5 parágrafos 1-15 ou uma composição como definida no parágrafo 25 para controlar pragas.

(30) Um método para o tratamento ou prevenção de uma infestação ou iunfecção parasitária em um animal compreendendo administrar uma quantidade eficaz de um 10 composto de qualquer um dos parágrafos 1-15 ao animal necessitando do mesmo.

Tendo assim descrito em detalhe várias modalidades da presente invenção, deve ser entendido que a invenção definida pelos parágrafos acima não deve ser limitada aos 15 detalhes particulares descritos na descrição acima uma vez que muitas variações aparentes dos mesmos são possíveis sem sair do espírito ou escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da formula (I) :



caracterizado pelo fato de que:

R₁ e R_{1a} são independentemente ciano ou -C(S)NR₇R₁₁;

R₃ e R_{3a} são halogênio;

R₄ e R_{4a} são independentemente haloalquila;

R₅ e R_{5a} são independentemente selecionados dentre o grupo consistindo de alquila e -NR₁₁R₁₂;

Z e Z₁ são independentemente C-R₃;

R₇ é selecionado dentre o grupo consistindo em H e alquila;

R₁₁ e R₁₂ hidrogênio;

R₁₃ e R_{13a} são independentemente -S(O)_n-;

L é alquila; e

n é independentemente 0, 1 ou 2; ou

um sal dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que n é 0.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que n é 1.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que R₁ e R_{1a} são ciano.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizado pelo** fato de que R₄ e R_{4a} são CF₃.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado pelo** fato de que R₅ é NH₂.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado pelo** fato de que Z é C-Cl.

8. Composição para tratamento ou prevenção de uma infestação ou infecção parasitária em um animal **caracterizada pelo** fato de compreender um composto conforme definido na reivindicação 1 e um veículo veterinariamente aceitável.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo** fato de ser uma formulação tópica, dérmica ou subdérmica.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo** fato de ser uma microemulsão, pasta, formulação pour-on, formulação pronta para uso, solução oral, formulação spot-on, emulsão, solução injetável, suspensão ou formulação entérica.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizada pelo** fato de compreender ainda um agente adicional pesticidamente ativo.

12. Uso de um composto conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado pelo** fato de ser na fabricação de uma composição para controlar pragas.

13. Método para a preparação de composições pesticidas **caracterizado pelo** fato de que um composto conforme definido na reivindicação 1 é misturado com extensores e/ou substâncias tensoativas.

14. Método para controlar pragas **caracterizado pelo** fato de que um composto conforme definido na reivindicação 1 é deixado agir sobre as pragas e/ou seu ambiente ou sobre as plantas, partes de plantas, sementes, solos, áreas, materiais ou espaços a serem mantidos livres dos mesmos.

15. Uso de um composto conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado pelo** fato de ser para controlar pragas.

16. Uso de uma quantidade eficaz de um composto conforme definido na reivindicação 1 **caracterizado pelo** fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar ou prevenir uma infestação ou infecção parasitária em um animal necessitando do mesmo.